

PARTE 1: ESTRUCTURA, CRECIMIENTO Y CONTROL DE MICROORGANISMOS

INDICE

- Tema 2: Metodologías de observación y estudio morfológico de los microorganismos
- Tema 3: Estructura de la célula procariótica
- Tema 4: Otras estructuras externas
- Tema 5: Membrana citoplasmática
- Tema 6: Esporas bacterianas
- Tema 7: Estructura de los microorganismos eucarióticos
- Tema 8: Naturaleza de los virus
- Tema 9: Nutrición microbiana
- Tema 10: Metabolismo microbiano
- Tema 11: Factores ambientales que afectan al crecimiento microbiano
- Tema 12: Crecimiento microbiano
- Tema 13: control del crecimiento microbiano
- Tema 14: Esterilización, higienización, desinfección y antisepsia

TEMA 2: METODOLOGÍA DE OBSERVACIÓN Y ESTUDIO MORFOLOGICO DE LOS MICROORGANISMOS. Criterios de utilización de la microscopía óptica y electrónica. Tinciones para estudio de los microorganismos

El primer microscopio fue fabricado por un comerciante habilidoso Anthony Van Leeuwenhoek permite observar lo que no es visible al ojo desnudo, debido a q es una ciencia q se ocupa de organismos tan pequeños q el ojo humano no los puede ver a simple vista

Conceptos De Microscopia:

Resolución: la distancia mínima entre 2 objetos q los revela como identidades separadas, es "d" en la ecuación de Abbe $d = 0,5\lambda/n \sin \theta$

Donde: λ es la longitud de la onda de la radiación,

n es el índice de refracción

θ es la mitad del ángulo del cono de luz q entra en un objetivo

La resolución depende del tipo de fuente luminosa. La apertura numérica del condensador depende del índice de referencia.

Las limitaciones que tiene es q la λ tiene que estar dentro de la zona del visible 540nm, si el objetivo esta separado del objeto x el aire n = 1

Mejoras: no se puede utilizar luz de λ menor, si se puede aumentar la apertura numérica, utilizando aceite de inmersión, el objetivo recupera la radiación que se pierden mejorando así la resolución. El máximo poder de resolución en ópticos es 0,2 μ m y en electrónicos 0,2*10³ μ m.

Componentes:

Ocular: se compone de 2 lentes separados x un diafragma

Lentes de objetivos: amplían el tamaño de las preparaciones, pueden ser objetivos en seco o de inmersión q necesita líquidos incoloros del mismo índice de refracción que el cristal

M. Ópticos:

❖ Campo claro:

- Es el más utilizado por su versatilidad y disponibilidad.
- El condensador va a encargarse de que la luz incida sobre la muestra.
- Un microscopio ordinario forma una imagen oscura sobre un fondo claro ➤ Se puede utilizar sobre muestras teñidas y sin teñir.
- La observación es directa sobre un porta y un cubre.
- Para aumentar la visibilidad, acentuar sus características morfológicas y su conservación, es necesario la fijación y la tinción.
 - **Fijación:** proceso por el cual se conservan y fijan en su posición, estructuras externas e internas de las células. La fijación puede ser por calor (solo estructuras externas) o con fijadores químicos
 - **Colorantes:** compuestos con distintos grupos cromóforos (con enlaces dobles), q se unen a las células x enlaces iónicos, covalentes o hidrofóbicos. Los colorantes ionizables pueden ser básicos o ácidos:
 - Básicos: se unen a moléculas cargadas negativamente, como ácidos nucleicos y polisacáridos ácidos. Se suele usar el azul de metileno, fucsina básica...
 - Ácidos: se une a moléculas cargadas positivamente. Se suele usar eosina, rojo de bengala...
 - **Tinciones:** nos van a dar información adicional
 - Simples: se usa un solo colorante para ver formas sencillas

- Diferencial: permite clasificar bacterias en grupos según la tinción
 - Gram +: estructura de pared rígida
 - Gram -: estructura de pared poco rígida ➤Ácido-alcohol resistentes:
- Negativa: vemos la morfología y su resistencia al medio (permite ver la cápsula)
- Esporas: se distingue la espora y su disposición es un criterio taxonómico
- Flagelos: característica morfológica de diferenciación taxonómica ❖

Campo oscuro:

- Hace que veamos el medio oscuro y la molécula clara ➤
- No se usa para muestras teñidas
- Es útil para ver partes dispersas en un medio homogéneo ➤
- Se usa en la observación de sífilis
- Las bandas se destacan y se aprecian los movimientos Brownianos de las partículas
- Tiene baja utilidad y alto coste

❖ Contraste de fase:

- Permite apreciar la diferencia entre célula y medio, con gran claridad
- Permite examinar estructuras internas y visualizar células vivas en cultivos (no usa tinción)
- El coste es relativo pero tiene mucha utilidad ❖

Fluorescencia:

- Se caracteriza x no tener una fuente emisora de luz, sino q es la muestra la q emite luz al ser excitada por 1 láser
- Los fluorocromos absorben energía, se excitan y la liberan en forma de luz, x tanto necesitamos un láser y un detector de fluorescencia.
- La λ a la q absorben (UV) y emiten (visible) crean diferentes espectros de absorción y emisión.
- Dos fluorocromos importantes son la fluorescencia y la ficoeritrina
- Las aplicaciones se dan sobretodo en inmunofluorescencia y se usan aparatos como el citómetro de flujo

M. Electrónicos:

Vamos a usar electrones como fuente de radiación, mejorando 1000 veces la resolución (d). Los electrones se van a dirigir por electroimanes (no lentes), viajan en el vacío y tienen bajo poder de penetración

❖ Transmisión:

- Crea imagen a partir de las radiaciones q atraviesan la muestra (cortes ultrafinos) ➤
- Preparación de muestras: fijación, deshidratación, inclusión en plástico, ultramicrotoma (cortes), tinción (metales pesados)
- Criofractura: congelación a -196°C y calentamiento a 100°C (para mantener mejor la estructura interna y el mantenimiento) cortes y vacío y replica de la superficie

❖ Barrido:

- Imagen creada a partir de electrones q atraviesan la muestra, pero son reflejados y recogidos tras chocar con la muestra
- Preparación: fijación, deshidratación, secado
- Se conservan superficies para evitar el colapso celular
- Se cubren con capas finas de metales pesados para evitar la formación de una capa eléctrica

- El número de electrones q alcanzan el detector depende de la superficie de la muestra: área elevada- nº alto claro/ área baja - nº bajo oscuro

TEMA 4: OTRAS ESTRUCTURAS EXTERNAS: Cápsulas, flagelos, filamentos axiales y fimbrias. Composición y función

Existen 3 grandes dominios:

- Eucariotas: células con núcleo definido
- Bacterias
- Arqueas

Comparación Entre Células Procariotas Y Eucariotas:

- Eucariota: tiene el núcleo separado del citosol por doble membrana, en su interior está el material genético, en cambio en procariotas no están separados del citosol por ninguna membrana
- Las células eucariotas tienen orgánulos (mitocondrias y cloroplastos), las bacterias no tienen orgánulos dentro de ellas
- Las procariotas tienen una pared q no poseen las eucariotas, en su composición varía con respecto a la pared de algunas eucariotas. Esta pared es característica de las células procariotas
- La pared celular de las bacterias presenta una estructura semirígida y compleja, es la responsable de la forma de la bacteria, esta rodeando a la membrana plasmática y la protege. Esta presente en “casi todas” las procariotas

Estructuras Externas A La Pared Celular:

Presentan distintas funciones:

- Protección: cápsulas
- Hay bacterias q tienen sistemas de adhesión: fimbrias
- Hay estructuras implicadas en la movilidad: flagelos y filamentos axiales.

La existencia de este tipo de estructuras caracterizará las bacterias ❖

Cápsula:

- Estructura q rodea a la bacteria y q tiene una estructura bastante definida alrededor de ella
- La cápsula tiene diferentes funciones, solo esta presente en algunas especies bacterianas, cuya composición son polisacáridos o proteínas (muy raro) y se ve x tinción negativa
- Son un mecanismo importante de supervivencia, virulencia: presenta protección frente a la desecación y frente a agresiones químicas
- Las bacterias patológicas con cápsula las hace ser virulentas, son resistentes al sistema inmune, fagocitosis y frente a la fijación del complemento.

❖ Limos y exopolisacaridos:

- Se diferencian de la cápsula en q no es una estructura redondeada, definida.
- Es un material extracelular, sin estructura definida. Permite la formación de biofilms bacterianos, estas estructuras les permite adherirse a las rocas, plantas... son comunes en bacterias naturales
- Las bacterias van segregando polisacáridos y forman la matriz, las bacterias se adhieren formando colonias
- También tiene importancia en patogénica: son las responsables de la caries, también tiene importancia en las infecciones de implantes... estos biofilms protegen de los anticuerpos, de la fagocitosis y dificultan la llegada de antibióticos

❖ Fimbrias y pili:

- También están implicados en la adhesión

- Apéndices cortos, finos, similares a pelos, mas delgados q los flagelos y mas numerosos. No participan en la movilidad celular. están compuestos por una proteína PILINA, en disposición helicoidal
- Siempre peritricos
- Carecen de sistema de anclaje
- No están presentes en todas las bacterias (son mas frecuentes en las Gram -) no están presentes tampoco en células eucariotas
- Presentan una función de adhesión, se adhieren de forma especifica a un receptor, para las bacterias patógenas los receptores están en nuestras células, tienen especificidad x lo q según la célula se unirá una bacteria u otra
- Hay bacterias con fimbrias q reconocen manosa pero q no son patógenas
- Hay 2 tipos de fimbrias con funciones diferentes:
 - Implicados en adhesión: paso previo a la colonización
 - Los “pili” sexuales: unión de células previo a transferencia de ADN, permiten la unión para el cambio genético

❖ Flagelos:

- Largo apéndice filamentoso, están formados por proteínas; la diferencia con las fimbrias, a parte de la función, es q presentan una estructura mas grande y mas compleja. También se disponen en forma helicoidal
- La unidad básica es la flagelina (proteína)
- Son demasiado finos para ser vistos al microscopio óptico, determinadas tinciones aumentan su diámetro
- Son frecuentes en los bacilos y raros en los cocos
- Se pueden encontrar en las eucariotas (pero su estructura es mas compleja) ➤

Son responsables del movimiento bacteriano, consumen para ello ATP ➤

Estructura del flagelo:

- El filamento: región mas externa, formada x subunidades de flagelina, es una estructura semirigida, no puede flexionarse
 - El gancho: región de la base del flagelo, une el filamento con la parte motora, movimiento rotacional del filamento sobre el cuerpo basal
 - Cuerpo basal: es la parte motora del flagelo, sirve de anclaje a la pared celular y membrana citoplasmática. Esta compuesta x una serie de anillos proteicos.
- El flagelo se adapta a la estructura de la pared y será diferente en Gram + y -
 - Se pueden alterar la dirección y la velocidad de rotación, pueden dar distintas formas de movilidad
 - Se pueden presentar en 4 disposiciones diferentes q se pueden utilizar como criterios de clasificación:
 - Monotrico: un solo flagelo
 - Anfitrico: un flagelo en cada extremo con disposición polar en cada extremo
 - Lofotrico: 2 o mas flagelos en uno o ambos extremos de la célula
 - Peritricos: todos los flagelos distribuidos por toda la superficie de la célula
 - Dependiendo de la disposición de los flagelos van a tener un movimiento u otro y una velocidad u otra, el movimiento de la bacteria va a ser contraria al movimiento del flagelo.

➤ Movimiento del flagelo:

- Las bacterias con flagelos peritricos alterna carreras y volteretas en ausencia de estímulos de movimientos al azar
 - Carreras: la bacteria se mueve en una dirección durante un cierto periodo de tiempo

- Tumbos o volteretas: la bacteria cambia de forma brusca y al azar de dirección
 - La movilidad de las bacterias es una ventaja evolutiva
 - Taxis aproximación o alejamiento de una bacteria con respuesta a un estímulo, movimiento positivo o negativo dependiendo del estímulo son los taxis.
 - Fototaxis: respuesta a la luz
 - Quimiotaxis: respuesta a señales químicas
 - Para las bacterias la presencia de flagelos es un carácter taxonómico
- Diferencias entre fimbrias y flagelos:
- Los pili no están implicados en el movimiento sino q están implicados en la adhesión y en la conjugación bacteriana

):

- También están implicados en el movimiento, es otro tipo de locomoción exclusivo de un grupo de bacterias, las espiroquetas, son bacterias Gram negativas. Son extremadamente finos y con disposición helicoidal
- Las espirotecas tienen una morfología característica: un cilindro protoplásmico central. Tienen 2 (o varios) flagelos periplásmicos (filamentos axiales) q van de un extremo a otro y q en ocasiones se superponen rodeando a la célula debajo de la membrana externa
- La rotación de los flagelos hace q la célula gire en dirección opuesta avanzando como un sacacorchos. También la rotación flagelar podría flexionar o doblar a la célula y ser responsable del movimiento reptante.

TEMA 3: ESTRUCTURA DE LA CÉLULA PROCARIOTA. Diferencias entre bacterias y arqueas. Pared celular: composición y funciones. Protoplastos y bacterias sin pared

Pared Celular:

Estructura semirígida y compleja, responsable de la forma de la célula. Rodea a la membrana y la protege, esta presente en “casi” todas las procariotas

❖ Funciones de la pared celular:

- Confiere la morfología característica a la célula ➤
 - Papel importante en patogénesis
 - Impide la rotura de la célula bacteriana cuando la presión interior es mayor a la exterior
 - Necesaria para el crecimiento y la división celular ➤
- Barrera selectiva:
- Escape de enzimas
 - Previene entrada de toxinas

❖ Composición de la pared celular: Bacterias:

- Se clasifican las bacterias en función a sus diferencias en la composición de la pared celular. Según esto diferenciamos entre Gram + y Gram -
- Su diferencia radica en el peptidoglicano (red macromolecular de la q depende la rigidez de la pared), composición base de la pared
- Las Gram + presentan una red mas compacta, mas densa comparado con las Gram -, a mayor compactación mayor rigidez

➤ Composición del peptidoglicano:

- La columna vertebral es una cadena de glucano, un disacárido formado x unidades alternantes de β 1,4. A cada disacárido esta unido un tetrapeptido, los aminoácidos q componen este tetrapeptido son aminoácidos básicos

PARTE 1: ESTRUCTURA, CRECIMIENTO Y CONTROL DE MICROORGANISMOS

(alanina, glutámico, lisina y diaminopinérico). La alanina puede ser D y L, pero la lisina siempre es L.

- La alternancia de los aminoácidos es D y L, estos aminoácidos se unen por enlaces peptídico.
- El n-acetilglucosamina (NAG) y n-acetilmuranico (NAM) son los q forman el dimero
- Se forman uniones entre cadenas q se forman por puentes peptídico cruzados, se realiza entre cadenas paralelas. Esta unión la realizan las enzimas fundamentales, estas son las transpeptidasas, esto da lugar a los antibióticos β -lactámicos q actúan a este nivel
- Gram positivas:
 - Las paredes son mas rígidas, hay mayor número de uniones y puentes con varios aminoácidos, son puentes intercatenarios, mediante una cadena peptídica de glicina, es un puente de 5 glicinas
- Gram negativas:
 - Menor número de uniones y los puentes son directos, no existen los puentes de glicina. El peptidoglicano es el 10% de la pared celular
- La solidez del peptidoglicano se debe a varios factores:
 - Estabilidad del enlace β 1-4 de la cadena de glucano
 - Gran cantidad de enlaces de H entre cadenas paralelas
 - Entrecruzamiento de las cadenas por enlaces peptídico (a mayor número de uniones intercatenarias mayor rigidez)
 - La alternancia de aminoácidos L y D forman polímeros mas compactos q solo con uno de los isómeros
- Biosíntesis del peptidoglicano:
 - Durante los procesos de crecimiento o división celular, las autolisinas abren poros para insertar nuevos fragmentos de peptidoglicano. Es una diana selectiva. La síntesis tiene 4 fases.
 - Biosíntesis de UDP-n-acetilmuranoilpeptapéptido: esta etapa tiene lugar en el citoplasma y en esta etapa actúan los fármacos fosfomicina y d-cicloserina
 - Formación de la unidad básica del peptidoglicano: se produce la salida al exterior
 - Polimerización: en esta etapa actúan los fármacos vancomicina y bacitracina A
 - Formación de puentes cruzados: donde actúan los β -lactámicos
 - Todos estos antibióticos solo actúan sobre células en crecimiento, la actuación de estos provoca la formación de peptidoglicanos incompletos y mas débiles
- Métodos de diferenciación entre Gram positivas y Gram negativas:
 - La composición de la pared celular queda diferenciada con la tinción de Gram, mediante la adición secuencial de colorantes y reactivos nos permite diferenciarlas
 - El mordiente retiene al colorante
 - El alcohol no va a diferenciarlas
 - En las Gram negativas la formación de poros permite salir al colorante
 - El colorante q se utiliza es un colorante de contraste
- Estructura de la pared de Gram positivas:
 - Tiene proteínas asociados y ácidos teicóides con peptidoglucano y ácido lipoteicoico. El peptidoglicano representa el 90%, presenta varias capas con

uniones intercatenarias indirectas, en el tetrapeptido hay L-Lys. Hay uniones intercatenarias por la presencia de puentes de Gly.

- Ácidos teicónicos presentes en la mayoría de las bacterias (polisacáridos ácidos) son polialcoholes (glicerol fosfato o ribitol fosfato) unidos por enlace fosfodiéster, unidos a otros azúcares y D-Ala
- Ácido lipoteicoico unido a la membrana citoplasmática (ácido glicero-teicoico) presentes en muchas bacterias
- Funciones:
 - ☐ Aportan carga -
 - ☐ Determinante de patogenicidad ☐

Receptores de fagos

➤ Estructura de la pared de las Gram negativas:

- Por encima de la capa de peptidoglicano hay otra membrana, una membrana externa cuya composición es diferente a la membrana bacteriana
- El peptidoglicano: capa fina de 10% hay uniones intercatenarias directas, no poseen ácidos teicoicos. El peptidoglicano unido a la membrana externa x lipoproteínas
- Lipopolisacárido:
 - ☐ Funciones receptor de fagos
 - ☐ Facilita la adhesión
 - ☐ Impide la fijación del complemento ☐

Impide la fagocitosis

- ☐ Actúa como endotoxina
- ☐ Rodea a la capa de peptidoglicano ☐

Esta compuesto x:

- ☐ Lipoproteínas (proteínas unidas a lípidos) ☐

Fosfolípidos

- ☐ Lipopolisacáridos, 2 regiones:
 - lípidos a: función de endotoxina

▪ Composición:

- ☐ Antígeno O polisacárido
- ☐ Núcleo polisacárido
- ☐ Lípido A ácidos grasos: parte interna

Estructura De La Pared Celular De Las Bacterias Ácido Alcohol Resistentes:

- Se descubrieron porque no se teñían bien por la tinción de Gram, este tipo de pared esta presente en grupos de bacterias importantes
- La tinción de estas moléculas se lleva a cabo por una tinción, secuencian en el cual hay un paso de decoloración del ácido y alcohol en las q estas no se decoloran. Esta tinción se denomina tinción de Ziehl-Neelsen
- Además de un peptidoglicano especial en el q no hay NAM sino n-glucolilmuranico
- Presencia de fina capa de arabinogalactano

Membrana Externa:

- Proteínas asociadas
- Presencia de ácidos micólicos: ácidos complejos (β -hidroxiácidos, grasas ramificadas) difíciles de teñir
- Glucolípidos
- Tenemos diferentes composiciones de la pared celular de Gram positivas, negativas y ácido alcohol resistentes

Paredes Celulares Atípicas:

Bacterias q no poseen paredes o presentan muy poca composición de pared

Micoplasmas: son procariotas q de forma natural no poseen paredes o presentan muy poco material de pared. Los micoplasmas son las bacterias más pequeñas q se conocen, son las únicas q poseen en sus membranas citoplasmática esteroides, ayudan a la compactación de la membrana. Los micoplasmas fueron confundidos con virus

Formas L: nombre en honor al instituto Lister, bacterias pequeñas defectivas en su pared (completa o parcialmente), si desaparece x completo no puede volver a sintetizarlo, se forman de forma espontánea o tras tratamiento.

Arqueas:

- Grupo filogenéticamente separado de las demás bacterias
- Sus paredes difieren del resto de las bacterias
- Gran diversidad de pared dentro de los distintos grupos (adaptación q presentan al medio)
 - o Halófilos extremos: ambientes de elevada salinidad
 - o Metanógenos: sintetizan metano en condiciones anóxicas
 - o Termoacidófilas: habitan ambientes terrestres principalmente
- Género Thermoplasma: no tiene pared
- Algunas poseen una pared formada x un polisacárido parecido al peptidoglicano: pseudopeptidoglicano o pseudomureína
 - o N-acetilglucosamina
 - o N-acetilalosaminouronico
 - o Enlaces β 1-3 glucosídicos
- Otras poseen alguna estructura con función e pared celular
 - o Un heteropolisacárido complejo sulfatado
 - o Una capa paracristalina (capa S) formada x proteínas de simetría hexagonal (ambientes extremos)
- La pared celular es una diana farmacológica selectiva, es un blanco de acción de antibióticos.
- Los lisozimas atacan a las Gram positivas formándose los protoplastos, la pared celular esta destruida, contenido celular intacto
- Los lisozimas atacan a las Gram negativas formándose los esferoplastos, se conserva parte de la pared y parte de la membrana externa.
- Al cambiarles del medio a medios extremos se ve la labilidad de las bacterias sin pared

TEMA 5: MEMBRANA CITOPASMÁTICA. Composición y funciones.

Citoplasma bacteriano: material genético, ribosomas, vesículas d gas, inclusiones y sustancias de reserva

Estructuras Internas A La Pared:

- ❖ Mesosomas invaginaciones de la membrana citoplasmática, se encuentran tanto en Gram positivas como en negativas, tienen una función exacta todavía desconocida:
 - Pueden estar implicados en la formación de la pared durante la división celular
 - Pueden estar implicados en procesos de selección

Membrana plasmática:

- ❖ Es una fina estructura q rodea a la célula, es vital para la célula, separa el interior de la célula del entorno y actúa como una barrera selectiva
- ❖ Es una bicapa lipídica formada x fosfolípidos dispuestos de forma espontánea en forma de bicapa
- ❖ Diferentes membranas en bacterias y arqueas:

- En bacterias: no existen esteroides (excepto en micoplasmas) algunas bacterias poseen hopanoides
- Tanto en bacterias como en eucariotas los enlaces entre glicerol y ácidos grasos son enlaces tipo éster
- En arqueas: el enlace es de tipo éster, le hace más resistente, no poseen ácidos grasos sino isopreno. Lo q existe es una monocapa lipídica (tetraéteres) mas estables y resistentes (bacterias hipertermófilas)
- **Función:**
 - Interviene en el transporte de sustancias debido a q presenta una permeabilidad selectiva
 - Este transporte puede ser:
 - ☐ Las células pueden requerir o no energía
 - ☐ Si la molécula se modifica en su transporte
 - ☐ Si la molécula pasa directamente a vía proteínas de membrana
 - ☐ Transporte pasivo: no requiere energía; difusión simple, facilitada y ósmosis
 - ☐ Transporte activo: requiere energía, utiliza proteínas. A través de uniportadores, simcoportadores y antiportadores
 - Procesos metabólicos generadores de energía
 - Enzimas encargadas de la degradación de nutrientes
 - Enzimas encargadas de la síntesis de componentes celulares ▪
- Participa en:
 - ☐ Secreción y ensamblaje de proteínas extracitoplasmáticas ☐
 - Replicación del ADN
 - ☐ Recepción de estímulos
 - Transporte exclusivo en bacterias: translocación de grupos; la sustancia es químicamente alterada y requiere energía
- **Translocación de grupos:**
 - El compuesto se va a transportar sufre una modificación a su paso x la membrana, x lo q tendremos 2 productos diferentes dentro y fuera de la célula
 - Supone un ahorro de energía para la célula respecto al transporte activo, tiene importancia en bacterias fermentadoras. No se encuentra en las bacterias de metabolismo respiratorio
 - Transporte a través de la membrana + modificación química

Citoplasma Bacteriano:

- Está formado por un 50% de agua, contiene principalmente proteínas (enzimas), azúcares, lípidos, iones inorgánicos y muchos compuestos de bajo peso molecular.
- A diferencia del citoplasma eucariótico, no posee citoesqueleto y red de fibrillas q son responsables de la forma celular

❖ Región nuclear:

- Región clara q destaca sobre un fondo mas denso q es el citoplasma. Ausencia de membrana (Contorno irregular y difuso), la región nuclear no está separada del citoplasma. Contiene una única molécula de ADN bacteriano circular, larga y cerrada. Cromosoma bacteriano o genóforo.
- Excepciones:
 - Cromosoma lineal
 - Dos cromosomas

PARTE 1: ESTRUCTURA, CRECIMIENTO Y CONTROL DE MICROORGANISMOS

- Cromosoma bacteriano: el ADN está superenrollado (1mm lineal), no está unido a histonas (proteínas responsables en eucariotas del plegamiento) sino a proteínas parecidas, poliaminas y a magnesio
- La forma de división es x fisión binaria: proceso x el q la célula se divide para producir 2 células hijas iguales
 - Duplicación del ADN
 - Formación del “septo” separa el contenido citoplasmático
 - Dotación a cada célula hija de una copia completa del cromosoma bacteriano
- Formación de la pared celular
 - Separación de las células hijas
- La diferencia con la célula eucariota es q no hay aparato mitótico ni ciclo celular ➤
- Plasmidos: elementos genéticos extracromosómicos, tienen una replicación autónoma, no son esenciales, se encuentran en algunos microorganismos, les aporta resistencia a antibióticos y factores de patogenicidad
- ❖ **Ribosomas:**
 - Estructura donde se lleva a cabo la síntesis de proteínas, se denominan 70S, está compuesto x 2 subunidades q contienen ARN ribosómico y proteínas (30S y 50S) la diferencia del tipo de ribosoma hace q sean una diana para los antibióticos
- ❖ **Inclusiones o cuerpos de inclusión:**
 - Son depósitos o gránulos de reserva q se encuentran en el citoplasma bacteriano, su función es almacenar energía o material estructural
 - Algunas inclusiones son comunes a una amplia variedad de bacterias, mientras q otros están limitados a un pequeño número de especies: criterio de clasificación
 - Gránulos rodeados de una fina membrana lipídica (sin la estructura típica de membrana lipídica)
 - Se observan bien al microscopio electrónico, se puede también observar mediante tinciones al microscopio óptico
 - Estos gránulos de reserva pueden ser:
 - inclusiones orgánicas:
 - inclusiones polisacarídicas: el glucógeno es un polímero de subunidades de glucosa parecido al almidón, es una reserva de carbono para obtener energía
 - gránulos lipídicos
 - Polímeros de ácido poli β-hidroxibutirato. Reservas de C para obtener energía. Presentes en Bacillus y Pseudomonas
 - Inclusiones inorgánicas:
 - gránulos de polifosfato
 - Gránulos de azufre: reserva de energía para las bacterias q obtienen energía al oxidar el azufre. Thiobacillus
 - Corpúsculos metacromáticos (gránulos de volutina): formas de reserva de fosfato inorgánico, tinción especial x colorantes básicos (azul de toluidina) y cambio de color (violeta) fenómeno de metacromasia. Ejem: Corynebacterium y Lactobacillus
- ❖ **Orgánulos especiales:**
 - Confieren características específicas a la bacteria:
 - Magnetosomas: acumulo de óxido férrico, permiten a la bacteria responder a campos magnéticos. Ejem: Aquaspirillum magnetotacticum
 - Vesículas de gas: cavidades huecas q se encuentran en muchas procariotas acuáticas. Habbacterium. Permiten la flotabilidad de forma selectiva.

TEMA 6: ESPORAS BACTERIANAS. Estructura, composición y propiedades de resistencia. Diferencias entre endosporas y exosporas. Esporulación y germinación

Endosporas:

Son formas de resistencia, les va a permitir vivir en condiciones adversas. (Muchas especies del suelo) generalmente se encuentran en:

- Las Gram positivas, Bacillus, Clostridium
- Gram negativas Oscillospira (menor las bacterias q forman esporas)

Las esporas no son formas de reproducción, sino q es una forma de mantenerse una estructura criptobiótica a lo largo del tiempo

Son cuerpos deshidratados con una pared gruesa, con capas adicionales.

Se forman en el interior de la célula y se liberan al medio ambiente donde sobreviven en condiciones adversas. Tienen gran importancia en microbiología alimentaria, industrial y medica. Algunas especies son patógenos peligrosos

La situación de la spora en la célula madre o esporangio difiere según la especie. Criterio de clasificación:

- Central
- Subterminal
- Terminal
- Terminal con esporangio hinchado

❖ Estructura:

- **Exosporio:** capa mas externa, no siempre está presente, presenta naturaleza proteica
- **Cubierta:** capas de proteínas específicas de la spora (tipo queratinas ricas en Cys, abundancia de puentes disulfuro, es la responsable de la resistencia a muchos compuestos químicos
: capas de peptidoglicano, poco entrecruzado y distinto al de la pared celular
- **Núcleo o protoplasto:**
 - Core o pared celular de la spora
 - Centro de la spora: membrana plasmática, ácido β dipicolínico (único en esporas, en las células vegetales no existe)

❖ Resistencia:

- Estabilización del ADN x dipicolinato calcico (DPC) y proteínas ácido-solubles. La importancia del DPC es q es el 15% del peso seco de la célula. El DPC es:
 - Una reserva de calcio
 - Durante la esporulación secuestra calcio
 - Durante la germinación libera calcio
- Deshidratación del protoplasto, el cortex puede eliminar osmóticamente el agua del protoplasto
- Proteínas celulares adaptadas a vivir en condiciones adversas ➤

Tipos de resistencias:

- Resistencias al calor: gracias al bajo contenido en agua y al contenido del DPC
- Resistencia a radiaciones: x los puentes disulfuro
- Resistencia a productos químicos: impermeabilidad de la cubierta de la spora

❖ Esporulación, esporogénesis o formación de esporas:

- Se lleva a cabo cuando la célula detecta una condición adversa. ➤

En la fase 0 se duplica el material genético

- Fase 1: se produce la condensación del ADN. Formación de filamentos axiales

- Fase 2: separación del ADN entre la q va a ser la espora y lo q va a ser la célula vegetativa. Formación del septo
- Fase 3: formación de la preespora: la membrana de la célula madre rodea la espora, formación de la corteza entre las 2 membranas y empieza a deshidratarse
- Fase 4: se incorpora el DPC. Nueva deshidratación y se forma la corteza
- Fase 5: formación de las envueltas, formación de las 2 capas de proteínas q rodean a la espora
- Fase 6: maduración: desarrollo de la resistencia al calor y a las sustancias químicas
- Fase 7: lisis de la célula vegetativa y liberación de la espora, la espora ya ha sintetizado todo el sistema de resistencia. Estas estructuras son capaces de resistir 100 años. Cuando las condiciones son favorables para vivir las esporas germinan

❖ Germinación:

- Activación
 - Germinación: pérdida de DPC, cortex, proteínas
 - Crecimiento: captación de agua, síntesis de nova de ADN, ADN y proteínas ➤
- La germinación no es una forma de reproducción

Exosporas:

No son formas de resistencia, sino q son órganos de dispersión, también son un criterio de clasificación.

Algunas bacterias filamentosas son capaces de formar micelios (hijas) q no se fragmentan y producen esporas. Son esporas asexuales.

Los actinomicelas: en condiciones de ausencia de nutrientes se produce la formación de filamentos:

- De sustrato (hacia el exterior)
- Aéreos

TEMA 7: ESTRUCTURA DE LOS MICROORGANISMOS EUCARIÓTICOS.

Diferencias estructurales y funcionales entre microorganismos eucarióticos y procarióticos

	PROCARIOTAS	EUCARIOTAS
Tamaño	0,2-2	10-100
Núcleo	No	Si
Orgánulos membranosos	No	Si
Citoesqueletos	No	Si
Ribosomas	70S	80S (Excepto mitocondrias)
Cromosomas	1 circular	Varios lineales con histonas
Membrana plasmática	Sin esteroides (micoplasma)	Con esteroides
Flagelos	Una proteína, rotación	Microtubulos, ondulatorio
Pared celular	Compleja (micoplasma)	Menos compleja
División	Fisión binaria	Mitosis
Recombinación sexual	Transferencia unilateral, transfiere fragmentos de ADN)	Zigoto y meiosis

Micoplasma: únicos procariotas con esteroides en la membrana y sin pared celular

TEMA 8: NATURALEZA DE LOS VIRUS. Características de la partícula vírica. Generalidades de la multiplicación de los virus. Bacteriófagos. Ciclos lítico y lisogénico. Fundamento del cultivo de bacteriófagos

El virus es un microorganismo acelular, mas pequeño q las bacterias. La palabra virus proviene del latín y significa veneno. Tiene naturaleza molecular no celular. Sin la presencia de una célula no son capaces de multiplicarse, ya q para la multiplicación necesitan del material celular de la célula.

Los virus son por tanto entidades infecciosas acelulares, solo pueden reproducirse en células metabolitamente activas, son parásitos intracelulares obligados

Características Generales De Los Virus:

- Organización acelular sencilla compuesta por un ácido nucleico rodeado de una cubierta proteica denominada cápsida
- Fase extracelular: la partícula vírica (virión) es metabólicamente inerte
- Fase intracelular: multiplicación vírica. Es metabólicamente activa
- Infección de la celular: reacción específica
- Hospedadores de los virus:
 - o Animal
 - o Vegetal
 - o Microorganismos: bacterias (bacteriófagos)
- Tamaño variable: 20-300nm

Estructura De La partícula vírica:

- Nucleocapsida: material genético mas cápsida
- Envoltura: bicapa lipidica mas proteínas, rodean a la nucleocápsida
 - o Virus envueltos
 - o Desnudos
- Otros componentes: proteínas (enzimas) dentro de la nucleocápsida

Material Genético:

Un único tipo: ADN o ARN de tamaño variable

- Monocatenario o bicatenario
- Lineal o circular cerrado covalentemente
- Fragmentado (varios segmentos)
 - o ADN: la mayoría son bicatenarios lineales
 - o ARN: la mayoría son monocatenarios lineales polaridad positiva (ARNm) o negativa
 - Polaridad positiva: si directamente sobre este ARN puede unirse un ribosoma y traducir la proteína, actúa como ARNm
 - Polaridad negativa: necesita de una proteína para poder traducir proteínas

Cápsida:

Formada por capsómeros (subunidades proteicas)

- Uno o varios tipos de proteínas, la forma de ensamblaje dependerá de la conformación de los capsómeros

Morfología:

- Poliédrica: icosaedrica
- Helicoidal: virus de la rabia, del mosaico del tabaco...
- Compleja: algunos fagos tienen varias estructuras

Función:

- Protección del ácido nucleico
- Transporte del ácido nucleico
- Unión a la célula hospedadora, va a determinar la especificidad

Envoltura:

Estructura membranosa, bicapa lipídica con proteínas

- Glicoproteínas espículas

En general:

- Las proteínas son codificadas por genes víricos
- La bicapa lipídica procede de la célula hospedadora

Los virus una vez multiplicados, mediante una exocitosis adquieren la envoltura q es la membrana celular del hospedador a la q se le han unido proteínas codificadas por el virus

Otros Componentes Víricos:

Importantes en el proceso infeccioso:

- Enzimas: lisozimas (rompe pared bacteriana), polimerasas, neurominidasa (degrada unos componentes de la membrana animal)

Clasificación De Los Virus:

Según:

- Tipo de ácido nucleico: ADN, ARN, monocatenario, bicatenario, fragmentado
- La estrategia de replicación
- Morfología o simetría de la cápsida

Multiplicación De Los Virus:

❖ Fijación:

- Requiere q el virus se encuentre con receptores específicos en el hospedador, receptores específicos de superficie
 - Bacterias: Proteínas (fimbrias, flagelos), LPS sirve como receptores de la célula hospedadora, fibras de la cola del fago
 - Células animales: proteínas glico o lipo son receptores de la célula, proteínas o espículas

❖ Penetración:

- El fago no entra, sino q una vez q el fago se ha fijado inyecta su material genético en las bacterias.
- En las células animales los virus desnudos entran x endocitosis formando una vesícula. Pero en la mayoría de los casos los virus entran por fusión de la envoltura del virus y la membrana de la célula animal, de esta manera entra la nucleocapsida en el interior

❖ Liberación del material genético:

- Por acción de enzimas proteolíticas de la célula hospedadora (en membrana, vesícula endocíticas, citoplasma o núcleo)
- Una vez q el virus pierde la cápsida se entra en un periodo de eclipse, no hay virus, sino que esta el ácido nucleico del virus
- La célula se puede defender de estos fases iniciales
 - Defensa del hospedador: inexistencia de receptor o x enzimas de restricción (bacterias, sistemas de restricción/modificación)

❖ Biosíntesis de componentes virales:

- Modificación del metabolismo celular en beneficio del virus
 - Destrucción del ADN celular
 - Inhibición de la síntesis de macromoléculas
- No transcripción: por lo q no hay síntesis de proteínas celulares y los ribosomas se encontraran libres
- Síntesis de proteínas tempranas:
 - Modificación de metabolismo celular
 - Replicación del ácido nucleicovirico: polimerasas

- Replicación del ácido nucleico
- Síntesis de proteínas tardías:
 - Cápsida
 - Envoltura
 - Lisozimas, etc.
- Para la síntesis de proteínas tempranas necesita la síntesis de ARNm x lo q necesitan transcriptasas: ARN polimerasa ARN o ADN dependiente. Estos es necesario en todos los virus excepto en los ARN positivos
- Para la replicación del ARN o ADN necesita de replicasas: ARN pol, ADN pol ARN o ADN dependiente

víricas:

- Cápsida más ácido nucleico
- Esto puede ocurrir en distintas partes de la célula, en el núcleo, citoplasma o membrana
- Con esta etapa se llega al fin del periodo de eclipse q va desde la descapsidación al ensamblaje

❖ Liberación del virus:

- Virus con envoltura: exocitosis o gemación, previamente el virus ha sintetizado una serie de proteínas q se unen a la membrana. Sin lisis celular, al liberarse pueden provocar la lisis por otros mecanismos pero no por la liberación. Hay virus q adquieren su envoltura en el núcleo pero lo normal es q adquieran su envoltura en la membrana celular
- Virus desnudos: lisis celular (virus líticos). Proteínas q lisan la pared o q desestabilizan la membrana.
- En el caso de bacteriófagos:
 - Por lisis celular (la mayoría) virus líticos
 - Salida a través de la membrana (en lisis celular)

Si nosotros vemos en conjunto desde cuando entra el virus hasta q sale:

Bacteriófagos:

❖ Clasificación:

- Por material genético: ARNmc, ARNbc, ADNmc o ADNbc, lineal, circular ➤
- Por la morfología
 - Icosaédricos
 - Helicoidales (filamentosos)
 - Complejos

❖ Ciclo de vida de los bacteriófagos:

- La mayoría de ellos realizan el mismo ciclo de multiplicación general estudiado, pero algunos son capaces de tener otros ciclos no líticos y se denominan ciclos lisogénicos. Un ciclo lisogénico consiste en q las fases se mantienen latentes en la bacteria sin multiplicarse, se encuentra en fase de profase y las cepas son cepas lisogénicas. El fago se une al cromosoma bacteriano sin alterarlo, pero en determinadas circunstancias se induce la vía lítica, se separa del cromosoma bacteriano y comienza el ciclo lítico

- La lisogenia es integrativa (el ADN del fago se inserta en el cromosoma) produce una integrasa y corta el DN para introducirlo, o no integrativa (el profago se queda como una molécula circular fuera del cromosoma bacteriano) se multiplica, no se integra en el cromosoma
- El ADN lineal del fago cuando entra en la célula se circulariza, y expresa una integrasa que le permite introducirse en el ADN de la célula. Además tiene partes que favorecen la vía lítica y otras que favorecen la lisogénica. Dos proteínas regulan que se produzca una u otra vía. La proteína Cro (lisis) y la proteína CI (favorece la integración) lisogenia.
- Cuando el fago entra en una bacteria puede expresar CI y se favorece la lisogenia, pero hay factores que aumentan CI y se favorece la lisogenia, pero hay factores que disminuyen CI, se produce la vía lítica. Se puede inducir el ciclo lítico por factores como luz UV, rayos X... que cambian el ADN de la célula, se expresa Rec A, actividad proteasa que provoca la lisis del virus
- La inducción mágica: por disminución de niveles de represión CI (espontáneo o provocado)

❖ Interés de los fagos:

- Conversión mágica o lisogénica:
 - Tienen genes que codifican proteínas con diversas actividades, como confieren propiedades factores de virulencia, Son codificadas por fagos, y tanto la bacteria es más patógena si tiene el fago que sino lo tienen
 - ☐ Toxina exfoliativa
 - ☐ Toxina eritrogénica
 - ☐ Toxina diftérica
 - ☐ Toxina botulínica
 - ☐ Toxina cólica
 - Transducción (transferencia genética): sirven de vectores de inserción de genes en bacterias. Es un mecanismo de variabilidad genética en bacterias cuando el fago no solo lleva sus genes sino que también lleva los genes bacterianos
 - Uso de ingeniería genética: sirven de vectores para la clonación ❖

Cultivo de bacteriófagos:

- Nosotros muchas veces lo que queremos conocer es el número de fagos existentes en una muestra, para poder contar los fagos lo vamos hacer contando las unidades formadoras de colias, de lisis de bacterias
 - Ej: nosotros tenemos un número de células de Escherichia Coli en un tubo y otra suspensión con un número de fagos que queremos saber. Los juntamos, algunas de las células se infectan por el fago. Lo ideal es que haya más células que fagos. Utilizaremos una placa de cultivo que lleva un medio de nutrientes que la célula necesita solidificados con un agar. Mezclamos el cultivo infectado y lo tendremos con el agar en la placa a una determinada temperatura. Las bacterias no infectadas crecerán y las infectadas van a lisis, los fagos se irán transmitiendo a células cercanas infectándolas, formándose colias debido a la lisis, proviene de una célula original que fue infectada por un fago

❖ Otras entidades infecciosas acelulares:

- **Viriones:** moléculas de ARNm circular (200-400nt) no codificante, no provocan la expresión de ninguna proteína, sin cápsida. Son patógenos en plantas donde interfieren en la expresión génica de las células
- **Piriones:** moléculas proteicas. Patógenos de animales y humanos. Modificación del plegamiento de proteínas de la célula hospedadora, provocando la

interacción con otras proteínas normales haciéndole así patógena. Todos tenemos la proteína prionica normal, esta proteína cambia de conformación, se altera y produce lesiones. Una vez q hay una proteína patógena, modifica al resto. Enfermedad de las vacas locas, se transmite a través del plegamiento incorrecto.

TEMA 9: NUTRICIÓN MICROBIANA. Composición química y requerimientos nutricionales de los microorganismos. Clasificación de los microorganismos según su fuente de carbono y energía

La composición química de los microorganismos es: 50% C, 20% O, 14% N, 8% H, 3% P, 1% K, 1% S, 0,8% Mg y Ca, 0,2% Fe. Del peso seco

La composición en tipo de moléculas: 96% macromoléculas (proteínas, polisacáridos, lípidos, ADN, ARN), monómeros 35%, iones inorgánicos 1% del peso seco

Requerimientos nutricionales:

- Macronutrientes
- Micronutrientes (elementos traza)
- Factores de crecimiento (ácidos grasos, bases, vitaminas...)

Para q las células puedan multiplicarse, necesitan una fuente de energía y una fuente de nutrientes, a través de fases anabólicas y catabólicas realizan su metabolismo, generando productos de desecho

- La fuente de energía es a partir de la luz: fotosíntesis; son fotótrofos
- La fuente de energía es a partir de productos químicos q se degradan, son quimiótrofos

Según la fuente de nutrientes:

- Autótrofos (compuestos inorgánicos)
- Heterótrofos (compuestos orgánicos)

Tipo nutricional	Fuente de energía	Fuente de C	Ejemplos
Fotoautótrofos	Luz	CO ₂	Cianobacterias, bacterias verdes y rojas sulfurosas
Fotoheterótrofos	Luz	Compuestos orgánicos	Bacterias verdes y rojas no sulfurosas
Quimicoautótrofos	Compuestos inorgánicos: Fe-S, NO ₂ , H ₂ , NH ₃	CO ₂	Bacterias (del H, nitrificantes del Fe) y muchas arqueas
Quimicoheterótrofos	Compuestos orgánicos	Compuestos orgánicos	Mayoría de bacterias, algunas arqueas y hongos

TEMA 10: METABOLISMO MICROBIANO. Procesos de obtención de energía. Generación de ATP y poder reductor. Quimiotrofía: respiración y fermentación. Fototrofía: fotosíntesis microbiana. Heterotrofía y autotrofía

La energía se obtiene en las reacciones catabólicas:

- Poder reductor: NADH, NADPH, FADH₂
- Generación de ATP q puede ser
 - o A nivel de sustrato
 - o A nivel de fosforilación oxidativa
- Metabolitos precursores

Proceso de generación de energía y conversión como ATP

- Fermentación
- Respiración

❖ **Fermentación:** es un proceso de generación de energía en la q un compuesto orgánico no se oxida totalmente, en parte se oxida y en parte se reduce

- No existe aceptor externo de electrones (ausencia de oxígeno)
- ATP x fosforilación a nivel de sustrato
- Balance energético: 2ATPs

Si se obtiene:

- Ácido láctico: fermentación láctica (no hay ciclo de Krebs)
- Etanol: fermentación alcohólica (no hay ciclo de Krebs)

Tipos de fermentaciones microbianas:

Organismo	Productos finales de la fermentación	Uso comercial
Lactococcus-streptococcus lactobacillus	Ácido láctico	Derivados lácteos (queso...)
Saccharomyces	Etanol y CO ₂	Cerveza, vino y licores
Propionibacterium	Ácido propiónico, acético, CO ₂ y H ₂ O	Queso
Clostridium	Ácido butírico, butanol, acetona, CO ₂	Acetona (uso industrial)
Escherichia Colmorella	Etanol - ácido láctico, succinico, acético CO ₂ y H ₂	
Enterobacterias	Etanol - ácido láctico, fórmico, butanodiol, CO ₂ y H ₂	

❖ **Respiración:** proceso de generación de energía en el q un compuesto químico (orgánico o inorgánico) se oxida totalmente y otro compuesto químico (orgánico o inorgánico) q actúa como aceptor final de electrones, se reduce

- Existe aceptor externo de sustrato
- ATP por:
 - Fosforilación a nivel de sustrato
 - Fosforilación oxidativa (quimiosmosis)
 - Cadena respiratoria: en el q los electrones se van a ir transportando de un elemento a otro y los protones van a salir hacia el exterior, esta salida de protones va a provocar q en el exterior exista una elevada concentración de protones, provocando un gradiente de concentración, y al tener carga va a existir también un potencial de membrana. Este potencial va a ser usado por la célula para formar ATP; los protones van a entrar en el interior a través de la ATPasa y va a liberar energía q será utilizada para la formación de ATP. Los electrones acaban reduciendo el oxígeno (último aceptor de la cadena respiratoria) q junto a los protones forma agua. Los átomos de h de los transportadores se desdoblán en protones q son bombeados fuera y electrones q son transportados por la cadena respiratoria
- La cadena está formada por compuestos capaces de oxidarse y reducirse
 - NADH → 3ATP
 - FADH₂ → 2ATP
 - Depende de la cantidad de poder reductor q son capaz de generar
- Si en la fermentación por cada molécula de glucosa tenemos 2ATP mientras q en la respiración se forman 38ATP
- Respiración aeróbica: $O_2 + H_2 \rightarrow \frac{1}{2} O_2 + H_2O$
- Respiración anaeróbica: NO₃⁻, SO₄²⁻, CO₃²⁻, fumarato

- $H^+ + NO_3^- \rightarrow NO_2^- + H_2O$
- $H_2 + \text{fumarato}^{2-} \rightarrow \text{succinato}^{2-}$

➤ En el ciclo de Krebs se obtiene más energía

❖ **Ciclo de Krebs:** es un ciclo en el q se forma AcetilCoA molécula de 6C: piruvato AcetilCoA

➤ En el ciclo de Krebs salen 2 moléculas de CO_2 por vuelta (1AcetilCoA) da 1 molécula de GTP ATP, 3NADH, FADH₂

➤ En fermentación (anaeróbica 2ATP)

	Condiciones	Aceptor final de electrones	Tipo de fosforilación
Respiración aeróbica (máx. 38ATP)	Aeróbica	O ₂ libre	Acoplada a sustrato y oxidativa
Respiración anaeróbica (ATP variable)	Anaeróbica	Inorgánico (nitratos, sulfatos, carbonatos), orgánico (fumarato)	Acoplada a sustrato y oxidativa
Fermentación (máx. 2ATP)	Anaeróbica	No aceptor externo	Acoplado a sustrato

❖ **Fotosíntesis:** para captar energía de la luz y energía química (ATP)

- Fotofosforilación cíclica: hay un pigmento fotosintético q al incidir la luz transmite electrones a la cadena transportadora de electrones (en la membrana del cloroplasto en eucariotas, en bacterias en membrana celular) da ATP, finalmente el aceptor es la clorofila
- Fotofosforilación no cíclica: la base es la misma q la cíclica pero en este caso los electrones en vez de volver a la clorofila, va a haber un donador externo de electrones q repone los electrones pérdidas. Los electrones del agua (fotólisis) pasan a la clorofila y los H quedan libres y dan lugar al poder reductor (NADP NADPH + H)
- Cuando el donador es el agua se le denomina fosforilación oxigénica. Se da en cianobacterias (Con clorofila a)
- El producto final es el oxígeno
- Cuando el donador es hidrógeno o sulfuro es fosforilación anoxigénica. Ej. Bacterias rojas y verdes (tienen bacterioclorofila como aceptor primero de electrones)
- Las fotoautótrofos necesitan fijar CO_2 . esto se hará por el ciclo de calvin ❖

Ciclo de calvin:

➤ Gasta mucho ATP y NAD(P)H q se produce en la fotofosforilación

❖ **Quimioorganotrofo:** metabolismo respiratorio

❖ **Quimiolitrofos**

TEMA 11: FACTORES AMBIENTALES QUE AFECTAN AL CRECIMIENTO MICROBIANO . Papel del oxígeno en el crecimiento microbiano. Cultivo de microorganismos. Diseño de medios y condiciones de cultivo

❖ **División celular binaria:** a partir de una célula original tenemos 2 células hijas. La descendencia de una bacteria es genéticamente idéntica a la célula parental; es un clon. Obtenemos con el tiempo colonias que se pueden observar microscópicamente

❖ **Cultivo de microorganismos:**

- En placas petri ponemos un medio de cultivo que contiene todos los nutrientes que se solidifican con agar (masa gelatinosa) al disminuir la temperatura
- También tubos con agar, agar inclinado o en medio líquido
- Las bacterias al multiplicarse dan aspecto colonial

	Medio completo	Medio definido
Fuente de carbono	Melazas	Glucosa
	Extracto de carne	Sacarosa
	Extracto de levadura	Almidón
	Infusión cerebro-corazón	Celulosa
		Metanol
Fuente de nitrógeno	Pentonas	Sulfato amónico
	Macerado de maíz	
Fuente de fósforo		Fosfatos (buffer)
Otros elementos, iones	Sales (NaCl, CaCl ₂)	Sales (NaCl, CaCl ₂)
Factores de crecimiento		Aminoácidos y vitaminas

Sirven en muchos casos para identificar microorganismos:

❖ **Medio de enriquecimiento:** si nosotros partimos de una muestra que existe ciertas bacterias elegimos un medio en el cual potenciamos el crecimiento de una especie o familia bacteriana

❖ **Medio selectivo:** nos permite seleccionar una especie o familia frente a otras, no solo lo enriquecemos sino que los seleccionamos frente a otras. Se utiliza mucho utilizando antibióticos, o antimicrobianas de esta manera algunos sobrevivan y otros mueren por estar inhibidos su crecimiento

: Crecen todos pero nos permite determinar alguna de las propiedades bioquímicas. Ej: fermentación de lactosa, o la hemólisis de glóbulos rojos

Influencia de factores físico-químicos en el crecimiento:

❖ El O₂ es un elemento muy importante, en el aire hay 21%, en el caso de las bacterias para algunos es importante y para otras no tanto, siempre las bacterias van a necesitar O₂ para crear sus estructuras pero este no solo depende del oxígeno del aire

- Si nosotros usamos un medio semisólido con trioglicolato (reductor) favorece que no haya O₂, también lo calentamos para evaporar el agua haciendo que el oxígeno salga y además lleva un indicador redox que es la resazurina que se pone rosa cuando hay oxígeno; este tipo de obtener en el mismo tubo zonas anaeróbicas, aeróbicas y con oxígeno intermedio. De esta manera diferente:

- Microorganismos aerobios obligados *Micrococcus*, este estará realizando un metabolismo respiratorio. Tendrá catalasa y superóxido
- Microorganismo anaeróbico estricto, el oxígeno le es tóxico. *Bacteroides*, realiza un metabolismo anaeróbico. No tiene ninguna enzima para eliminar las formas tóxicas del oxígeno
- Microorganismos anaeróbicos facultativo: no le es tóxico el oxígeno, crece mejor en él, crecerá mejor en contacto con el oxígeno ya que por la respiración se obtiene más energía que en la fermentación. *E. Coli* + SOD + catalasa

- Microorganismos microaerófilo: crecen a concentraciones de oxígeno menores q las del aire (2-10%) *Compylobacter* (+SOD +/- catalasa)
- Microorganismo anaerobio aerotolerante: el oxígeno no le es tóxico pero no lo está utilizando ya q crecen igual con oxígeno que sin él. *Enterococcus*
- El oxígeno es tóxico porque cuando está en las células de los microbios va a sufrir una serie de reacciones que va a generar una serie de productos tóxicos para el organismo:
 - $O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$ superóxido
 - $O_2^- + e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$
 - $H_2O_2 + e^- + H^+ \rightarrow H_2O + OH^\cdot$ hidroxilo radical
 - $OH^\cdot + e^- + H^+ \rightarrow H_2O$
- Si la célula es capaz de eliminar estas formas tóxicas va a ser capaz de sobrevivir en el oxígeno, para eliminar estas formas, las células tienen catalasas q eliminan el H_2O_2
 - $H_2O_2 + H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$
- La peroxidasa también elimina el H_2O_2 pero necesita de NADH gastando poder reductor:
 - $H_2O_2 + NADH + H^+ \rightarrow 2 H_2O + NAD^+$
- La superóxido dismutasa (SOD) elimina el O_2^- , liberando H_2O_2 , si esta enzima actúa en combinación con una catalasa se libera $H_2O + O_2$
 - $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
 - $4 O_2^- + 4H^+ \rightarrow 2 H_2O + 3O_2$
- Cuando los organismos son anaeróbicos estrictos para su cultivo se utilizan Jarras de anaerobiosis (anóxico) Gaspak ponemos un sistema químico q cuando nosotros ponemos el agua se genera hidrógeno molecular, dióxido de carbono y catalizador, el agua con el oxígeno forma agua
- Cuando queremos microorganismos microaerofilia se puede hacer metiendo una vela q quema el oxígeno, también existen mecanismos industriales, estufas de CO_2 , sobre generador de CO_2 ...
- Cuando el microorganismo es muy anaeróbico lo q se hace es cultivarlo dentro de una cámara anóxica, atmósfera libre de oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono
- ❖ La **temperatura**: realmente lo q hace es utilizar todas sus vías metabólicas para su crecimiento, para q sus enzimas actúan necesitan una temperatura adecuada, x lo q la temperatura va a influir en las enzimas

- Por debajo del mínimo la membrana se gelifica; el transporte a través de ella es tan lento q no hay crecimiento. Según va aumentando la temperatura las reacciones enzimáticas tienen lugar a velocidades en constante aumento.
- A una temperatura óptima: las enzimas tienen lugar a la máxima velocidad posible, multiplicación de microorganismos, mayor número de células
- A una temperatura máxima: se produce la desnaturalización proteica, colapso de la membrana, y lisis celular.
- Según las temperaturas podemos distinguir distintos microorganismos:
 - Psicrófitos: óptima 10 máximo 20, temperaturas frías (-10-20)

- Psicotolerantes: toleran el frío (0-30)
- Mesófilos: son infecciosos (10-50) su temperatura óptima es entre 36-37 q es la temperatura de nuestro cuerpo
- Termófilos: entre 40-75, afinidad especial x la temperatura alta
- Hipertermófilos: entre 65-110
- Bajas temperaturas:
 - Proteínas con pocas láminas β
 - Ácidos grasos no saturados (más fluido) ➤
- Altas temperaturas:
 - Ácido grasos saturados
 - Monocapa lipídica
- ❖ **Presión osmótica:** diferentes entre la concentración de soluto (osmófilos) entre el medio exterior y el interior. Cuando la concentración de fuera es elevada el agua tiende a salir, el citoplasma se arruga provocándose la plasmólisis muriéndose el microorganismos.
- Existen microorganismos osmófilos q prefieren ambientes con mayor concentración de sales o de azúcares llamándose halofilia o sacarofilia respectivamente. Existe un término actividad de agua q mide la disponibilidad de agua en una célula
- No halófilos: no toleran los medios salinos. E. Coli
- Halófilos tolerantes: toleran la sal. Staphylococcus aureus
- Halófilos: afinidad por los medios salados, x debajo de determinadas concentraciones no crecen
- Extremos halófilos
- Mecanismos de elevación de la concentración interna de solutos:
 - Bombeo de iones al interior
 - Síntesis de solutos compatibles (azúcares, alcoholes...ej. Glicerol)
- De esta manera eleva la concentración haciendo q se equilibre con el exterior, de esta manera toleran las elevadas presiones osmóticas
- ❖ **El pH:**
 - Acidófilos extremos: Picrophilus
 - Acidófilos: fermentadoras
 - Neutrófilos
 - Basófilos: alcalófilos
 - Alcalófilos extremos

TEMA 12: CRECIMIENTO MICROBIANO. Medida del crecimiento microbiano. Cinética del crecimiento, parámetros que la definen. Crecimiento en medio no renovado y cultivo continuo. Fermentaciones industriales

Los microorganismos se dividen por división celular binaria, formando colonias.

Existen una serie de métodos de estimación del crecimiento microbiano, refiriéndonos a crecimiento global no a nivel individual, depende de:

- Tipo de microorganismos
- La precisión y sensibilidad
- Rapidez de la determinación y obtención de resultados ➤
- Sencillez y economía

Los métodos pueden ser:

- Directos: aprecian si ha habido un incremento en número (N) y masa celular (x)
- Indirectos: medimos algo q indirectamente nos indica si ha habido crecimiento
- ❖ **Métodos directos: número de células**
 - **Recuento de células** al microscopio con utilización de cámaras Neubauer, Thoma... microscopio de contraste de fase
 - Podemos contar viables y no viables mediante **tinción vital**, nos separa células vivas y células muertas. El inconveniente es en microorganismos filamentosos q son imposibles de contar individualmente, únicamente podemos contar sus esporas (limitación)
 - Por otro lado podemos contar **electrónicamente las partículas**, mediante el contador Coulter, q son sistemas con una célula fotoeléctrica y da una señal. Ponemos la suspensión celular y obligamos a q pasen x una ranura y solo pasa una partícula x el orificio. Inconvenientes también cuenta viables y no viables no las distingue
 - Para contar células viables q se multiplican, se realiza un recuento en placa tras diluciones seriadas UFC (unidad formadora de colonias). También se puede hacer un recuento en filtro, pero concentrar las bacterias en medios diluidos y de baja concentración de bacterias. Los filtros han de tener un tamaño de poro adecuado. El inconveniente es q se requiere un tiempo de crecimiento. Filtro normalmente de 0'2-0'4 μm . para asegurarnos de q se retienen todas
- ❖ **Métodos directos: medir la biomasa**
 - Determinamos el peso seco o húmedo, para eliminar el líquido centrifugamos o filtramos, secamos y pesamos. Si queremos peso húmedo, es menos preciso pero mas rápido, lisamos siempre los mismos tubos de diámetro, pipetas, centrifuga... podemos comparar unos pesos con otros. También se mide el volumen húmedo q ocupan las células
- ❖ **Métodos indirectos:**
 - **Medida de la densidad óptica** o la turbidez de una suspensión celular
 - Espectrofotómetro

Mediante curvas patrón podemos convertirlo en métodos directos
 - Nefelómetro
 - La densidad óptica nos indica la densidad o concentración de células, medimos la absorbancia (luz absorbida q no pasa x el tubo) y transmitancia
 - Organismos filamentosos no podemos usar este método xq forman hebras, ovillos, es muy variable la densidad óptica debido al distinto apelmazamiento de la hebra
 - Cada curva es diferente para cada microorganismo
 - Determinación de un componente celular asociado al crecimiento (N; proteínas, ADN, ATP, etc...) para ello necesitamos componentes q se multipliquen a la misma velocidad q las células
 - Determinación de funciones metabólicas relacionadas con el crecimiento
 - Captación de oxígeno
 - Consumo de sustrato (glucosa)
 - Determinación de productos metabólicos (CO₂, ácidos, etanol...)

CINÉTICA DEL CRECIMIENTO MICROBIANO:

N: número de generaciones q ha pasado a lo largo de un tiempo 2^n

Tg o g: tiempo q tarda en dividirse una célula en duplicarse

Los parámetros q nos interesa son:

- Velocidad de movimiento (v)
- Tasa específica de crecimiento (μ) constante que define la capacidad del microorganismo para multiplicarse
- Tiempo de generación (g , t_g): tiempo q tarda para dar una generación, constantes y específicos según:
 - o Microorganismos
 - o Condiciones de cultivo

$$N = N_0 * 2^n = N_0 * 2^{t/t_g} \text{ representación exponencial}$$

CULTIVOS:

- ❖ Curvas de crecimiento en medio no renovado: tenemos un cultivo con una concentración de nutrientes

- Tiempo de latencia: tiempo q tarda un microorganismo en dividirse fase exponencial de crecimiento $dN/dt = \mu N$ hasta llegar a una fase estacionaria donde no hay crecimiento, y finalmente se llega a una fase de muerte; va a depender de los nutrientes iniciales.
- Va a existir una fase de aceleración y una fase de deceleración, esto pasa xq la concentración de nutrientes iniciales va a influir en la tasa específica de crecimiento q va a seguir una cinética micálica, a concentraciones muy bajas del nutriente no hay saturación de células, x lo q las células crecen menos de lo q pueden llegar a crecer. A concentraciones altas se satura, y las células crecerán según la tasa de crecimiento no va a influir en el crecimiento la concentración del nutriente. Pero si estamos a concentraciones menores de la tasa de crecimiento, el crecimiento dependerá de la concentración del nutriente

- Fase de aceleración: la concentración de nutriente es muy superior, no va a depender de la tasa del nutriente, para el nutriente hay entrada, x lo q va entrando aumentando la concentración del nutriente en el interior aumentando la tasa de crecimiento hasta llegar a su máximo y no dependerán del nutriente
- Fase de deceleración: va depender lo mismo pero pasando de la tasa máxima o la menor
- La concentración de nutriente va a influir en la biomasa total y en la tasa específica de crecimiento, solo a concentraciones bajas
- Puede ocurrir también q quede nutriente pero q se pare el crecimiento x lo aparición de sustancias tóxicas
- Comparación de 2 microorganismos x métodos directos o indirectos

- A mayor pendiente mayor tiempo de generación xq tiene mayor tasa de crecimiento

CULTIVOS CONTINUOS EN QUIMIOSTATO:

Cultivos x el q se tiene el microorganismo en crecimiento durante un tiempo indefinido. En este tipo de cultivos vamos añadiendo medio de cultivo fresco sin células, es la manera de ir añadiendo más nutriente

Para mantener un volumen constante y eliminar los productos tóxicos voy eliminando cultivo también salen células a la misma velocidad q voy añadiendo medio de cultivo. En el medio no tengo las mismas células pero si el mismo número. En este medio no se llega a una fase estacionaria

- S_0 : concentración de sustrato en el medio fresco
- F : velocidad de entrada y salida
- N : número de células en el medio de cultivo

Para q este medio funcione $\mu=D$ así obtengo el mismo número de células en el quimiostato

FERMENTACIONES INDUSTRIALES:

Hay muchos microorganismos q producen elementos beneficiosos para el hombre, estos pueden ser explotados industrialmente. Se conocen como “fermentaciones industriales” aunque no todo son fermentaciones bioquímicas.

Los productos q nos interesa:

- Células:
- Bioconversion. Solo buscamos una etapa de una ruta metabólica concreta
- Productos del metabolismo: antibióticos, aminoácidos, alcohol, ácido cítrico, enzimas...

Para ello se usan fermentadores o biorreactores

Tipos de fermentación o cultivo:

- Discontinuo o de cargas
- Discontinuo alimentado: puedo añadir nutriente pero sin quitar medio, no es de tiempo indefinido
- Continuo

Son cubetas q permiten la agitación del medio para mantenerlo continuo, tiene sistemas de refrigeramiento o calentamiento...sistemas para controlar el medio...en definitiva se puede controlar el medio

TEMA 13: CONTROL DEL CRECIMIENTO MICROBIANO. Cinética de -químicos sobre los microorganismos. Parámetros que definen la letalidad

El interés de controlar el crecimiento microbiano es:

- Evitar la transmisión de enfermedades infecciosas
- Evitar el deterioro de:
 - o Alimentos (pan con moho)
 - o Medicamentos
 - o Materiales: material óptico, pinturas, edificios, tejidos... o Medio ambiente

Agentes y técnicas microbianas, podemos buscar:

- Destruir o inactivar los microorganismos
- Inhibiendo su crecimiento
- Eliminación de microorganismos. Eliminación física (filtración de agua...)

Según el tipo de acción que haga el agente hablaremos de:

- Microbicida: mata al microorganismo (bactericida, esporicida, fungicida, viricida...el número de células vivas descende)
- Microbiostático: inhibe el crecimiento (bacteriostático, fungistático, viristático...el número de células vivas y muertas no varían)

Cinética de muerte microbiana:

- Muerte: pérdida irreversible de la capacidad de reproducirse

Parámetros que nos interesa controlar en el crecimiento microbiano:

- Tiempo de reducción decimal (D): el tiempo q se requiere para reducir 10 veces (o en un 90% o en una unidad logarítmica) la población microbiana a una determinada temperatura, u otro agente

- Las constantes K y D dependerán de:
 - o Microorganismos
 - o Condiciones de aplicación del agente: concentración o intensidad, temperatura....

Hablamos de llegar a la probabilidad de no tener microorganismos, pero podemos encontrarnos en alguno.

Cuando estos parámetros se llevan a nivel industrial tengo q plantear un tratamiento térmico x el cual me permita llegar a una probabilidad baja, o con una seguridad alta 10^{-5}

Para bajar de 10^6 a 10^{-5} tengo q aplicar D 11 veces: $11 \times 5 = 55$ min.

¿De q depende la eficacia del agente antimicrobiano? Esto nos permitirá seleccionar el agente adecuado:

- Microorganismo: tipo, número, estado fisiológico, formas vegetativas, esporas
- Naturaleza del material a tratar: objetos inanimados, tejidos vivos, alimentos, sólidos, líquidos, acuoso, viscoso
- Condiciones ambientales: temperatura, pH, presencia de materia orgánica (limpieza)
- Agente: tipo, tiempo de exposición, intensidad y concentración

TEMA 14: ESTERILIZACIÓN, HIGIENIZACIÓN, DESINFECCIÓN Y ANTISEPSIA. Agentes y técnicas empleadas. Criterios de utilización. Validaciones

Esterilización: Destrucción o eliminación completa: proceso mediante el q se consigue la destrucción o eliminación completa o irreversible de toda forma de vida, ya sean células, esporas o virus, de un objeto o hábitat

Desinfección: destrucción o eliminación de patógenos; proceso mediante el q se consigue la destrucción o eliminación de microorganismos (no necesariamente de esporas) de un objeto o hábitat. El objetivo es eliminar agentes infecciosos y reducir la población total

Antisepsia: destrucción o eliminación de patógenos; proceso mediante el q se consigue la destrucción o eliminación de microorganismos patógenos en tejidos vivos. La toxicidad es menor y el objetivo es prevenir una infección.

Higienización: destrucción o eliminación de patógenos; proceso mediante el q se consigue la destrucción o eliminación de microorganismos patógenos. Ciertas formas no

patógenas permanecen vivas, pero se consigue una reducción de la población microbiana hasta niveles aceptables para la salud. Ej. Pasteurización de la leche

Agentes y técnicas físicas:

- Temperatura: frío o calor
- Radiaciones: no ionizantes o ionizantes
- Desección
- Aumento de la presión osmótica
- Filtración

❖ Temperatura:

- Frío: conservación de alimentos, medicamentos...
 - Refrigeración: microbiostática
 - Congelación: microbiostática, microbicida
 - Si el alimento está infectado x un psicrófilo este resiste la temperatura, x lo q no conseguiremos una acción microbiostática sobre ellos
- Calor: microbicida
 - Uno de los más empleados: eficaz, económico, fácil de mantener

Efectos

- Desnaturalización irreversible de las proteínas
- Además, provoca rotura de ADN, pérdida de integridad de la membrana, degradación ribosómica

- Tipos: calor seco y calor húmedo

Tenemos en cuenta el tiempo de reducción decimal (D) y el valor z, para elegir una u otra temperatura. El valor z es el incremento de temperatura necesario para reducir D a 1/10 de su valor

Dentro del **calor seco**: esterilizante tenemos procesos como:

- Incineración: destrucción de material biológico peligroso, animales de experimentación
- Flameado
- Horno o estufa de aire caliente (horno pasteur)

Aplicaciones:

- Materiales resistentes al calor
- Sólido: vidrio-metal, polvos
- Sustancias oleaginosas, aceites, vaselina
- Cierta peligro

Calor húmedo:

- Ebullición: baño María: desinfección, higienización
- Esterilización: autoclave (aparato de esterilización)
 - Vapor de agua sobrecalentado: aumentamos la presión, aumentamos la temperatura
 - Hay q controlar la presión porque puede explotar
- Tindalización: consiste en una fuente de vapor sin presión. Hacemos un tratamiento un día, al día siguiente tratamos otra vez y un tercer día repetimos, de tal manera q se destruye todo.

Es más eficaz el calor húmedo q el seco, para conseguir la esterilización con calor húmedo es necesario menos tiempo y menor temperatura.

Las aplicaciones del autoclave son materiales resistentes al calor: medios de cultivos, soluciones, plástico, vidrio, instrumental quirúrgico, gases...

Las limitaciones son materiales impermeables al vapor o sensibles al calor. Además tienen cierto peligro x las altas presiones

Otra técnica de calor húmedo es la esterilización: 140-150°C, esterilización se utiliza para alimentos

Pasteurización:

❖ **Radiaciones:** en microbiología nos interesan las de mayor energía y menor longitud de onda

Las fuentes de radiaciones ionizantes son:

- Electrones acelerados
- Rayos x
- Rayos γ
- Las aplicaciones son la esterilización de material termosensible en envase final (esterilización fría)
 - Prótesis, jeringuillas, catéteres...
 - Placas de petri, filtros...
 - Alimentos
- Ventajas:
 - Penetración
 - Temperatura ambiente
- Limitaciones
 - Caro
 - Peligroso

Las radiaciones no ionizantes: son de menor energía pero bastante potentes. El efecto máximo es a 260nm q es cuando el ADN absorbe esta radiación y se daña cuando la luz UV incide sobre el ADN se producen procesos mutagénicos. Provoca dímeros de timina, error en la replicación

- La aplicación es con lámparas germicidas. Sirve para aire y superficies, industrias alimentarias, restaurantes, quirófanos, salas de envasado estéril. Tratamiento de aguas...
- Inconvenientes:
 - Poca energía
 - Poca penetración
 - Cierta peligro: ojos y piel
- Sistema de reparación SOS: corrige el error con una polimerasa q también comete errores y x eso se producen las mutaciones

❖ **Desecación, liofilización:** eliminación de agua, inhibe el crecimiento pero no destruye a las bacterias

❖ **Aumento de la presión osmótica:**

- Salazones, jarabes: microbiostático
- Conservación de alimentos, medicamentos ❖

Filtración:

- Levadura
- Bacterias
- Tenemos 3 tipos:
 - Filtros de profundidad; retención + adsorción fibra de vidrio
 - Filtros de membrana: acetato de celulosa retención
 - Filtros nucleoporeo: retención

- La filtración se utiliza para compuesto termolabiles, para aire (campanas, quirófanos, salas de envasado estéril...)

AGENTES QUÍMICOS:

Esterilizantes, antisépticos, desinfectantes, conservantes...

Dentro de los esterilizantes los más importantes son:

- Oxido de etileno: es el más utilizado q produce una desnaturalización de proteínas x alquilaciones. Es muy penetrante y sirve para esterilización a baja temperatura.
 - Inconvenientes. Toxico y explosivo, requiere instalaciones especiales se usa para material termosensible empaquetado
 - Validación de los procesos de esterilización
 - Necesidad de comprobar la eficacia
 - Tipos:
 - Físicos: medida de temperatura, presión y radiación □
 - Químicos: cambio de color
 - Microbiológicos: crecimiento microbiano ▪
- Formaldehído: es líquido y en líquido no esterilizamos pero si desinfectamos, sin embargo si en vapor.
- Glutaraldehido: a bajas concentraciones desinfecta. A alta concentración y tiempo
- H₂O₂: ocurre lo mismo

Esta serie de agentes actúan sobre proteínas, ácidos nucleicos, membranas por oxidaciones, alquilaciones

Características requeridas por estos agentes:

- Amplio espectro
- Elevada actividad
- No toxico
- No corrosivo
- No lesionan la piel
- Estable
- Sin olor / olor agradable
- Poder de penetración elevada
- Económico

INDICE

- Tema 15: El genoma microbiano
- Tema 16: Variabilidad genética en microorganismos
- Tema 17: Transmisión horizontal de caracteres entre bacterias
- Tema 18: Conjugación bacteriana
- Tema 19: Ingeniería genética de microorganismos
- Tema 20: Manipulación genética de microorganismos y mejora de cepas industriales

TEMA 15: EL GENOMA MICROBIANO. Organización de los genes: diferencias entre procariotas y eucariotas. Plásmidos: tipos y funciones

Genoma es el conjunto de material genético q contiene un microorganismo. Las unidades son cromosomas 1 - 2 o varios, circular (ccc) o lineal

En bacterias son de 1 cromosoma generalmente, salvo excepciones con 2 ccc o uno lineal

En eucariotas suelen tener varios cromosomas lineales El tamaño del genoma varía mucho:

- Micoplasma
- Escherichia coli

Además dentro de las bacterias tenemos material genético en forma de plásmidos, profagos o ADN mitocondrial. Se encuentra superenrollado.

En cuanto a virus pueden tener:

- ADNbc, ADNmc
- ARNbc, ARNmc
- 1,2 o varias moléculas
- Circular o lineal

Secuenciación de genomas:

- Más de 2498 genomas víricos
- Cromosomas completos: 549 bacterias 97 arqueas, 21 de hongos
- 1500 en marcha

La secuenciación de los distintos genomas nos ha dado mucho información para conocer y estudiar las características de los microorganismos

Características del material genético:

- Es estable
- Transmisión de la información a la progenie
- Expresión de la información
- Variabilidad genética espontánea e inducida
 - o Mutación
 - o Recombinación
- Se llevan a cabo los procesos normales replicación, transcripción, traducción.
- En el caso de los virus ya está estudiado

Organización génica: (diferencias con eucariotas)

- Se encuentran en operones q agrupan genes, proteínas reguladoras, típicos el operon lactosa
- La transcripción y traducción son casi simultáneas (en eucariotas no)
- Los genes son policistronicos (en eucariotas monocistronicos)
- Genes continuos, se transcribe todo el gen, pero hay intrones como en eucariotas
- En eucariotas llevan una cap en 5' y una cola en 3'

Plásmidos: tipos y funciones

Son moléculas de ADN extracromosomicos superenrollados, generalmente circulares. De alto o bajo numero de copias, autorreplicativas, heredables. Indispensables o dispensables según el tipo:

- Se utilizan para expresar determinadas cosas en microorganismos
- Se replican semiconservativamente generalmente

Tipos:

- Plásmidos R: resistencia a antibióticos
- Plásmidos de virulencia: adhesinas y toxinas
- Plásmidos de producción de antibióticos, bacteriocinas
- Plásmidos metabólicos

- Degradación: azúcares, pesticidas
- Biosíntesis, pigmentos
- Fijación de N
- Plasmidos conjugativos

TEMA 16: VARIABILIDAD GENÉTICA EN MICROORGANISMOS. Procesos de mutación y recombinación. Secuencias de inserción, transposones, retrotransposones e integrones

Características del material genético:

- Estable
- Transmisión fiel de la información a la progenie (heredable)
- Expresión de la información
- Variabilidad genética (espontánea o inducida)
 - Mutación (cambio en el ADN o ARN)
 - Recombinación (combinación de ADN o ARN)

Genotipo: conjunto de genes q contiene un microorganismo (constitución génica)

Fenotipo: características apreciables de la información de los genes

Mutaciones: cambio q tiene lugar en la secuencia de NT del material genético, este cambio puede tener o no consecuencias en el fenotipo del microorganismo. El microorganismo q no sufre la mutación es el denominado SILVESTRE y el q si la sufre MUTANTE

La mutación puede suponer una desventaja o una ventaja selectiva (adaptación) con las mutaciones se puede saber la función del gen

Si la mutación no es una ventaja va a provocar q termine desapareciendo y q solo prevalezca los microorganismos silvestres. En cambio cuando la mutación es ventajosa la única especie q sobrevive en los microorganismos mutantes

El fenotipo de un mutante revela la función del gen afectado:

- Microorganismos silvestres con cápsula
- Microorganismos mutante sin cápsula

Por qué se produce las mutaciones?

- Errores en la replicación del material genético, estas suelen ser corregidas
 - espontánea
 - Inducidos
 - Mutagenos o agentes mutagénicos ▪
- Pueden afectar a un gen o a un fragmento grande

Tipos de mutaciones:

- **Genotipo:** desde este punto de vista, a nivel molecular
 - Mutaciones génicas
 - ARNm, ARNt, ARNr
 - Promotor, terminador, secuencias codificantes ▪
 - Modificación de la secuencia de NT x:
 - Microlesiones o mutaciones puntuales ▪
 - Consecuencias
 - Lectura del mensaje genético ▪

- ☐ Silenciosa: no hay una expresión en el fenotipo. Cambio de un triplete x otro q transcribe el mismo aminoácido
 - ☐ Cambio de función, estabilidad
 - ☐ Pérdida de función
 - Modificación de la expresión del gen o
- Consecuencias fenotípicas:
- Mutación letal (genes indispensables)
 - Mutación condicional: microorganismos termosensibles
 - Mutación estructural (cápsula, movilidad, etc.)
 - Mutación q afecta al aspecto de la colonia: morfología, color... ▪
- Resistencia / sensibilidad a agentes antimicrobianos
- Nutricional
 - ☐ Biosíntesis (auxotrofos/prototrofos) ☐
 - Degradación
 - Mutantes superproductos: de algo interesante para el hombre
 - ☐ antibióticos
 - ☐ Aminoácidos
 - ☐ Acetona
 - ☐ Alcoholes

Obtención, detección y selección de mutantes:

- Interés:
 - o Estudio de la función de los genes o
 - Herramienta en ingeniería genética o
 - Uso industrial
- Obtención
 - o espontánea
 - o Inducidos: mutagenesis, mutagenos
- Detección y selección: entre toda la población microbiana
 - o Directa: cambio en la morfología de la colonia
 - Aspecto morfológico
 - Uso de colorantes o reactivos
 - Resistencia a antibióticos, inhibidores químicos...
 - ☐ Fácil
 - ☐ Dificultad: encontrar la condición optima del agente
 - o Indirecta:
 - Ej. Auxotrofos, condicionales, resistentes a varios antibióticos
 - Requiere replica en placa del crecimiento microbiano
 - ☐ Primero crecimiento en medio o condiciones no selectivas
 - ☐ Segundo replicación: crecimiento en medio o condiciones selectivas
 - Examen de un gran numero de colonias, en genera

Recuperación del fenotipo silvestre:

Una segunda mutación puede provocar q el microorganismo recupere el fenotipo silvestre. **Reversión**: se recupera el genotipo silvestre y x tanto el fenotipo, esto tiene lugar x sustitución: UUA (Leu) UUC (Phe) UUA(Leu)

El microorganismo genéticamente es idéntico al silvestre (revertiente=silvestre)

Cuando esa segunda mutación produce el producto = al producto original, es decir, no es la misma secuencia pero sintetizan para el mismo aminoácido. **Supresión**: recupera el fenotipo silvestre pero sin recuperar el genotipo

PARTE 2: GENÉTICA MICROBIANA E INGENIERIA GENÉTICA

- Intragénica: la segunda mutación se produce en el mismo gen
 - o TAC CAT ACT TAG ACT CAT TAG
 - o TAC CAA CTT AGA CTC ATT AG
 - o TAC CAA ACT TAG ACT CAT TAG
- Extragénica: la segunda mutación se produce en diferente gen
 - o TAC CAT ACT TAG ACT CAT TAG
 - o TAC CAA CTT AGA CTC ATT AG
 - o TAC CAA CTT AAG ACT CAT TAG
- Inserciones y deleciones principalmente

Complementación: se complementa la actividad de ese gen x la copia de este gen. Esta segunda copia silvestre q recibe le permite recuperar su fenotipo, a través de un plasmido puede recibir esta copia del gen silvestre.

Recombinación: Combinación de 2 secuencias de material genético originando:

- Intercambio, sustitución
- Unión o en una única secuencia

Los q se obtiene es un ADN (ARN) recombinante, x lo q se obtienen microorganismos recombinantes. Tipos de recombinación:

- Recombinación homóloga o general: cuando entre las 2 secuencias q se van a recombinar hay una semejanza
 - o Reciproca: interviene una serie de proteínas de forma q se produce ese intercambio, produciéndose ese entrecruzamiento
 - o No reciproca (transformación, conjugación y transducción): adquieren una cadena de material genético exógeno q presenta algo de semejanza el resto del material genético se pierde no hay entrecruzamiento
- Cuando no existe homóloga o especificidad de sitio
 - o Específica de sitio: interviene la recombinasa q reconoce una secuencia específica en cada uno de las secuencias de material genético produciendo la unión de las 2 secuencias. Esto es lo q hace la integrasa vira, también de plasmidos
 - Recombinasa: transposasa, integrasa
 - Secuencia en el elemento genético móvil ▪

La recombinación se puede producir en:

- Virus: recombinación entre genomas víricos
 - o Una bacteria se infecta x 2 virus, x lo q dentro de la bacteria se replican ambos, lo q puede suceder es q tengan una cierta homología y se recombinen saliendo 2 virus distintos
- Bacterias: transferencia horizontal de genes (unidireccional)
 - o Pueden adquirir material genético extraño. Cuando hay transferencia horizontal de genes lo q sucede es q la bacteria se recombina con material genético de otra bacteria. La mayoría de las veces es x recombinación homóloga no reciproca
- Hongos
 - o Recombinación mitótica
 - o Ciclo sexual (meiosis): entre cromosomas homólogos puede haber recombinación

Elementos genéticos móviles o transponibles:

- Secuencias de inserción
- Transposones
- Algunos virus

- Retrotrasposones

Son secuencias de material genético q pueden cambiar de sitio dentro de la propia molécula cromosómica o dentro del mismo plásmido o de un microorganismo a otro

La transposición puede ser de 2 tipos:

- Replicativa: la recombinasa reconoce una secuencia diana donde se produce la entrada del elemento genético móvil. Aparece una nueva copia del elemento móvil

- Conservativa: se conserva el número de copias, cambia de sitio desapareciendo el sitio original

❖ **Secuencias de inserción:** son secuencias nucleotídicas, relativamente pequeñas de aproximadamente 1000pb, estas presentan secuencias específicas en los extremos, estas serán reconocidas x la recombinasa. Entre estas secuencias lo único q hay es el gen q codifica a la transposasa

❖ **Transposones:**

- Simples: son aquellos q son parecidos a las secuencias de inserción pero q contienen un gen mas q no interviene en la recombinación. Los primeros q se descubrieron son los q transportaban un gen de resistencia a antibióticos, también puede llevar genes metabólicos, de virulencia...
- Compuestos: su estructura lleva a cada extremo una secuencia de inserción entre ambas secuencias pueden llevar distintos genes

❖ **Virus:** hay algunos como el fago μ (binario) a parte de tener toda la información necesaria para su replicación tiene también una serie de genes q son los implicados en la transposición y también presenta esa secuencia específica para la transposasa

❖ **Retrotransposones:** son secuencias q pueden estar incluidas en el genoma de microorganismos, las características es q la transposición es a través de una retrotranscripción. Utilizando el ARNm sintetiza el ADN en el nuevo sitio

❖ **Integriones:** no son elementos genéticos móviles, son secuencias de material genético q permiten la incorporación de nuevos genes (de resistencia) en transposones, plásmidos y cromosomas x recombinación específica de sitio. Pueden incorporar parte de la información genética de otro material genético; los primeros q se descubrieron son los de resistencia a antibióticos. Presentan una secuencia específica y una secuencia q sintetiza integrasa q llevara a cabo la recombinación q será específica de sitio. La integrasa reconoce una determinada secuencia dentro del integro q es donde se integrará el material genético, también tiene q reconocer una secuencia específica del otro material genético. La introducción de este material se realiza después de un promotor. Se han detectado integriones hasta con 7 genes de

resistencia acumulados. Es otro tipo de estructura q permite al microorganismo adquirir nuevos genes de resistencia

Capacidad mutagénica y de transferencia genética (evolución)

Al meterse en medio de un gen lo q se hace es interrumpir ese gen, esto provoca un cambio en el fenotipo, al provocar una mutación.

Si el transposon esta en el plasmido se puede producir una transferencia de un organismo a otro.

TEMA 17: TRANSMISIÓN HORIZONTAL DE CARACTERES ENTE BACTERIAS. Restricción y modificación del ADN. Transformación: competencia e incorporación del ADN. Transducción: generalizada y especializada

TEMA 18: CONJUGACIÓN BACTERIANA. Plasmidos conjugativos y transferencia de genes cromosómicos. Significación evolutiva de los procesos de transmisión genética en bacterias

Transferencia horizontal:

Transferencia unidireccional de genes cromosómicos o plasmídicos

Recombinación homologa no reciproca (sustitución) o especifica de sitio

Para q se produzca esa variación genética del microorganismo receptor se tiene q integrar en el propio cromosoma del microorganismo donador

1. **Transformación:** lo q sucede es q hay una bacteria q actúa como donadora, normalmente x lisis se libera fragmentos de material genético, este ADN desnudo es captado x la célula receptora
2. **Conjugación:** lo q sucede es que las 2 bacterias tiene q unirse y de esa forma (poro) puente conjugativo se produce la transferencia genética
3. **Transducción:** el material genético es transportado x una partícula vírica q se conoce como partícula transportadora q es un virus

En cualquier caso lo q sucede cuando una bacteria adquiere un material genético extraño es q lo degrada x las enzimas de restricción, pero en otros casos puede q permanezca en forma de plásmido, o q se quede en el citoplasma, o lo q puede suceder es q se integre dentro del ADN mediante recombinación, x lo q forma parte del material genético y pasa a todas las células hijas de esta célula. Puede ser beneficioso o no.

Eliminación del material genético extraño:

- Mediante enzimas de restricción q reconocen secuencias especificas, rompiendo los enlaces fosfodiéster rompiendo este material genético. Cada bacteria tiene distintas enzimas de restricción, estas no destruyen su propio cromosoma ya q puede q no estén las secuencias reconocidas, o si están su propio cromosomas

esta protegido ya q durante la replicación lo q se produce es la mutilación del cromosoma propio, al estar modificado ya no puede actuar las enzimas de restricción sobre ellas

Transformación bacteriana:

Si el fragmento q adquiere tiene las secuencias específicas de las enzimas de restricción modificadas estas no podrán destruirlas. Ahora este material se puede recombinar con el genoma microbiano o quedarse en el citoplasma sin más

La transformación es el primer proceso q se descubrió x Griffith.

Lo q se produce es q la célula donadora x lisis libera fragmentos de su material genético, este ADN desnudo se puede incorporar a la célula receptora. Se puede dar tanto en Gram + como en Gram -

Para q se produzca la transformación la célula receptora entre en estado de competencia (estado q le permite captar material genético) para entrar en este estado de forma natural lo q se necesita son factores de competencia, es un péptido q lo libera al medio ambiente, cuando este péptido adquiere una determinada concentración manda una señal para q entre en estado de competencia. Hay otras veces q se entra en estado de competencia sin la necesidad de este factor. Sino x las condiciones ambientales

El estado de competencia lo q permite es la fijación del ADN, x proteínas expuestas.

Cuando se produce esta fijación se produce la entrada de una de las cadenas del ADN (entrada del ADN lineal, x degradación de una cadena x una nucleasa) una vez dentro se une a unas proteínas específicas del estado de competencia dentro del citoplasma, de esta forma se protege el material genético de las nucleasas, enzimas de restricción...

El paso siguiente es la integración en el genoma, x recombinación homologa no reciproca (sustitución) puede suponer un cambio genético q puede suponerle una ventaja o una desventaja

Transformación artificial:

- Competencia inducida:
 - o Cloruro calcico, choque térmico
 - o Electroporación (choques eléctricos)
- ADN doble cadena lineal: baja eficiencia
 - o Transformación natural: alta eficiencia
- Plásmidos (ADN doble cadena circular: alta eficiencia)
 - o Transformación natural: baja eficiencia

Supone el contacto directo entre una bacteria donadora y una receptora. Se da tanto en Gram (+) como en (-). Enterobacterias o pseudomonas en el primer caso o enterococcus en el segundo.

La célula donadora tiene q tener unas determinadas características y la receptora puede ser una bacteria normal. La bacteria donadora se denomina F^+ o macho y la receptora F^- o hembra

Se descubrió en Escherichia coli q tiene un plasmido F q es el q codifica el proceso de conjugación. Ese plasmido F tiene unos primeros genes q codifican las fimbrias sexuales y resto de genes q codifican la conjugación. Tiene un $OriT$ además del $OriC$ q es necesario para la conjugación. Cuando F^+ se encuentra con célula F^- se produce un acercamiento, se contraen la fimbria y se produce un poro o puente conjugativo a través del cual se produce la transferencia de material genético, y se inicia la copia por el $OriT$. Al final ambas células pasan a ser células F^+ con plásmidos F^- .

Además de la información plasmidica hay modificación en transferencia cromosómica, ya q el plasmido F tiene secuencias genéticas móviles q se pueden recombinar con el cromosoma bacteriano siempre q tenga secuencias reconocibles. Las células q se recombinan son las células Mfr. Para q se copie el material genético se tardaría mucho,

la conjugación se suele interrumpir, x tanto se transfiere una parte del material genético. La variación puede ser ventajosa y sobrevive o desventajosa y muerte

Otra forma de conjugación puede ser x transferencia de genes cromosómicos células F. el plasmido puede desintegrarse de una forma errónea con un trozo cromosómico, es x tanto un plasmido F⁻. F⁺ entra en contacto con F⁻ y se transfiere. El resultado es una célula F' primaria a la q le falta un trozo de cromosoma y una F' segunda con el cromosoma intacto mas 1 hora de la bacteria donadora.

Transducción bacteriana:

Puede ser generalizada o especializada. Una partícula vírica transfiere el material genético, partícula transductora. La generalizada (+/- dependencia del empaquetamiento y tamaño del ADN, requiere recombinación para mantenerse estable, no forma parte de un fago inferior) es cuando se transfiere cualquier gen, la especializada cuando se transfieren determinados genes

Al final el ciclo lítico del virus, este incorpora material genético bacteriano en lugar de su material genético. A continuación invade otra bacteria e inyecta el material genético a la misma produciéndose una recombinación. En la transducción especializada el virus lleva a cabo un ciclo lisogenico, fagos integrativos, se incorpora al virus un fragmento de ADN bacteriano adyacente al punto de integración, el fago se desintegra arrastra un trocito de cromosoma +/- dependencia del empaquetamiento y tamaño del ADN. Se transmiten los genes q otras a un lado o a otro del punto de integración.

Los 3 procesos transformación, conjugación y transducción, suponen intercambios genéticos entre bacterias de la misma especie, especies diferentes o géneros diferentes. La variación genética puede ser ventaja selectiva, adaptación, evolución... genes de resistencia, de virulencia con importancia en clínica

TEMA 19: INGENIERÍA GENÉTICA DE MICROORGANISMOS. Conceptos básicos y sistemas microbianos utilizados

Ingeniería genética de microorganismos:

- Aislamiento, manipulación y expresión de ADN
- Técnicas de ADN recombinante
- Clonación de genes
 - o Aislamiento del fragmento de ADN (gen) q nos interesa estudiar; inserto o Unión a un vector de clonación: ADN recombinante
 - o Incorporación a un microorganismo adecuado o Detección del clon
 - o Aislamiento del gen

Clonación de genes

❖ Aislamiento del fragmento de ADN (gen) obtención del inserto partiendo de:

- cromosómico: x lisis
- ADNc ARNm transcriptasa inversa ADN complementario, q lleva la información codificante (no lleva la de los intrones solo exones) ➤

Obtención a partir de la proteína

- Secuenciación y a partir de ahí:
 - Síntesis del gen
 - Síntesis de oligos (oligonucleótidos = secuencias homólogas a ese ADN) ▪
- Northem blot: hibridación con ARNm
- Southern blot: hibridación con ADN PCR
- Problema: código genético degenerado, casi universal

❖ Unión a un vector de clonación Obtención de una molécula de ADN recombinante

- Vectores de clonación:
 - Plasmidos: características q deben de tener:

- ☐ Capacidad de replicación autónoma
 - ☐ Tienen q tener un marcador de selección. Pueden ser de resistencia a antibióticos
 - ☐ Deben tener puntos de corte único para una o muchas enzimas de restricción. Así obtenemos el ADN recombinante
- Fagos:
 - ☐ Ejemplo el fago λ es un virus q lleva a cabo un ciclo lítico y ciclo lisogénico. Se ha manipulado el fago λ quitándole genes para introducirle el material genético inserto que nos interese y así obtenemos el ADN recombinante
- ❖ **Incorporación a un microorganismo adecuado:**
 - Según el tipo de vector de clonación:
 - Plasmados, minicromosomas:
 - ☐ Bacterias, levaduras o mohos
 - ☐ Transformación (artificial) la bacteria, levadura o moho tienen q entrar en un estado de competencia para poder adquirir ese ADN recombinante
 - Fagos, cosmidos:
 - ☐ Provocamos la encapsidación del ADN recombinante y ensamblaje de la partícula vírica in vitro
 - Microorganismo ideal:
 - No patógeno, microorganismo “GRAS”
 - Crecimiento rápido en un medio barato
 - Conocido bioquímica y genéticamente
 - Capaz de aceptar y mantener ADN extraño
 - Uso de microorganismos de acuerdo con el marcador de selección del vector de clonación: sensibles al antibiótico, mutantes...
 - Entonces podemos usar:

	Ventaja	Desventaja
Escherichia coli	Muy conocido, fácil de cultivar	Patógeno oportunista. No secreción de proteínas (espacio periplásmico) “inclusiones”
Bacillus subtilis	No patógeno, fácil de cultivar, secreción de proteínas: evita rotura para la recuperación, facilita la purificación del producto y evita la acumulación en forma insoluble	Menos conocido
 - Microorganismos eucarióticos
 - Desventajas: crecen mas lentamente
 - Ventajas: son mas parecidos a las células superiores y x eso el procesamiento de proteínas va a ser parecido al de las células superiores
 - Son eucariotas y x tanto mas parecidas a las células animales y plantas
 - Procesamiento del ARN
 - Modificaciones postraduccionales de tipo eucariótico (glicosilación, formación de puentes disulfuro...)
 - Experiencia industrial y se consideran muy seguras
 - Crecimiento en fermentaciones rápidas
- ❖ **Crecimiento del microorganismo. Obtención de clones:**

- En bacterias, hongos y levaduras tendremos colonias de ADN recombinado, clones. En fagos tendremos placas de lisis donde tendremos clones de fagos recombinantes (césped bacteriano)
- Detección del clon q ha recibido el vector con inserto
 - Siembra en medio o condiciones selectivas
 - Según el gen buscado
 - Según marcador de selección (plasmado, cosmido...) solo crecerán los microorganismos recombinantes: vector con o sin inserto
 - Detección del clon de interés
 - Hibridación de ácidos nucleicos
 - Sondas marcadas: ADN homólogo, oligo, ARNm
- Detección del producto genico
 - Complementación de una mutación
 - Actividad enzimática
 - Con AC

❖ Aislamiento del gen:

- Aplicaciones:
 - Análisis genético
 - Secuenciación: comparación con bases de datos
 - Análisis funcional: mutagenesis dirigida
 - Expresión del gen
 - Mejora de cepas industriales
 - Biorremediación (recuperación del medio ambiente a través de organismos)
- En medicina:
 - Detección de enfermedades genéticas
 - Terapia génica
 - Vacunas microorganismos atenuados
- Biotecnología: producción de proteínas
 - Diagnóstico
 - Uso médico: hormonas, interferón, vacunas...

TEMA 20: MANIPULACIÓN GENÉTICA DE MICROORGANISMOS Y MEJORA DE CEPAS INDUSTRIALES . Métodos clásicos: mutagenesis, recombinación y selección. Utilización de la ingeniería genética. Expresión heteróloga. Ingeniería metabólica

❖ Utilización:

- Biorremediación
- Mejora de cepas microbianas industriales
 - Hiperproductores
 - Mejor crecimiento
- Biotecnología. Producción de proteínas
 - Diagnóstico
 - Uso médico: hormonas, interferón, vacunas...
- Microorganismos atenuados: vacunas
 - Métodos clásicos: mutagenesis y recombinación
 - Utilización de la ingeniería genética

❖ Métodos clásicos: recombinación

- Virus: recombinación entre genomas
- Bacterias:

- Transformación, conjugación y transducción. Recombinación homologa no reciproca
- Fusión de protoplastos: recombinación homologa. Bacterias q han sido atacadas x enzimas xa q desaparezca la membrana celular
- Hongos
 - Ciclo sexual. Recombinación meiotica
 - Fusión de protoplastos: recombinación mitótica ❖

Mutagenesis

- Mutación al azar
 - espontánea
 - Inducida. Uso de mutágenos
- ❖ Utilización de la ingeniería genética:
 - Mutación dirigida:
 - Puntual
 - ☐ Pérdida de función
 - ☐ Modificación de la expresión del gen
 - ☐ Modificación de características de la proteína
 - ☐ Estabilidad, actividad
 - ☐ Ingeniería de proteínas
 - Interrupción génica
 - Clonación de genes
 - Modificación de la expresión de los genes
 - ☐ Plásmidos multicopia, promotor constitutivo o de expresión alta... ▪
- Incorporación de genes modificados a “nuevas”
 - ☐ Ingeniería de proteínas
- Incorporación de genes heterólogos
 - ☐ Expresión heteróloga
 - ☐ Ingeniería metabólica (incorporar en un microorganismo genes q codifican para una ruta metabólica y alterar esa ruta q no existía)

INDICE

- Tema 21: Interacción microorganismo-hospedador
- Tema 22: Transmisión de las enfermedades infecciosas
- Tema 23: Interacción de los microorganismos con las defensas externas
- Tema 24: Infección de los tejidos del hospedador
- Tema 25: Diseminación de los microorganismos en el cuerpo humano
- Tema 26: Factores microbianos que dañan al hospedador
- Tema 27: Inmunización
- Tema 28: Vacunación

TEMA 21: INTERACCIÓN MICROORGANISMO -HOSPEDADOR.

La microbiota del cuerpo humano. Conceptos de infección y enfermedad infecciosa. Estudio experimental de las enfermedades infecciosas. Modelos animales y celulares. Postulados de Koch

El microorganismo se encuentra con una serie de barreras físicas, químicas y con el sistema inmunitario. Nos aíslan y nos protegen para q no establezcan una patología

Los procesos infecciosos dependen de los factores de virulencia de los microorganismos y la respuesta inmunitaria del hospedador, del equilibrio entre los mismos depende la enfermedad o la salud

❖ **Simbiosis:** es la relación biológica q se establece entre 2 seres vivos, según la naturaleza de las asociaciones simbióticas:

- Mutualismo
- Comensalismo
- Parasitismo.

Los microorganismos q producen enfermedad y muerte es un % bajo. La mayoría de los microorganismos pertenecen al mutualismo.

Infecciones sintomáticas: relación con el hospedador en un pequeño periodo de tiempo sin daños

❖ **Individuos comensales:** son aquellos q pueden establecerse en la superficie o en el interior del hospedador sin causarle daños. Los microorganismos obtienen beneficios:

- Soporte donde multiplicarse
- Temperatura estable
- Aporte de nutrientes

❖ **Microorganismos oportunistas** son aquellos microorganismos q solo producen enfermedad en los pacientes q tienen sus defensas debilitadas. En estas circunstancias se comportan como patógenos (superan las defensas del hospedador) suelen ser miembros de la microbiota normal.

❖ **Microorganismos patógenos:** son aquellos microorganismos q producen enfermedad en el hospedador (superan las defensas) la relación biológica entre el patógeno y el hospedador es de parasitismo. El patógeno obtiene beneficio causando daño en el hospedador

- Clasificación de los microorganismos patógenos:
 - Según la relación con las células del hospedador

- ☐ Extracelulares
- ☐ Intracelulares facultativas
- ☐ Intracelulares obligados: VIRUS

❖ **Virulencia:** capacidad del microorganismo de producir enfermedad grave (incluso muerte) y dependiendo de la gravedad de la patología se clasifican en:

- Mas virulento
- Menos virulento

La microbiota del cuerpo humano:

Siendo feto no tenemos biota, somos estériles; salvo cuando la madre adquiere una patología capaz de atravesar la placenta. Durante el parto se empieza a desarrollar la biota q la adquiere de:

- Canal del parto y vagina
- Contacto superficial, tragando o inhalando
- Objetos y personas
- Leche

Cada parte del cuerpo humano tiene su propia composición de microorganismo. La naturaleza de esta microbiota: depende de distintos factores: dieta, prácticas de higiene...

La composición va ha ir cambiando en función de la edad, nutrición y entorno. En individuos sanos: fluidos corporales, sangre y tejidos están libres de microorganismos

❖ **Piel:** en la piel se producen procesos de deshidratación periódica con un pH ácido y el sudor provoca q el medio sea hiperosmótico, además presenta enzimas q inhiben la síntesis del péptido glicano

- Tipos:
 - Staphylococcus, Micrococcus y Corynebacterium
 - Glándulas sebáceas bacterias anaeróbicas: Propionibacterium acnes ▪
- También Staphylococcus aureus

❖ Tracto respiratorio:

- **Alto:** sitio difícil para la colonización por la presencia del moco (lisozima) expulsión. Las bacterias atrapadas y tragadas son destruidas x el HCl del estómago. Además el movimiento epitelial impide la unión. Aun así hay microorganismos muy adherentes al epitelio como: “Staphylococcus epidermis” y “Staphylococcus aureus”.

- **Bajo:** no hay microbiota porque la eliminan cilios en la traquea y mediante la fagocitosis con los macrófagos
- ❖ **Boca:** el ambiente ideal para el crecimiento microbiano: ingesta de nutrientes, humedad, ambiente neutro... lo único que tienen q ser es muy adherentes por el flujo continuo de saliva; microorganismos se tragan y se destruyen con el HCl del estómago. Los dientes: formación de la placa dental; bacterias + materia orgánica. La caries esta iniciada x “Streptococcus mutans” q hidrolizan la sacarosa q se polimeriza a un glucano q cementa las bacterias. La fructosa se hidroliza a ácido láctico q las destruye al ser abrasivo. Además hay otras bacterias como “Lactobacilos” y “Actinimucis”. La microbiota normal de las encías consiste en bacterias Gram + S. sanguis y especies de Actinomices
- ❖ **Conjuntiva y oído externo:** es esporádica, principales microorganismos son “Staphylococcus epidermidis” “S. aureus”...
- ❖ **Tractogastrointestinal:** la mayor concentración de microbiota normal. El pH ácido del estómago hace q haya poca variabilidad, poca colonizada, menos de la bacterias viables/ml
 - **Intestino delgado:**
 - Duodeno: pocas bacterias x la bilis cocos y bacilos Gram +
 - Yeyuno: enterococos, lactobacilos, corinebacterias, la levadura candida albicans
 - Ileon: bacterias como E. coli
 - **Intestino grueso:**
 - En el colón esta la mayor población de bacterias: un adulto excreta 30 billones de bacterias al día y alrededor de 300 especies diferentes. Anaerobias (bacteroides y fusobacterium), anaerobias facultativas (escherichia, proteus, enterobacter) también la levadura candida albicans. La terapia antimicrobiana elimina microbiota normal intestinal, crecimiento de especies resistentes a los antibióticos (diarreas) administración Lactobacillus acidophilus.
- ❖ **Tracto genito-urinario:** en individuos sanos riñones, uréteres y vejigas son estériles. Existen bacterias en la parte inferior de la uretra (hombres y mujeres) Staphylococcus epidermidis, Streptococcus faecalis y corinebacterias.

- El tracto genital femenino tiene una microbiota compleja, al sufrir variaciones con la presencia de las hormonas del ciclo menstrual. Durante el embarazo hay un estado de inmunosupresión
 - Transmisión al feto
 - ☐ Infección congénita
 - ☐ Infección perinatal
 - Los estrógenos favorecen la colonización x la microbiota definitiva
 - Periodo infantil: estéril en el momento del nacimiento, paso de estrógenos maternos, adquisición de biota similar a la mujer adulta, dura unas semanas
 - Edad adulta: gran número y diversidad de bacterias y levaduras:
 - ☐ Candida spp.
 - Cambios de la biota adulta:
 - ☐ Embarazo: reducción de la microbiota anaeróbica, aumento de estrógenos
aumento x tanto de Lactobacillus y levaduras

Estudios utilizando animales:

Axénicas: libres

Efecto de la microbiota sobre el cuerpo humano:

- Los animales axénicos viven mas tiempo y tienen menos enfermedades q los controles, siempre y cuando se mantengan en un ambiente estéril
- La microbiota contribuye significativamente al desarrollo del sistema inmunitario
- Los microorganismos son necesarios para el desarrollo normal del intestino
- Fuente de vitaminas K y B
- Actúan como antagonistas frente a patógenos

Teniendo en cuenta q ambas especies (biota y hospedador) reciben beneficio, es una relación de mutualismo

Enfermedad infecciosas:

Alteración del estado de salud x la lucha entre las defensas del hospedador y los mecanismos de patogenicidad de los microorganismos

El contagio: primer paso de una enfermedad infecciosa, es la entrada del agente patógeno en el interior del hospedador

El periodo de incubación: tiempo q transcurre entre el contagio y la aparición del primer síntoma q indique la existencia de enfermedad

❖ Clasificación x la forma q en aparece:

- Infección asintomática o subclínica
- Infección q se manifiesta:
 - Periodo de incubación
 - Aparición de los signos (alteraciones observables x el clínico) y síntomas (alteraciones q manifiesta el paciente dolor, malestar...)

❖ Etapas:

- Periodo prodrómico: tiempo en el q aparecen los primeros síntomas, no son típicos de la enfermedad (vagos, manifestaciones generales poco definidas...)
- Síndrome: aparición de los síntomas típicos de la enfermedad:
 - Diagnostico clínico
 - Confirmación
 - ☐ Diagnostico microbiológico
 - ☐ Diagnostico inmunológico
- Periodo de convalecía:
 - Curación microbiológica: portador sano (uno piensa q esta curado al no tener signos ni síntomas pero tiene los microbios)
 - Curación clínica

❖ Tipos de enfermedades infecciosas:

- Agudas: se desarrolla en días o semanas (Tosferina)
- Crónicas: los síntomas persisten meses o años (son microorganismos de crecimiento lento (tuberculosis)
- Recurrente: producidas x microorganismos capaces de permanecer en estado de latencia (varicela y herpes)
- Lentas: infecciones q tardan muchos años en manifestarse y terminan con la vida del paciente. SIDA
- Según la zona del cuerpo q afectan:
 - Localizadas: los microorganismos solo se multiplican en el lugar x donde han penetrado (tosferina)
 - Sistemáticas: los microorganismos se pueden diseminar x todo el cuerpo (sepsis meningococa)
 - A veces se pueden mantener a partir de un foco de infección endocarditis (válvulas)

Estudio experimental:

❖ Enfermedades infecciosas “in vivo”:

- Se busca reproducir la patología observada en la infección humana. Se ha de determinar la dosis letal y la dosis infecciosa
- Los animales q mas se utilizan son ratones, ratas, cobayas y conejos. Se utilizan cepas consanguíneas con uniformidad genética, también cepas consanguíneas modificadas con deficiencias genéticas, cepas transgenicas o genes deleccionados.
- Otra forma es el estudio “in vitro” mediante cultivos celulares, se utilizan células inmortalizadas q proceden de virus, tumores o mutaciones y permiten ver la respuesta celular a un patógeno.
- Por otro lado se pueden hacer cultivos primarios, se obtienen a partir del animal. Mueren al cabo de un número determinado de generaciones

Postulados de Koch:

Conjunto de criterios para demostrar la etiología de las enfermedades infecciosas

- El microorganismo debe aislarse de todos los casos de enfermedad
- El microorganismo debe aislarse en cultivo puro
- Al inocularse en el animal de experimentación reproduce la enfermedad
- El microorganismo debe re-aislarse del animal de experimentación

Limitaciones:

- Enfermedades provocadas x microorganismos q no se pueden aislar
- Enfermedades de tipo polimicrobiano
- Patógenos oportunistas
- Microorganismos capaces de producir mas de una enfermedad

La alteración, identificación del agente etiológico, son métodos etiológicos o inmunológicos, de Ac frente a los patógenos y mediante métodos genéticos

TEMA 22: TRANSMISIÓN DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS. Vías de entrada y salida. Vías de transmisión. Reservorios. Infecciones nosocomiales. Control sanitario de las enfermedades infecciosas

Para la transmisión tiene q haber un foco de contacto, tiene q haber un portador q puede ser sano o asintomático, también hay reservorios, depósitos de la enfermedad en un lugar ajeno al hombre

Zoonosis en enfermedades infecciosas q se transmite x animales enfermos. También puede ser x agua, alimentos, el suelo...

El sujeto susceptible se transforma en sujeto enfermo, solo las enfermedades q pasan de persona a persona son enfermedades contagiosas.

Las enfermedades no contagiosas no se transmiten de unas personas a otras causadas x microorganismos del propio paciente en inmunodeprimidos; o bien q proceden de determinados microorganismo del suelo (tétanos), agua (cólera)...

Epidemiología:

Es la ciencia q estudia las circunstancias en q tienen lugar los brotes de la enfermedad, el tipo de población afectada, las vías de transmisión y las medidas de prevención y control

- ❖ Parámetros epidemiológicos: cuantifican los efectos de las enfermedades infecciosas contagiosas sobre la población
 - Incidencia: nuevos casos de enfermedad en una población en un periodo de tiempo determinado
 - Prevalencia: incluye nuevos casos y los ya existentes
 - Tasa de mortalidad: incidencia de una enfermedad durante un año/ 10^5 habitantes

Epidemia:

Es la aparición de un número de casos de enfermedad anormalmente elevado dentro de la población. Pueden estar causados por patógenos q se transmiten x un origen común, brote explosivo, holomianticas

Causadas x patógenos q se transmiten de persona a persona, epidemias lentas, prosodemias

Si aumenta el número de casos la epidemia es muy rápida

La rapidez con q se desarrolla una epidemia depende de:

- La vía de transmisión (es más rápida la vía aérea q la sexual x ejemplo)
- El % y distribución de individuos susceptibles
- Potencial de transmisión del microorganismo q a su vez depende de:

- Número de microorganismo liberados x el foco infeccioso
- Duración del periodo infeccioso
- Facilidad con la q el sujeto es susceptible se expone al contagio
- Dosis infecciosa (número mínimo de microorganismo para q se desarrolle la enfermedad)

La inmunidad de grupo evita la epidemia, xq el potencial de transmisión del patógeno es tan bajo q no encuentra los individuos susceptibles

- Si se introduce un patógeno con elevado potencial de transmisión en una población susceptible: EPIDEMIA
- Si la población adquiere inmunidad de grupo (pasado enfermedad o inmunización) disminuye el potencial de transmisión del patógeno (dificultad de encontrar individuos susceptibles)

Vías de entrada:

- ❖ Superficie corporal: zonas de infección y diseminación del medio externo, salvo por lesiones o picaduras de artrópodos. También puede ser x quemaduras, jeringuillas, catéteres...
- ❖ Tracto digestivo: portal de entrada (boca) y salida (ano). Es la principal vía ❖
- Vías uro-genitales: actúan como vías de entrada o salida
- ❖ Vías respiratorias: actúan como vías de entrada o salida
- ❖ Vía conjuntiva

El potencial de transmisión depende de:

- Grupo de microorganismos diseminados
- Capacidad de sobrevivir en el ambiente: formación de esporas, resistente a desecación...
- Número de microorganismos necesarios para producir enfermedad: dosis infecciosa, vía de infección
- Otros factores: genéticos, actividad hospedador infectado

Formas de transmisión:

- Transmisión horizontal: puede ser directa persona-persona o animal-persona, indirecta, vehículo de transmisión el aire, agua, alimentos...
- Transmisión vertical: de madre a hijo. Se produce a través de espermatozoides, óvulos, leche materna, placenta, canal del parto...
- La de la leche se denomina postnatal. Por otro lado la q se produce a través de secuencias víricas de ADN se denomina línea germinal.

- La transmisión directa puede ser x reservorio animal a persona o persona-persona.
- La indirecta puede ser aérea, por fomites (utillaje medico, de cocina, de baño...) por vectores, parenteral, por agua, por alimentos...

Control sanitario de enfermedades infecciosas:

- A nivel del foco: educación sanitaria, diagnostico clínico, aislamiento de enfermos, vacunación, sanidad ambiental, tratamiento precoz
- A nivel de la vida de transmisión; barreras de prevención, portabilización de agua, tratamiento de alimentos, controles periódicos, esterilización y desinfección...
- A nivel del huésped: vacunación, inmunoprofilaxis, quimioprofilaxis...

Todos van dirigidos a reducir el contagio y son eficaces en la reducción de la movilidad, mortalidad, económicamente...

Los estudios nos sirven para el conocimiento del microorganismo, las vías de transmisión, la prevalencia, el desarrollo de resistencia a antimicrobianos

Transmisión directa:

Contagio persona-persona:

- Transmisión cutánea (lavado quirúrgico, ropas estériles...)
- Transmisión vías respiratorias (secreciones respiratorias)
- Transmisión tracto gastrointestinal (higiene personal, control de aguas)
- Transmisión tracto urogenital (vacunación, educación sanitaria, profilaxis)

Contacto con animales: zoonosis

- Puede ser a través de mordeduras, heces, piel... el control es la vacunación de los animales, control de desplazamientos, sacrificio de animales

Transmisión indirecta:

❖ **Transmisión aérea:** importante en microorganismos resistentes a desecación. Los núcleos goticulares secretados x vías respiratorias se mantienen en suspensión en el aire. Se depositan en forma de polvo

❖ **Transmisión por fómites:** Son materiales en los cuales algunos microorganismos se pueden depositar, el riesgo o el contacto inmediato. Afecta a personal sanitario o personas q conviven con el enfermo. La solución es la esterilización y desinfección o la destrucción del material

-**insectos:** suelen ser artrópodos (insectos, ácaros, garrapatas) capaces de transmitir enfermedades. Dependen del clima. Hay vectores

mecánicos (transmisión pasiva de microorganismos) y vectores biológicos (forman parte del ciclo vital del microorganismo, lo transmiten por picadura). Para luchar contra ellos insecticidas...dentro de esta transmisión puede ser zoonosis o personapersona (con el vector x medio)

❖ **Transmisión parenteral:** es una vía artificial, x transfusiones, hemoderivados o drogadicción. Vía principal del SIDA y la hepatitis B y C. la solución es la utilización de agujas y jeringuillas de un solo uso

❖ **Transmisión x agua:** una de las principales vías de transmisión especialmente en países con vías de desarrollo. La principal fuente de contagio son microorganismos procedentes de excretos animales o humanas: virus hepatitis A, rotavirus, cólera, fiebre tifoidea, disentería... es importante el control sanitario de las aguas de consumo y de las aguas residuales. Algunos de los tratamientos son la: filtración, floculación.

Cloración: utilizando gas cloro, hipocloritos o composición de Cl^- . Solo se eliminan microorganismos patógenos, el agua no esta estéril. Hay indicadores de la contaminación fecal de aguas

Las características q debe cumplir un indicador fecal:

- Están siempre presente y en mayor cantidad en heces humana
- Tener hábitat exclusivo intestinal
- Persistir mas transmisión q los patógenos en agua
- Son fáciles de detectar a menor concentración

Los indicadores son: coliformefecales, estreptococos, escherichia coli, clastridios...sulfito-reductores. El número esta determinado x legislación.

En cuanto al tratamiento de aguas fecales hay q depurarlos xq el medioambiente recicla el agua pero en un proceso lento. En centros urbanos se utilizan depuradoras q constan de 3 procesos.

❖ **Transmisión x alimentos:**

- Intoxicaciones: enfermedad causada x microorganismos q se multiplican y producen la toxina q es causa de patología
- Infecciones: es el microorganismo el q causa la enfermedad
- El origen puede ser humano, animal o medioambiental
- Es importante el control de los alimentos, de los manipuladores de alimentos... ➤

La contaminación puede ser en:

- Alimentos en su origen

- Alimento en manipulación
- Multiplicación del microorganismo en alimentos
- Conservación de los alimentos: desecación, salazón, conservantes y frío (días de permanencia)

❖ **Infecciones nasocomiales:** es la infección adquirida x un paciente con posterioridad al ingreso en un hospital. Es un gran problema en hospitales:

- Mayor la mortalidad
- Aumento de los costes de tratamiento
- Brotes epidémicos, situaciones endémicas ➤

Alargan el tiempo de permanencia

Influye también q los hospedadores suelen ser inmunodeprimidos y es susceptible al ataque de patógenos oportunistas (vías de transmisión: aire, fomiles y personal afectado)

Los factores de riesgo son:

- Intrínsecos (pacientes): patológicas: cáncer, desnutrición, cirrosis, diabetes, obesidad...
- Extrínsecos (tratamiento):
 - o Catéteres
 - o Respuesta asistida
 - o Inmunosupresión, sondas urinarias

Los microorganismos q causan con mas frecuencia infecciones nasocomiales son pseudomonas, Escherichia Coli (gram positivas) y candida (hongos) y bacterias Gram -

Medidas sanitarias:

- Identificación de reservorios
- vías de salida
- vías de entrada
- vías de transmisión
- Contacto con vectores
- Pautas de inmunización

Todos los microorganismos de hospitales son multiresistentes

TEMA 23: INTERACCIÓN DE LOS MICROORGANISMOS CON LAS DEFENSAS EXTERNAS. Colonización de la piel y las mucosas. Adhesinas microbianas. Respuesta inmunitaria local

TEMA 24: INFECCIÓN DE LOS TEJIDOS DEL HOSPEDADOR. Infección vírica de las mucosas. Producción de interferón y activación de células NK. Respuesta citotóxica. Invasividad bacteriana. Activación de macrófagos y parasitismo intracelular

TEMA 25: DISEMINACIÓN DE LOS MICROORGANISMOS EN EL CUERPO HUMANO. Actividad del complemento, células fagocitarias y anticuerpos. Resistencia al suero y a la fagocitosis. Captación de nutrientes. Mecanismos de evasión de la respuesta inmunitaria

Interacción microorganismo-hospedador; colonización/invasión y diseminación: se han de producir los pasos, colonización, invasión y diseminación. A partir de los portales de entrada los microorganismos colonizan, se multiplican y esto puede ser el objetivo final de la infección.

En otros casos suceden nuevos procesos: invasión y diseminación. Para colonizar han de pasar las barreras físico-químicas o las mecánicas. Para ello los microorganismos poseen adhesinas, toxinas, proteasas bacterianas...

Cuando los microorganismos pasan al organismo a través de la piel o mucosas y se denomina invasión; previamente ha tenido q haber colonización. Crean reacciones infecciosas en la piel como forúnculos o impétigos. A veces hay una rotura tras una quemadura, una herida; mecanismos q presenta estas invasiones

Para al final diseminan necesitan toxinas como colagenasas, elastasas o fosfolipasas, citolisinas...

A través de mucosas entran directamente, interaccionan con receptores de membrana, se invaginan y forman una vacuola fagocítica. Luego pueden multiplicarse intravascularmente, otras intracitoplasmáticamente y luego salen x exocitosis.

Virus y bacterias intracelulares penetran en las células del hospedador, se multiplican, no producen síntomas pero matan la célula

En cuanto a la diseminación si produce cuando se comienzan x propagarse a lugares intracorpóreos cercanos o lejanos, x afinidad.

Invaden los ganglios linfáticos en caso de los q entran x mucosas; la sangre en el caso de las q entran x la piel.

De la sangre o a través del sistema sanguíneo llegan a los distintos órganos, hígado, bazo, piel, SNC. La presencia de microorganismos en sangre se llama viremia, bacteriemia o fungemia

Los microorganismos q llegan al SNC como Neisseria meningitidis pasan la barrera hematoencefálica a través de los vasos coroideos. Otros microorganismos atraviesan la barrera transplacentaria produciendo infecciones, entran aprovechando la inmunosupresión materna y la inmadurez inmunológica del feto.

Respuesta inmunitaria innata y adaptativa:

La respuesta innata: se consideraba inespecífica pero hoy se sabe q es específica, siempre hay una fase de reconocimiento de microorganismos

Componentes de la inmunidad innata: barreras, células efectoras circulantes, proteínas efectoras circulantes

Las células en epitelio tienen cilios q impiden la entrada de microorganismos, también la saliva, secreciones mucosas, pHs ácidos. También la piel es una buena barrera, la presencia del sudor la hace hiperosmótica, también la espermita en el semen. También hay células efectoras monocitos y neutrofilos, también hay macrófagos distribuidos x todo el cuerpo

La fagocitosis puede ser directa o a través de oxoninas.

Además hay proteínas efectoras circulantes; proteínas del complemento, proteínas de unión a la manosa (reconoce manosa), proteínas de unión a LPS (lipopolisacáridos) y proteína C reactiva (reconoce polisacáridos), son proteínas de acción en cascada. Todas

ellas son ayudantes del complemento, reconocen o ayudan a reconocer al complemento los microorganismos

Complemento: se encuentran circulando en forma inactiva y solo se activan en presencia de microorganismos. Actúan secuencialmente en cascada produciendo una amplificación de la señal

Respuesta inflamatoria reacción q es fisiológica en forma aguda y patológica en forma crónica. Es una reacción local de la inmunidad innata. Prepara al organismo para defenderse de la infección. Localiza las defensas en el lugar de entrada de los microorganismos impide la diseminación. Los signos clínicos son: rubor, tumor, dolor y pérdida de funciones en las articulaciones.

Todo ello es un proceso q se retroalimenta.

Respuesta adaptativa los linfocitos necesitan que los microorganismos les sean presentados. Reconocen al macrófago con el microorganismo y reconocen el sistema de histocompatibilidad, al cual están asociados a peptidos de la bacteria.

La respuesta mediada x LB se denomina humoral y la mediada x LT celular. Las células presentadoras de antígeno hacen reconocible el antígeno x los linfocitos, algunas de estas son:

- Células dendríticas: en epitelio de la piel y en mucosas
- Macrófagos: antígeno de bacterias y parásitos
- Células B: reconocen gracias al BCR y presenta antígenos al LT
- Células endoteliales

La presentación necesita q las células capten previamente el antígeno y lo hacen x fagocitosis.

La presentación de antígeno de clase II es de bacterias extracelulares, unen peptidos degradados. Los antígenos de clase I presentan peptidos q provienen de la degradación de citoplasma provienen de virus o bacterias intracelulares

La presentación tiene lugar en los nódulos linfáticos. Un LT q no ha visto antígeno es un linfocito virgen y un linfocito q si lo ha visto es un LT activado

X tanto hay una conexión entre respuesta innata y respuesta adaptativa. Durante la formación de los linfocitos, cada linfocito tiene un tipo de especialidad, se produce una respuesta específica gracias a la expansión o proliferación clonal.

Las células T se pueden dividir en 2 tipos: TH1 (respuesta celular) o TH2 (respuesta humoral). Hay un patrón de citoquinas q tienen distinta función, desarrollan una respuesta celular o de acción humoral

Inicialmente la respuesta es IgM, a continuación IgG q se mantiene en los tejidos, y es de naturaleza protectora.

Respuesta inmunitaria a una infección: en primer lugar hay una respuesta innata. El patógeno se reconoce x el complemento, a continuación se produce la inflamación. A las 96h se produce la respuesta adquirida si no ha servido con la innata

Cuando alguien contrae la enfermedad no se vuelve a padecer y esto es debido a q la respuesta adaptativa tiene memoria inmunológica. La generación de células de memoria es la base de las vacunas. Cuando cesa el proceso infeccioso algunos clones entran en apoptosis pero también quedan algunos linfocitos de memoria. Cuando los microorganismos son vencidos x la respuesta innata no hay memoria inmunológica. La IgA es la Ig q actúa en mucosas.

TEMA 26: FACTORES MICROBIANOS QUE DAÑAN AL HOSPEDADOR.

Toxinas microbianas: mecanismos de acción

Factores de virulencia:

Son estos de la superficie celular q permiten a las bacterias penetrar en las células, también mecanismos de supervivencia en el hospedador, las toxinas q libera...

- Estos factores son expresados en momentos distintos de la infección. En primer lugar se expresan las fimbrias, fibrillas y proteínas de superficie q actúan en la penetración y colonización
- Una vez adheridas a la superficie de mucosas, las bacterias son capaces de secretar toxinas q favorecen la proliferación
- Para la invasión y diseminación al torrente sanguíneo hay diferentes formas
- Además algunas bacterias generan resistencia al complemento y a la fagocitosis
- Algunas bacterias se dejan fagocitar para entrar en la célula y desarrollan mecanismos de parasitismo q las permiten vivir en el interior celular. Viven en el citoplasma celular. Esta invasión se ve contrarrestada x el sistema inmunitario x el interferón q hace al macrófago liberar sustancias microbicidas

Toxinas microbianas:

Toxina es cualquier mecanismo microbiano q daña al hospedador, endotoxinas (la propia bacteria) y exotoxina (proteínas liberadas x la bacteria).

El LPS es la endotoxina x excelencia, aumenta la temperatura corporal, también fragmentos del peptidoglicano actúan como endotoxinas.

La endotoxina origina inflamación, vasodilatación y acaba en el shock séptico o endotoxico q es la respuesta a la liberación de endotoxinas producidas x Gram -. La toxina se libera tras la muerte de la célula bacteriana; hipotensión, fallo sistémico e incluso muerte del hospedador.

Los toxoides son derivados de toxinas pero sin acción enzimática. Importante en las vacunaciones.

Algunas toxinas actúan a nivel de membrana, de poros, canales, intracelulares....

Mecanismos de virulencia de virus:

- Evasión
 - o Respuesta humoral
 - o Respuesta celular
 - o Interferones
- Se mantienen latentes
- Variación antigénica
- Degradan el complemento x proteínas secretadas x ellos
- Inhiben síntesis o transcripción de interferones α/β
- Los anticuerpos son imprescindibles para eliminar virus, la invasión también activa la respuesta celular cuya función es alterada x los virus:
 - o Secretan factores inmunosupresores q inhiben células T
 - o Inhiben la función de LT
 - o Bloquean la presentación de antígenos
 - o Inhiben inflamación debido a inhibición de
 - Interleucina
 - interferón

TEMA 27: INMUNIZACIÓN. Conceptos generales. Inmunización pasiva. Antisueros e inmunoglobulinas. Inmunización activa. Tipos de vacunas

Los factores de virulencia del microorganismo induce a una respuesta inmunitaria en el hospedador, una vez q se ha establecido la respuesta inmunitaria se forman células de memoria, q permanecerán circulando x el organismo e impiden q en un contacto siguiente con el patógeno se produzca la enfermedad. Para q se produzca esto es necesario la respuesta adaptativa del primer contacto

Observación: las personas q ya han padecido una patología infecciosa ya no vuelven a padecer la enfermedad

Explicación: tras un proceso infeccioso, se produce una respuesta inmunitaria específica frente al patógeno; generación de clones de células de memoria específicas. Esto es la base de la vacunación

Inmunización: es cualquier proceso destinado a proporcionar protección inmunitaria frente a una enfermedad infecciosa; patógena

Formas de inducir:

- De forma pasiva: x transmisión de la protección
- De forma activa: el sujeto es el q genera mediante estimulación clones de células de memoria

Esta protección puede ser:

- **Natural:** el sujeto de forma natural se le transmite protección; pero este sujeto es pasivo no presenta contacto con el patógeno o bien puede ser activa el hospedador q x estimulación x contacto con el patógeno. Una inmunización natural es x ejemplo la madre al feto le transmite determinados anticuerpos IgG e IgA
 - o **Pasiva:** x la transmisión durante el embarazo y lactancia de anticuerpos (IgG e IgA) de la madre q le protegen frente a determinadas enfermedades infecciosas. A medida q el sistema inmunitario del niño va madurando, los anticuerpos maternos van siendo sustituidos x los producidos x el sistema inmunitario del niño. Durante los primeros meses de vida los anticuerpos de la madre siguen circulando. La vacunación infantil hace q durante estos primeros meses de vida están protegidos
 - o **Activa:** después de una enfermedad infecciosa x la estimulación de células de memoria (LT y LB) frente a determinados antígenos

microbianos, se adquiere protección frente a esa infección. Hay determinadas enfermedades infecciosas q no generan células de memoria. No existe protección natural

- **Artificial:** proporciona al individuo protección sin necesidad de sufrir patologías infecciosas (INMUNIDAD NATURAL)
 - o **Pasiva:** no contacto con el patógeno; transmisión
 - Utilización de sueros inmunes (AC) para prevenir enfermedades, la procedencia puede ser:
 - ☐ De sueros animales q han padecido la enfermedad (primero suero antidiftérico). Problemas derivados de la utilización de antisueros animales
 - ☐ Corta duración de sus efectos (anticuerpos heterólogos rápidamente degradadas, unas 3 semanas de vida)
 - Utilización de sueros humanos inmunoglobulinas hiperinmunes: vacunadas frente a una determinada enfermedad
 - ☐ Administración intramuscular
 - ☐ Problemas derivados de la manipulación de sangre humano
 - ☐ Hoy en día todavía no se han implantado en la terapéutica la utilización de anticuerpos monoclonales
 - o **Activa:** vacunación
 - Vacunación: consiste en administrar antígenos microbianos al organismo con la finalidad de q el S.I. genere una respuesta específica, sin provocar una patología infecciosa
 - Objetivo de la vacunación: conseguir una respuesta inmunitaria semejante a lo q produce la inmunidad natural, lo mas duradera posible y con las mínimos efectos secundarios. Debe estimular la respuesta inmunitaria para generar células de memoria específicas

Cada vacuna esta diseñada para inducir una repuesta inmunitaria protectora humoral y celular

Las vacunas no impiden la infección, lo controlan evitando la clonación y x tanto q se desarrolle la enfermedad infecciosa

Distintos tipos de vacunas:

- Vacunas de microorganismos vivos avirulentos
- Vacunas de microorganismos muertos o inactivados
- Vacunas acelulares o de antígenos microbianos purificados
- Otros tipos:
 - o Vacunas peptídicas
 - o Vacunas recombinantes
 - o Vacunas de ADN

Pautas y criterios de vacunación:

- Para lograrse inmunidad protectora es necesario estimular la suficiente al sistema inmunitario para lograr una población numerosa de células de memoria.
- Pautas de inmunización:
 - o Inmunización primaria (serie mínima de dosis para conseguir protección)
 - o Dosis de recuerdo (prolongar la inmunidad) se determina para cada vacuna
- Vía de inmunización
 - o Inmunización parenteral
 - o Inmunización oral
 - o Inmunización respiratoria

Eficacia de una vacuna:

- Se mide x su capacidad de protección frente a la enfermedad
- Es necesario durante su desarrollo realizar numerosos ensayos
 - o Animales
 - Seroconversión (induce producción AC)
 - Respuesta anamnesia (respuesta elevada con dosis) ▪
 - Efecto protector
 - o Voluntarios humanos
 - o Ensayos de campo
 - o Seguridad de una vacuna

Vacunación para el control de enfermedades infecciosas:

- Protección individual: situación de riesgo por viaje
- Protección colectiva: incidencia de una enfermedad infecciosa

- Persigue q el país tenga inmunidad de grupo; se obtiene tras la vacunación colectivo, ya q el número de individuos inmunizados disminuye el potencial de transmisión
- Cobertura crítica: porcentaje de población q ha de ser vacunado

Vacunas de microorganismos vivos de virulencia atenuadas:

- Compuestos de microorganismos vivos, pero son cepas mutantes de virulencia atenuada. Diversas formas de obtención
 - Mutantes espontáneas: se cultivan repetidamente los microorganismos en condiciones desfavorables (distintos al hombre y se selecciona los mutantes adaptados a crecer en estas condiciones)
 - Mutantes inducidos: se utilizan agentes mutagénicos para generar cepas mutantes
- Los mutantes generados se analizan utilizando modelos animales y se seleccionan las de virulencia disminuida y q además confieren protección
- Al ser inoculados en un sujeto sano, son eliminados fácilmente, pero generan una respuesta inmunitaria específica (células de memoria)

Vacunas de microorganismos muertos o inactivados:

Se basan en la destrucción de la viabilidad de un microorganismo (se asegura su ausencia de virulencia)

Método de inactivación segura

Es difícil conseguir vacunas muertas de mayor eficacia

Debe conservar la composición antigénica del microorganismo

Para potenciar la respuesta (mejorar eficacia) es necesaria la coadministración de adyuvantes (sustancias q potencian la respuesta inmunitaria)

- Adyuvantes:
 - Sustancias inertes q potencian la respuesta inmunitaria. El mas conocido es “adyuvante compuesto de Freíd” (microbacterias muertas suspendidas en una emulsión de aceite mineral)

Dependiendo del método de obtención, al administrar una vacuna se genera en el organismo una respuesta inmunitaria diferente:

- Vacunas muertas o inactivas (microorganismos muertos) varias dosis
- Vacunas vivas atenuadas (microorganismos vivos) una dosis

Ventajas e inconvenientes:

	Vivas	Muertas
Seguridad	Puede revertir a virulencia	Dolor x la inyección
Termolabilidad al calor (para uso tropical)	Requiere cadena del frío	Satisfactoria
Coste	Bajo	Alto
Preparación	Atenuación (no siempre factible)	Inactivación
Administración	Puede ser x vía natural	Inyección
Adyuvante	No necesario	necesario

Vacunas acelulares o de antígenos purificados:

- Ventajas:
 - o Combinación de las 2 anteriores
 - Mayor seguridad q las vivas atenuadas
 - Mayor eficacia q las muertas inactivadas
 - Menor incidencia de efectos secundarios
- Inconvenientes
 - o Para su diseño es necesario conocer q antígeno estimulan respuesta protectora y cuales son los factores de virulencia
 - Mayor coste económico
 - Mayor dificultad de obtención

Los posibles candidatos son; adhesinas, invaginas, toxinas, cápsulas...obtención de toxoides:

- La vacuna antitetánica: compuesto proteico obtenido a partir de la toxina tetócnico y modificado x la acción del calor y del formol

Vacunas conjugadas:

Los polisacáridos son timoindependientes x lo q no generan respuesta inmunitaria. Los polisacáridos inducen una respuesta timo-independiente, son incapaces de activar los LT, x lo q se unen a proteínas transportadoras y se consigue así una respuesta timo-dependiente.

Otros tipos de vacunas:

- Recombínate: obtención del antígeno a través de ingeniería genética usando levadura o células de mamífero. Se pasan en la manipulación génica de

microorganismo pero q expresen antígeno procedentes de otro. Se utilizarían como vectores de vacunación atenuados

- Vacunas de ADN:
 - o Inmunización con ADN
 - o Infección intramuscular en un ratón de un gen microbiano clonado en un plásmido y con un promotor, adecuado, expresión del antígeno en las células del músculo y producción de respuesta inmunitaria: celular y humoral: todavía en estudio

Ventajas:

- El ADN es barato de obtener, fácil de manipular y muy estable al calor.
- Al utilizarse genes del microorganismo, no hay riesgo de infección
- Pueden prepararse vacunas para microorganismos peligrosos difíciles o imposibles de cultivos

Inconvenientes:

- Lesión inflamatoria en el tejido muscular
- Posible integración del ADN en los cromosomas de las células (desarrollo de cáncer)

Perspectivas de futuras:

- Se necesita disponer de vacunas mejoradas, cada vez mas seguras, mas eficaces, de costes económicos aceptables y mas fáciles de aplicar
- Vacunas contra enfermedades sin vacuna: SIDA...
- Vacunación individual: prevención personal
- Vacunación social: erradicación de enfermedades
- Vacunas para adultos:
 - o Gripe
 - o Rabia
- Viajeros:
 - o Fiebre amarilla
 - o Hepatitis A
 - o Fiebre tifoidea
 - o Encefalitis japonesa

Para conseguir los objetivos de control, es preciso vacunar de forma coordinada en todo el país, para conseguir una inmunización uniforme; calendarios de vacunación

Inmunización para la erradicación:

PARTE 3: INTERACCIÓN MICROORGANISMO -HOSPEDADOR

- Cuando se logra la inmunidad de grupo frente a una enfermedad en un país se habla de eliminación
- En la inmunidad de grupo se logra a escala mundial, la enfermedad esta erradicada (viruela)
- Para q se pueda erradicar el microorganismo debe:
 - o El hombre único hospedador
 - o Que no haya variación antigénica
 - o Vacunas seguras, estable, barata y fácil de administración o Inmunidad prolongada

INDICE

- Tema 29: Taxonomía de los virus que afectan al hombre
- Tema 30: Fármacos antivíricos
- Tema 31: Virus con ADN. Familia Poxviridae
- Tema 32: Familia Herpesviridae
- Tema 33: Familia Adenoviridae. Familia Papovaviridae. Familia Parvoviridae
- Tema 34: Familia Hepadnaviridae
- Tema 35: Virus con ARN. Familia Reoviridae, Picornaviridae y Caliciviridae
- Tema 36: Familia Coronaviridae, Flaviviridae y familia Togaviridae
- Tema 37: Familia Paramyxoviridae
- Tema 38: Familia Orthomyxoviridae
- Tema 39: Familia Rhabdoviridae
- Tema 40: Familia Filoviridae, Bunyaviridae y Arenaviridae
- Tema 41: Familia Retroviridae

TEMA 29: TAXONOMÍA DE LOS VIRUS QUE AFECTAN AL HOMBRE. Multiplicación vírica.

itopáticos y oncogénicos. Métodos
de estudio y cultivo de virus de animales

Características generales de los virus:

- Parásitos intracelulares obligados
- Contienen un solo tipo de ácido nucleico ADN o ARN (ss o ds, lineal o circular, fragmentado)
- Tienen cápsida proteica
- Algunos tienen envuelta lipídica, proteínas (espículas)
- Se multiplican dentro de las células utilizando la maquinaria celular:
 - o Tienen pocos o no tienen enzimas para su propio metabolismo
 - o No tienen enzimas para la síntesis de proteínas ni para la generación de ATP

Taxonomía y nomenclatura de virus:

Nivel taxonómico	Sufijo	Ejemplos
Orden	-virales	Herpesvirales
Familia	-viridae	Herpesviridae
Subfamilia	-virinae	Herpesvirinae
Genero	-virus	Simplexvirus
Especie	Virus individual	Virus herpes simples 1

Clasificación:

- Tipo de material genético
 - o ADN
 - Simple
 - De doble cadena
 - o ARN
 - Simple
 - De doble cadena
 - o ARN-ADN
 - ARN sencillo (retrovirus)
 - ADN doble (hepadnavirus)
- Tipo de cápsida, si tienen o no envuelta

Multiplicación de los virus:

1. Fijación (fibras, espículas) a receptores (proteínas, glucoproteínas, lipoproteínas)
2. Penetración (endocitosis, fusión)
3. Liberación del material genético (decapsidación)
4. Biosíntesis de ácido nucleico y proteínas víricas
 - a. Síntesis de proteínas tempranas
 - b. Síntesis de ácido nucleico: replicación
 - c. Síntesis de proteínas tardías
5. Ensamblaje y maduración
6. Liberación de nuevos virus

Estrategias de producción de ARN mensajero:

Consecuencias de la infección vírica en las células animales

- Si el virus no es capaz de entrar en la célula se produce una infección abortiva
- Si el virus es capaz de entrar y multiplicarse
 - o Si produce un montón de virus provocando finalmente una lisis celular producen una infección lítica
 - o La multiplicación es mas lenta y la salida es sin muerte celular, estos virus provocan una infección persistente o crónica
 - o En determinadas circunstancias quedan latentes en la célula, sin causar daño sobre esta, estas infecciones latentes pueden pasar a una infección activa
 - o Son capaces de transformar a las células en células tumorales, virus oncogénicos
- Efectos citopáticos:
 - o Inhibición de la síntesis de las proteínas y ADN celular o Alteración de la membrana celular
 - Inserción de glicoproteínas (virus con envuelta)
 - Formación de sincitios (fusión celular; elementos multinucleados) ▪ Cambios de la permeabilidad (vioporinas)
 - o Formación de estructuras membranosas (complejos replicativos)
 - Cuerpos de inclusión (cuerpos de Negri, rabia)
 - o Alteración del citoesqueleto
 - o Desnaturalización de proteínas y degradación del ADN celular
 - o Inducción de apoptosis (la célula dañada se sacrifica para favorecer la supervivencia del resto)
 - o Importante de la respuesta inmune en la sintomatología

Virus oncogénicos:

- Virus con ADN o retrovirus (se integran en el ADN de las células)
- Estimulan el crecimiento celular incontrolado, transformación o inmortalización
 - o Diferentes mecanismos favorecen o proporcionan genes estimuladores del crecimiento o eliminación de genes de supresión de crecimiento
 - o Rompen el equilibrio entre activadores y supresores del crecimiento; otros lo que hacen es estimular los activadores
 - Integración vírica
 - Transactivadores víricos
 - Oncogénesis retroviral

Cultivo de los virus en el laboratorio:

- ❖ **Cultivo de animales:** ha de elegirse uno que sea susceptible al virus, entre los que se utilizan están los ratones, conejos, cobayas o monos
- ❖ **Embrión de pollo:** método muy conveniente y barato (vacunas), se obtiene gran cantidad de virus, crecimiento vírico: lesiones, muerte del embrión, el virus puede ser inoculado en distintas membranas del huevo
- ❖ **Cultivo celular:** utilizamos 2 posibilidades:

- Primarios: cogemos directamente las células de un animal y lo ponemos a crecer en un medio de cultivo, crecen en una monocapa y cuando ya confluyen se detiene su crecimiento, crecen en forma de monocapa cuando las células son de tejidos sólidos, en cambio los linfocitos forman suspensión
 - Ventajas: podemos elegir el tejido q se infecta x el virus
 - Inconvenientes: hay q extraerlos cada vez q se quieran
 - Efectos citopáticos de las células en monocapa, el virus va a provocar:
 - Muerte celular: redondeamiento, pérdida de adherencia lisis
 - Sincitios: células gigantes multinucleadas x fusión
 - Cuerpos de inclusión x su capacidad degradativa
 - Cambios en la superficie: expresión de antígenos víricos, hemoaglutinación
- Líneas celulares: son capaces de multiplicarse indefinidamente, son células inmortalizadas o células diploides. Las células inmortalizadas se pueden obtener de los tumores, también se pueden obtener x mutagenesis o x infección vírica

Titulación de virus (infectividad): recuento de placas de lisis (PFU) o de ECPs en cultivo a partir de diluciones decimales, cada virus causa un foco histopatológico

TEMA 30: FÁRMACOS ANTIVÍRICOS. Dianas víricas. Mecanismos de resistencia

Fármacos antiviricos ideales:

- ❖ **Inhibición de etapas** esenciales para la multiplicación vírica: en las q no interviene el metabolismo de la célula hospedadora
 - Espectro restringido. Hay una serie de etapas mas especificas del virus lo q disminuye la toxicidad, estas etapas son la fijación, penetración, pérdida de la envoltura, ensamblaje y gemación y liberación
- ❖ **Inhibición de replicación:** toxicidad; para evitarlo:
 - Enzimas víricas
 - Fármacos activados x enzimas víricas
 - Esta inhibición se lleva a cabo en las fases de replicación, transcripción y síntesis de proteínas víricas
- ❖ **Interferón:** amplio espectro; moléculas q el organismo produce en respuesta a una infección vírica, si no es suficiente también se puede administrar interferón como medicamento
- ❖ **Resistencia:** modificación en la diana x mutación

Fijación:

Si impedimos la fijación, impedimos la infección vírica:

- Anticuerpos neutralizantes de virión (inmunidad pasiva) se deja al virus incapaz de contactar con las células
- Análogos de la proteína o el azúcar de adhesión o del receptor, bloqueo del virus o del receptor al q se adhiere el virus
 - Ej.: Palivizumab se utiliza en la profilaxis en niños de alto riesgo, lo q hace es bloquear una proteína del virus impidiendo así q se pueda unir al receptor, normalmente para

PARTE 4: VIRUS DE INTERÉS CLÍNICO Y OTROS AGENTES INFECCIOSOS

evitar toxicidad se busca el bloqueo de las proteínas víricas mas q de los receptores, ya q al bloquear los receptores estos no pueden cumplir tampoco su función

Descapsidación; pérdida de la envoltura:

Interacción con canales iónicos de la envuelta, impidiendo así su pérdida

Transcripción y síntesis:

- ❖ Uso de oligonucleotido antisentido: cadena complementaria de una molécula de ARNm procedente de un gen específico del virus, impidiendo así la traducción
- ❖ También se usa el interferón: tiene un espectro de acción bastante amplio va a activar una serie de rutas en la célula q va a llevar a la descomposición del ARNm e impedirá x tanto la síntesis de proteínas. Los interferones son moléculas naturales, se consiguen x ingeniería genética

Replicación:

- ❖ Una vía muy utilizada para interferir con la replicación es añadir, utilizar análogos de nucleósidos, bloqueando así la polimerasa
 - Ej.: Aciclovir: inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH ❖

También hay inhibidores de ARN polimerasa

- ❖ No solo hay análogos sino q también hay otras estructuras q inhiben a la ADN polimerasa como el Foscarnet (similar al pirofosfato)

Ensamblaje:

- ❖ Inhibición del procesamiento de las proteínas víricas; este procesamiento lo hacen las proteasas víricas
 - Ej.: peptidomiméticos inhibidores de las proteasas del VIH

Gemación y liberación:

- ❖ En este punto lo q se consigue es la limitación de la propagación. Interferencia con la degradación de componentes de la membrana
 - Ej.: Zanamivir u Oseltamivir: antigripales inhibidores de la neuroaminidasa, rompe los ácidos sialicos

TEMA 31: VIRUS CON ADN. Familia Poxviridae. Género Orthopoxvirus. Estudio de la viruela.

Otros poxvirus que infectan al hombre

Familia Poxviridae (Poxvirus)

- ❖ Son virus más grandes, casi visibles con el microscopio óptico
- ❖ Estructura compleja: múltiples capas rodeando al ácido nucleico + envuelta. Presenta forma ovoide o de ladrillo, pleomórfico
- ❖ ADNdc la replicación tiene lugar en el citoplasma; el virus codifica y transporta las proteínas necesarias a la síntesis y procesamiento de ARNm. Codifica: desenvoltasa, ADN polimerasa...

Los virus con envuelta en general:

- Son relativamente lábiles en el medio ambiente
 - o Temperatura
 - o Desecación
 - o Detergentes y desinfectantes
 - o Ácidos...

PARTE 4: VIRUS DE INTERÉS CLÍNICO Y OTROS AGENTES INFECCIOSOS

- X ello:
 - o No sobreviven en el tracto gastrointestinal
 - No se diseminan x agua o alimentos
 - o Se diseminan x contacto directo, secreciones, sangre, trasplantes, vectores...
- En el ciclo de multiplicación modifican membranas celulares y son liberados, en general sin lisis celular, x gemación o exocitosis
- Se requiere la actuación de AC específicos y de respuesta celular para controlar la infección y conferir protección. Se induce inflamación e hipersensibilidad q causa; inmunopatogénesis

Género Orthopoxvirus:

- Variola virus: virus de la viruela humana
- Vaccinia virus: virus de la vacuna

❖ Variola virus: virus de la viruela humana:

- Hombre: único hospedador natural
- 1 serotipo
- Contagio x:
 - Inhalación de secreciones respiratorias. En general, requiere un contacto directo con enfermos
 - Contacto con lesiones, fómites: menor eficacia
- Enfermedad devastadora con 2 variedades principales:
 - Viruela mayor:
 - Mortalidad de aproximadamente 30%
 - Endémica en Asia: China e India
 - Viruela menor:
 - Mortalidad del 1%
 - Endémica en Sudamérica
- Patógena:
 - Inoculación en el tracto respiratorio superior: enfermedad sistémica leve con: fiebre, cefalea, cansancio...
 - Multiplicación en la mucosa
 - Diseminación linfática: multiplicación en ganglios linfáticos regionales y SER

Viremia

- Órganos: bazo, hígado, médula osea...
- Piel: exantema q aparece en cara, tronco y extremidades

➤ Síntomas:

- Pasaba de maculas, papulas, vesículas, pústulas, costas y cicatrices

Al cabo de esos 15 días

- Recuperación
- Secuelas
 - Cicatrices: 65-80% casos
 - Ceguera

- ☐ Muerte

- Inmunidad de larga duración

➤ Inmunización:

- Variolización (mortalidad de aproximadamente el 1%) forma de obtener inmunidad
 - ☐ China: inhalación de costras secas pulverizadas
 - ☐ Oriente próximo: escarificación con líquido de pústulas

Vacunación: Edward Jenner (1796)

- ☐ Las personas q habían padecido la viruela de las vacas (vacuna) nunca sufrían la viruela; inoculo el contenido de una pústula en el brazo de un niño sano

➤ Erradicación:

- Tras la introducción de la vacuna el número de casos fue descendiendo
 - ☐ En los años 1950 aproximadamente 50 millones de casos/año
 - ☐ En 1967: 10-15 millones
- En 1967 la WHO inicio la campaña para la erradicación
 - ☐ Vacunación
 - ☐ Aislamiento de enfermos
- El ultimo caso de viruela adquirida de forma natural se notifica en Somalia

❖ Vaccinia virus: virus de la vacuna

➤ Características:

- El hombre es el huésped exclusivo
- Un solo serotipo. Sin variación antigénica

No produce infección persistente

- Se puede diagnosticar en un estadio temprano
- Las manifestaciones subclínicas no son fuente de contagio
- Los poxvirus animales y humanos comparten determinantes antigénicos: preparación de vacunas seguras a partir de virus animales
- Vacuna: estable, barata y fácil de administrar

Inmunidad prolongada

➤ Vaccinia virus: virus de la vacuna

- Existen diferentes cepas:
 - ☐ Derivadas de un Poxvirus animal
 - ☐ Derivados del variola virus? Lister
- Vacunación: administración x escarificación
 - ☐ La protección no es total: se puede sufrir la viruela pero menos severa (menor % de muerte)
 - ☐ Genera una protección alta de al menos durante 5-10 años
 - ☐ Complicaciones serias (eczema, encefalitis...) e incluso muerte (sobre todo en inmunodeprimidos) hoy día solo se administra a:
 - ☐ Personas q trabajan con Poxvirus
 - ☐ Ciertos militares

- Contraindicado en embarazadas e inmunodeprimidos

TEMA 32: FAMILIA HERPESVIRIDAE. Géneros Simplexvirus, Varicellovirus. Cytomegalovirus, Roseolovirus, Lymphocryptovirus (virus de Epstein-Barr) y Thadinovirus. Infecciones y procesos oncogénicos. Inmunización y terapia antiherpética

Familia Herpesviridae:

- 80 virus distintos, 8 capaces de infectar al hombre
- Virus con ADN de lineal (replicación nuclear)
- Simetría icosaédrica
- Envuelta

Géneros:

- Simplexvirus
- Varicellovirus
- Cytomegalovirus
- Roseolovirus
- Lymphocryptovirus
- Rhadinovirus

Producen:

- Infecciones persistentes o líticas
- Infecciones latentes (reactivación→recurrencia)
- En algunos casos producen immortalización de las células infectadas
- Enfermedades no muy graves, en general
- Importancia de la inmunidad mediada x células:
 - o Imprescindible para controlar la infección
 - o Contribuye a los síntomas→inmunopatología
- Importante en inmunodeprimidos (SIDA, transplantes, quimioterapia)
- Los virus patógenos se diferencian en:
 - o Tropismo celular
 - o Efectos citopáticos
 - o Manifestaciones de la enfermedad
 - o Localización de la infección latente

Género simplexvirus:

❖ Transmisión:

- Por contacto directo de persona-persona a través de las lesiones y secreciones (saliva y vaginales)
 - VHS-1: vía oral o fómites
 - VHS-2: vía sexual. Transmisión perinatal ❖

Patógena:

- Ambos pueden provocar lesiones orales y genitales
 - VHS-1: herpes labial, gingivostomatitis, faringitis, queratoconjuntivitis, encefalitis
 - VHS-2: herpes genital, herpes neonatal, relacionado con el cáncer cervical

PARTE 4: VIRUS DE INTERÉS CLÍNICO Y OTROS AGENTES INFECCIOSOS

- Infeccionan células epiteliales (lisis celular) y presentan latencia en las neuronas que las inervan
 - Provocan infecciones primarias y recurrentes
- Reactivación por estrés, inmunosupresión, luz UV, fiebre, estímulos hormonales... ➤

Forman sincitios: evitan la acción de los AC

- Importante de la inmunidad mediada por células:
 - Imprescindible para controlar la infección
 - Contribuye a los síntomas: inmunopatología
- Lesiones cutáneas vesiculares: pústula → úlcera → costra

❖ Herpes neonatal:

- Septicemia
- Lesiones vesiculares
- Afectación del hígado, pulmón y otros órganos ➤

Afectación del SNC

- Secuelas: retraso mental, motor...
- Muerte

❖ Prevención:

- Educación sanitaria
- Evitar contacto con las lesiones y secreciones
 - Personal sanitario: uso de guantes
 - Pacientes con lesiones genitales deben prescindir de las relaciones sexuales
- Evitar transmisión perinatal: cesárea
- Quimioprofilaxis: aciclovir

❖ Tratamiento:

- Inhibidores de la ADN polimerasa vírica
- Impiden (prevención) o acortan la evolución de la enfermedad primaria o recurrente ➤

No eliminan la infección latente

- Fármacos antiherpéticos:
 - Análogos de nucleósidos: presentan modificaciones en el azúcar la primera fosforilación la lleva a cabo una enzima vírica que es específica, la timidinkinasa vírica
 - Foscarnet
 - Inhibidor de ADN polimerasa no análogos a nucleósidos □
 - Nefrotóxico

Género varicellovirus:

Herpesvirus humano 3 (virus varicela-zóster), la infección primaria es la varicela y se produce reactivaciones ocasionales en adultos e inmunocomprometidos que son más graves → herpes zóster (culebrilla)

Importante la inmunidad humoral

❖ Varicela:

- Transmisión:
 - Vías de infección

- ☐ Inhalación de secreciones respiratorias
- ☐ Contacto directo con las vesículas tanto de la varicela como del Zóster ■

Mecanismo:

- ☐ Inoculación en el tracto respiratorio superior
- ☐ Replicación local en mucosa respiratoria: eliminación de virus en gotas nasofaríngeas antes de exantema
- ☐ Diseminación linfática y SER multiplicación vírica

➤ Patógena:

- Viremia:
 - ☐ Enfermedad sistémica leve: fiebre, cefaleas, malestar... ☐

Piel: exantema

- Infectan células epiteliales (lisis celular) ■

Lesiones cutáneas:

- ☐ Maculopapular, vesículas, pústulas y costras ☐

Cabeza y tronco: otras zonas del cuerpo ☐ Prurito, rascado, se favorece

- ☐ Infección bacteriana secundaria ☐

Formación de cicatrices

- Presentan latencia en las neuronas q las inervan (ganglios de la raíz dorsal y nervios craneales)

➤ Complicaciones:

- Infecciones bacterianas secundarias, piel, tejidos blandos, huesos, articulaciones, septicemia...
- Neumonía (Vírica o bacteriana): 20-30% de adultos y puede ser mortal ■

Encefalitis, meningitis, raro

- Varicela diseminada: diseminación del virus a pulmones, hígado, cerebro...elevada mortalidad. En inmunodeficientes y recién nacidos
- Infecciones de transmisión vertical
 - ☐ Infecciones congénitas (intrauterinas): transmisión transplacentaria

☐ Virus:

- Rubéola congénita
- Hepatitis B y C
- Citomegalovirus (CMV)
- Varicela-Zoster

❖ Herpes Zoster (“culebrilla”)

➤ Características:

- Reactivación ocasional (10-20% casos)
- Adultos (en general) e inmunocomprometidos
- El virus se replica en las neuronas y se disemina a lo largo del nervio→piel ■

Unilateral

- Dolor intenso en el área inervada

➤ Complicaciones:

- Aproximadamente el 20% de mayores de 65 años desarrollan una “neurología posherpética” q puede persistir durante meses o años
- Zoster oftálmico (daño en la retina, cornea→ceguera) ▪

Encefalitis

- Varicela diseminada: lesiones cutáneas, hígado, páncreas, pulmones, SNC

➤ Prevención:

- Educación sanitaria
- Difícil de prevenir el contagio
 - ☐ Evitar contacto de enfermos con inmunodeficientes
- Inmunoprofilaxis→Ig específica humana
 - ☐ Neutraliza el virus en sangre→evita diseminación
 - ☐ Neonatos de madres que iniciaron la varicela < 5 días antes del parto
 - ☐ Inmunocomprometidos no inmunizados expuestos al virus
 - ☐ Embarazadas no inmunizadas expuestas al virus
- Vacuna viva atenuada (cepa OKA)
 - ☐ Una dosis x vía subcutánea
 - ☐ Eficacia protectora 70-90%
 - ☐ Duración de la protección→5-10 años ☐

Recomendada en niños < 1 año

- ☐ Incluida en calendario de vacunación infantil a los 10-14 años ☐

Calendario CAM a los 15 meses (2006)

- ☐ Nueva recomendación: 2 dosis
 - ☐ Primera: 12-15 meses
 - ☐ Segunda: 4-6 años
 - ☐ Eficacia protectora 98%
- ☐ Recomendada en personas no inmunizadas
 - ☐ Personal sanitario
 - ☐ Personas en riesgo de contagio
 - ☐ Mujeres en edad fértil (no debe quedarse embarazada al menos durante el mes siguiente)
 - ☐ Contactos familiares con inmunodeprimidos

➤ Tratamiento:

- Varicela:
 - ☐ Niños: tratamiento sintomático
 - ☐ Adolescentes, adultos o inmunocomprometidos: antiviricos
 - ☐ Aciclovir
 - ☐ Valaciclovir

- ☐ Fanciclovir
- ☐ Cepas resistentes → foscarnet

- La varicela en España es una enfermedad de declaración obligatoria, esta incluida dentro de las enfermedades de transmisión respiratoria

Género Lymphocryptovirus: herpesvirus humano 4 (virus de Epstein-Barr)

- Linfotropicos
- Infección persistente de LB y algunas células epiteliales de la oro y nasofaringe
- Latencia en LB de memoria: la reactivación se produce tras la activación de estas células

❖ Transmisión:

- A través de la saliva
 - Contacto directo
 - Fómites: vasos
 - 80-90% de personas infectadas asintomaticas

➤ Manifestaciones clínicas:

- Inmunocompetentes:
 - ☐ Niños: asintomático o síntomas leves
 - ☐ Adolescentes y jóvenes: mononucleosis infecciosa
- El VEB activa la proliferación policlonal de LB
 - ☐ Activación y proliferación de LT (linfocitosis)
- Adenopatías, faringitis, exudativa, esplenomegalia, acompañados de astenia, fiebre, cefalea +/- hepatomegalia

➤ Complicaciones:

- Meningoencefalitis, rotura de bazo...
- Inmunodeprimidos (deficiencias en LT, VIH, transplantados...) enfermedades linfoproliferativas (linfomas) de células B
- Virus oncogénico implicado en diversas neoplasias de:
 - ☐ LB → linfoma de Burkitt (África)
 - ☐ Células epiteliales: carcinoma nasofaríngeo (China)

➤ Prevención:

- Educación sanitaria
- Difícil de prevenir el contacto → evitar el contacto de enfermos con inmunodeficientes

➤ Tratamiento:

- Sintomático, no hay tratamiento eficaz

Género Cytomegalovirus: Herpesvirus humano 5 → citomegalovirus

- Infección persistente de células epiteliales, monocitos y linfocitos
- Latencia en LT, monocitos, macrófagos... reactivación tras inmunosupresión (VIH, corticoides...)

❖ Transmisión x:

- Secreciones: saliva, leche, secreciones vaginales y semen (ETS)... ➤
- Sangre: transfusiones, transplantes, jeringuillas...

- Transmisión vertical: congénita o perinatal (parto, lactancia)

❖ Enfermedades:

- Niños: infección asintomático
- Adultos: infección moderada (tipo mononucleosis) ➤

Neonatos (infección congénita)

- Hepatoesplenomegalia, microcefalia...
- Sordera, ceguera, neumonía, retraso mental
- Neonatos prematuros (infección perinatal, transfusión...)
 - Neumonía, hepatitis
- Inmunocomprometidos: infección grave
 - Corioretinitis, hepatitis, neumonía, encefalitis ➤

La inmunidad esta mediada x células

❖ Prevención:

- Educación sanitaria
- Control de sangre y órganos
- Evitar relaciones sexuales. Uso de preservativos
- Quimioprofilaxis → ganciclovir en pacientes transplantados, enfermos de SIDA

❖ Tratamiento:

- Infección grave de inmunocomprometidos
- Ganciclovir (IV) → fosforilado x quinasa vírica

Género Roseolovirus: Herpesvirus humano 6 y 7

- Infectan LT, monocitos, células epiteliales y endoteliales
- Multiplicación en glándulas salivares → presencia en saliva
- Latencia en LT y monocitos
- Exantema súbito en niños (roseola)
- La inmunidad mediada x células:
 - o Fundamental para controlar la infección
 - o Contribuye a los síntomas de la enfermedad

Género Rhadinovirus:

- Poco común en la población
- Tiene tropismo x LB y otras células (epiteliales, endoteliales, monocitos)
- Latencia en LB
- Transmisión x contacto directo → sexual, saliva?
- Produce una infección inaparente pero puede convertirse en oncogénico en individuos inmunocomprometidos → sida → cáncer de piel (sarcoma de Kapasi)

TEMA 33: FAMILIA ADENOVIRIDAE. Género Mastadenovirus. Infecciones y procesos oncogénicos. FAMILIA PAPOVAVIRIDAE. Género papillomavirus. Infecciones y procesos oncogénicos. FAMILIA PARVOVIRIDAE. Género Erythrovirus. Infecciones que produce

Familia Adenoviridae: Género Mastadenovirus

❖ Características generales:

- Virus con ADN bc (multiplicación nuclear)
- Cápsida icosaédrica, con fibras en los vértices (adhesión a la célula) ➤

Desnudos, sin envuelta, en general:

- Son relativamente resistentes en el medio ambiente ▪
 - Temperatura
 - Desecación
 - Detergentes y desinfectantes
 - Ácidos...
- X ello es más fácil que se diseminen x el agua, alimentos, fómites, manos, polvo...
- En el ciclo de multiplicación son liberados x lisis celular (algunos x exocitosis)
- Los AC específicos pueden ser suficientes para controlar la infección y conferir protección ➤

Se han descritos 51 serotipos diferentes capaces de producir diferentes infecciones en el ser humano; presentan diferente tropismo celular (células epiteliales):

- Mucosa respiratoria
- Mucosa intestinal
- Conjuntiva...

❖ Diferente tipo de enfermedad

- Acceden al tejido linfóide donde producen una latencia
 - Amígdalas
- La mayoría de las infecciones son asintomáticas
 - Diseminación del virus x contactos
- Afectan sobretudo a lactantes y niños pequeños
- Suponen un % significativo de las infecciones respiratorias, sobretudo de vías altas
 - Faringitis
 - Faringe-conjuntivitis
 - Resfriado común
 - Laringitis
 - Bronquitis
 - Neumonía
 - Gastroenteritis
- Inmunocomprometidos:
 - X infección primaria o x reactivación:
 - ☐ Neumonía
 - ☐ Hepatitis
 - ☐ Cistitis hemorrágica aguda

- Meningoencefalitis

❖ Transmisión:

- Secreciones respiratorias
 - Contacto directo: inhalación, manos contaminadas
- Transmisión aérea
 - Fómites: juguetes, vasos...
- Lagrimas
 - Manos
 - Toallas
 - Material medico
 - Agua de piscinas, lagos...
- Heces:
 - Ingestión de agua o alimentos contaminados
- Manos sucias
 - Fómites: juguetes, vasos...

❖ Prevención:

- Educación sanitaria
- Aislamiento de contacto durante la enfermedad → difícil de evitar el contagio ya q el periodo contagioso precede a la aparición de síntomas
- Higiene → lavado de manos, uso de pañuelos desechables... ➤
- Control de agua y residuos → desinfección
- Control y cocinado adecuado de alimentos
- Adecuada cloración del agua de las piscinas

❖ Tratamiento:

- No hay tratamiento específico; el tratamiento es sintomático

Familia Papillomaviridae:

❖ Características generales:

- ADN bicatenario circular (replicación nuclear) ➤
- Cápsida icosaédrica
- Virus desnudos
- Los virus q producen patologías en el ser humano están dentro de distintos géneros
- Mas de 100 diferentes → tropismo tisular y cuadro clínico diferente según el tipo de virus ➤
- Se multiplican en células epiteliales (piel o mucosas)

❖ Enfermedad:

- Infección asintomático → transmisión a contactos ➤
- Pueden inducir una proliferación celular benigna
 - Verrugas cutáneas
 - Papilomas conjuntivales
 - Papilomas orales
 - Papilomas laringeos

- Verrugas genitales (conditomas acuminados) vulva, pene, ano, ingle, recto, vagina, cuello uterino
- Algunos tipos pueden producir displasias q pueden progresar a carcinomas, infección persistente con integración en el genoma de las células
- ❖ **Transmisión:**
 - La entrada del virus se produce a través de lesiones de la piel o de las mucosas ➤
Contacto directo: manos, sexual (ETS)...
 - Perinatal (canal del parto)
 - Diseminación a otras áreas en un mismo paciente
 - Fomites: toallas, superficies contaminadas...
- ❖ **Serotipos:**
 - Piel y manos: 1, 2, 3, 4, 5, 10...
 - Mucosas: 6, 11
 - Genitales: 6, 11, 16, 18
 - Algunos tipos pueden producir displasias q pueden progresar a carcinomas. Infección persistente con integración en el genoma de las células
 - Cáncer cervical
 - ☐ Se estima q produce 500.000 casos/año → 250.000 muertes/año
 - ☐ Los tipos 16 y 18 causan aproximadamente 70% de los casos
 - Cáncer de vulva y vagina
 - ☐ 16 y 18 aproximadamente 95% de los casos
 - Cáncer de pene y ano
 - Cáncer laríngeo y orofaríngeo
- ❖ **Prevención:**
 - Educación sanitaria
 - Evitar el contacto
 - Vacuna recombinante tetravalente (VPH 6, 11, 16 y 18)
 - 3 dosis intramusculares (0, 2 y 6 meses)
 - Proteínas L1 de la cápsida ensamblados formando partículas similares al virus producidos en *Saccharomyces cerevisiae*
 - Indicaciones: prevención de infecciones x PVH tipos 6, 11, 16 y 18 (no x otro tipos) y x ella de:
 - ☐ Cáncer cervical
 - ☐ Lesiones precancerosas genitales → cervicales, vaginales y vulgares ☐ Verrugas genitales
 - Es efectiva solamente si se administra antes de la infección x VPH, x lo q se recomienda q se administre antes del primer contacto sexual
 - Estimulan la producción de AC neutralizantes. Los estudios demuestran q el título permanece alto al menos durante 5 años
 - Parece q genera respuesta de memoria

- Por ello, parece q no son necesarias dosis de recuerdo
- La respuesta inmune esta inversamente correlacionada ❖

Tratamiento:

- En general las verrugas remiten espontáneamente
- Eliminación→cirugía, cinoterapia, compuestos químicos

Familia **Parvoviridae**: genero Erytrovirus→ Parvovirus humano B19

❖ Características generales:

- Virus con ADN de cadena sencilla (multiplicación celular)
- Muy pequeños (18-26nm de diámetro)
- Cápsida icosaédrica
- Desnudos
- Se multiplican en células precursoras de la línea eritroide:
 - Medula ósea
 - hígado fetal...
- Infección cetolítica
- Infección asintomático en aproximadamente 20% casos
- Produce eritema infeccioso o “5º enfermedad”
 - Enfermedad febril exantemática leve q afecta a niños y adolescentes
- Inoculación en el tracto respiratorio superior
- Replicación local en mucosa respiratoria→eliminación de virus en gotas nasofaríngeas antes de exantema
- Viremia
 - Primera fase:
 - Síntomas inespecíficos→ fiebre, escalofríos, malestar, mialgias, cefalea... □
 - Ligero descenso de eritrocitos
 - Segunda fase→exantema maculopapular “mejillas abofeteadas”
 - Mejillas→tronco, brazos y piernas
- Produce antralgias y poliartritis aguda en adultos (+/- exantema): manos, muñecas, rodillas, tobillos...
- Produce crisis aplásico en personas con anemia hemolítica crónica→riesgo de muerte
- Produce anemia severa en inmunocomprometidos
- Puede transmitirse congénitamente
 - En madres seronegativas→multiplicación en el hígado fetal
 - Puede causar anemia severa en inmunocomprometidos

❖ Transmisión:

- A través de secreciones respiratorias→saliva, moco nasal...
 - Inhalación
 - Manos contaminadas
 - Fomites: vasos, juguetes...

❖ Prevención:medidas generales

- Educación sanitaria
- Evitar contacto: difícil evitar el contagio ya q el periodo contagioso precede a la aparición del exantema
- Higiene: lavar las manos, no compartir pañuelos... ❖

Tratamiento:

- Sintomático

TEMA 34: FAMILIA HEPADNAVIRIDAE. Género Orthohepadnavirus. Estudio de la hepatitis B y procesos oncogénicos. Virus (Con ARN) de las hepatitis A, C, D y E. Inmunización y tratamiento

Causas de la hepatitis:

Hepatitis → inflamación del hígado

- Afectación del hepatocito
- Liberación de enzimas hepáticas (ALT, AGT)
- Ictericia (en general)

Intoxicación

Medicamentos

Enfermedades no infecciosas

Infecciones x:

- Bacterias leptospirosis, listeriosis, fiebre Q, sífilis...
- Virus rubéola, citomegalovirus, Epstein-Barr, fiebre amarilla, Marburg, ébola...

Hepatitis vírica:

- Hepatitis infecciosas o epidémica → hepatitis A y E sin envuelta vía de transmisión agua
- Hepatitis serica: principal vía de transmisión es la sangre. Hepatitis B; C y D (defectivo) con envuelta
- Multiplicación en hepatocito → activación del sistema inmune → inflamación del hígado → destrucción de hepatocitos infectados
- La respuesta inmunitaria (Celular) es la principal responsable del daño tisular. Los síntomas y resolución de la infección
- Cuando la respuesta inmune es insuficiente → infecciones persistentes → enfermedad hepática crónica

Evolución del cuadro clínico

- Infección
 - o asintomático o subclínica → resolución
 - Elevado porcentaje de casos
 - Importante en la diseminación del virus ▪
 - Sobretudo los niños
 - o Hepatitis aguda sintomática
 - Resolución
 - Hepatitis fulminante, destrucción del hígado
 - La severidad es mayor con la edad

Hepatitis aguda:

- Primera fase prodrómica o preictérica:
 - o Fiebre
 - o Pérdida de apetito (anorexia)
 - o Cansancio
 - o Dolor abdominal
 - o Náuseas, vómitos diarrea
 - o Hepatomegalia
 - o Aumento de transaminasas séricas
- Segunda fase de ictericia (a veces)
- Tercera fase convalecencia → recuperación

En algunos casos después de sufrir una hepatitis aguda o asintomática puede dar lugar a una infección persistente (hepatitis crónica)

- Portador crónico asintomático
- Hepatitis crónica activa
 - o Fallo hepático
 - o Cirrosis
 - o Hepatocarcinoma

Hepatitis B: hepatitis sérica

❖ Características generales:

- Pertenece a la familia Hepadnaviridae → género Orthahepadnavirus
- Presenta ADN, es una doble cadena parcialmente complementaria, una de las cadenas es más corta
- Cápsula icosaédrica con envoltura

❖ Estructuras:

- Cuando se analiza la sangre de enfermos puede existir 3 formas x:
 - Forma redondeada → partícula DANE
 - Partículas vacías → alargadas y redondeadas, solo compuestas x envuelta ➤

Partícula DANE

❖ Mecanismo de acción:

- El ADN parcialmente bc se completa en citoplasma (propio ADN polimerasa del virus) ➤
Transcripción en el núcleo
- Síntesis del ADN en el citoplasma x la RT acoplado al ensamblaje ➤
Salida x exocitosis

❖ Vía de transmisión:

- Sangre
- Saliva
- Semen
- Secreciones vaginales
- Leche materna
- Parenteral (inoculación directa)
 - Transfusiones
 - Hemodiálisis
 - Objetos punzantes contaminados→jeringuillas, acupuntura... ▪
- Transplantes
- Sexual
- Perinatal (parto y lactancia) es frecuente en el parto (riesgo 85%)

Multiplicación en hepatocito→activación del sistema inmunitario inflamación del hígado, se produce una diseminación a través de la sangre a otros órganos

❖ Enfermedad:

- Periodo de incubación→2-6 meses
- Infección subclínica (aproximadamente 65% de infectados) ➤

Hepatitis aguda (aproximadamente 25% infectados)

- Recuperación
- Hepatitis fulminante (1%)→muerte
- Hepatitis crónica→(aproximadamente 10% infectados, sobretodo niños)
 - Respuesta inmunoin suficiente (mayor %en niños e inmunodeprimidos) ▪
- Infección persistente
- Aumento de enzimas hepatitis y HBSAg + durante mas de 6 meses
- Portadores asintomático (aproximadamente 70% de los casos)→diseminación del virus ▪
- Cirrosis (aproximadamente 10-30%)
- Hepatocarcinoma (aproximadamente 80% de ellos son HVB crónicas)
- Hepatitis fulminante (sobreinfección con delta)→muerte de 15-25% de los casos crónicos

❖ Epidemiología:

- Único reservorio→el hombre
- Distribución mundial
- 2000 millones ya han sufrido la infección
- 400 millones de personas infectadas crónicos
- 4 millones hepatitis agudas/año
- 1 millón muertes/año

❖ Prevención:

➤ Medidas generales:

- Educación sanitaria
- Evitar contacto con sangre de personas infectadas

- ☐ Control de donantes de sangre y de órganos
- ☐ Uso de material clínico desechable y en tatuajes, “piercing”, acupuntura...
- ☐ No compartir jeringuillas, agujas, maquinillas de afeitar...
- ☐ Precaución en el manejo de sangre y material contaminado
- ☐ Evitar mantener relaciones sexuales con personas infectadas

➤ **Inmunoprofilaxis pre o postexposición:**

- Ig específica anti-HBSAg (+ vacuna)
- Inoculación accidental
 - ☐ Punción administración dentro de las 24h
 - ☐ Contacto sexual→administración dentro de los 14 días
- Niños nacidos de madres HBSAg + administración dentro de las 12h después del parto, control rutinario de gestantes

➤ **Vacuna**

- La primera vacuna se comercializó en 1981→extracción y purificación del HBSAg (partículas de 22nm) de portadores crónicos (plasma de donantes voluntarios)
- Vacuna recombinante (1986)→HBSAg producido + *Saccharomyces cerevisiae*
 - ☐ Gran poder inmunogeno y sin efectos adversos
 - ☐ 3 dosis→0, 1-2 y 6 meses
 - ☐ > 95% protección
 - ☐ Inmunidad de larga duración
- Recomendada en población de riesgo:
 - ☐ Trabajadores sanitarios
 - ☐ Convivientes y compañeras sexuales de portadores crónicos

❖ **Tratamiento:**

- Hepatitis B aguda→no existe tratamiento eficaz
 - Medidas sintomáticas; reposo, dieta equilibrada ➤

Hepatitis B crónica

- Interferón α recombinante (4 a 12 meses)
- Análogos de nucleosidos→inhibidores de retrotranscriptasa
 - ☐ Lamivudina, resistencias
 - ☐ Adefovir
 - ☐ Entecavir
- Se considera curación cuando deja de detectarse ADN-HBV, seguido de la desaparición del HBSAg, normalización de transaminasas
 - ☐ Transplante de hígado

Hepatitis D: Género de la Deltavirus

❖ **Características:**

- Descubierto en 1977 en tejido hepático de pacientes con cuadros graves de hepatitis
 - Agente delta

❖ **Transmisión:**

- A través de sangre y hemoderivados
 - Parenteral (inoculación indirecta)
 - ☐ Transfusiones
 - ☐ Hemodiálisis
 - ☐ Objetos punzantes contaminados → jeringuillas, acupuntura... ☐ Transplantes
 - Sexual: menos eficiente q HBV
 - Perinatal → muy raro
 - Para contraer la enfermedad es necesario la infección con el virus de la hepatitis B
 - Coinfección: infección simultánea de ambos virus
 - La evolución de la infección x HBV decidirá el destino de la infección x HDV ▪
Hepatitis aguda: puede ser mas severa q con solo HBV
 - Mayor riesgo (2-20% de los casos) de hepatitis fulminante
 - Bajo riesgo de evolución a infecciones crónicas tanto de HBV como de HDV
 - Sobreinfección
 - Puede dar lugar a hepatitis aguda grave o incluso fulminante
 - Suele dar lugar a infección crónica x HDV (aproximadamente 80% de los casos)
 - Elevado riesgo de evolución a hepatitis crónica severa q termina en cirrosis (79-80% de casos) con elevada letalidad
 - Se le considera responsable del 40% de los casos de hepatitis fulminante con un 80% de muertes
 - Se da en aquellos países en los q existe infección x virus B, aunque con diferente prevalencia. Se estima q hay aproximadamente 10 millones de personas infectadas
- ❖ **Prevención:**
- **Medidas generales:**
 - Educación sanitaria
 - Evitar contacto con sangre de personas infectadas
 - ☐ Control de donantes de sangre y de órganos
 - ☐ Uso de material clínico desechable y en tatuajes, “piercing”, acupuntura...
 - ☐ No compartir jeringuillas, agujas, maquinillas de afeitar...
 - ☐ Precaución en el manejo de sangre y material contaminado
 - ☐ Evitar mantener relaciones sexuales con personas infectadas
 - **Prevención de la HBV-HDV coinfección**
 - Vacuna frente a virus B
 - Inmunoglobulina específica anti-HBSAg
 - ☐ Profilaxis pre o postexposición (en inoculación accidental y en niños nacidos de madres HBSAg+)
 - **Sobreinfección:** educación sanitaria y evitar conductos de riesgo
- ❖ **Tratamiento:**
- No existe tratamiento eficaz para la HD
 - Medidas sintomáticas. Reposo, dieta equilibrada

- Interferón α

Hepatitis C: Familia Flaviviridae Género Hepacivirus

❖ Características:

- ARN mc + lineal
- Cápsida poliédrica
- Envueltas (esféricas-pleomórficos)
- Proteínas:
 - Adhesión
 - Inmunogénicos
- Afecta al hombre y experimentalmente al chimpancé
- Se le considera la principal causa de enfermedad hepática crónica

❖ Distribución mundial:

- Aproximadamente 200 millones de portadores en el mundo
- Según la OMS la prevalencia a nivel mundial se estima en alrededor del 3%, pero en poblaciones de riesgo se alcanzan valores q llegan al 90%

❖ Transmisión:

- A través de sangre y hemoderivados
 - Parenteral (inoculación indirecta)
 - Transfusiones
 - Hemodiálisis
 - Objetos punzantes contaminados → jeringuillas, acupuntura... □
 - Transplantes
 - Sexual: menos eficiente q HBV
 - Perinatal → muy raro

❖ Enfermedad:

- Periodo de inoculación → 5 - 8 semanas
- Infecciones asintomáticas (aproximadamente 80% de infectados) ➤
- H- aguda (=20% infectados)
 - Recuperación (aproximadamente 15% infectados) ▪
 - H. fulminante (raro) → muerte
- H. crónico (aproximadamente 70-90% infectados, sobretodo niños)
 - Cirrosis (proporción 0 q en HB), carcinoma hepatocelular → muerte

❖ Prevención:

- **Medidas generales:**
 - Educación sanitaria
 - Evitar contacto con sangre de personas infectadas
 - Control de donantes de sangre y de órganos
 - Uso de material clínico desechable y en tatuajes, “piercing”, acupuntura... □
 - No compartir jeringuillas, agujas, maquinillas de afeitar...
 - Precaución en el manejo de sangre y material contaminado

- Evitar mantener relaciones sexuales con personas infectadas

❖ Tratamiento:

- Medidas sintomáticas, reposo, dieta equilibrada ➤
- H. crónico→interferón α + ribovirina oral
- El periodo de tratamiento será de 6-12 meses ➤
- Transplante de hígado

Hepatitis A: Familia Picornaviridae Género Hepatovirus

❖ Características:

- Virus pequeños con ARN mc+
- Simetría icosaedrica
- Desnudo
- En general son:
 - Resistentes al pH ácido (excepto Rhinovirus)
 - Mas o menos resistentes a detergentes, cloro, calor, desecación

❖ Transmisión:

- Vía oral-fecal: entrada vía oral y atraviesa la mucosa intestinal→sangre→hígado→heces
- Multiplicación en hepatocito→activación del sistema inmunitario inflamación del hígado→destrucción de hepatocitos infecciosos
- Epidemias:
 - Agua y alimentos como almejas, ostras, mejillones, coquinas.. “infecciosa” o “epidémica” ➤

Esporádicos

- Contacto directo: manos sucias (niños) y fomites

❖ Sintomatología:

- Primera fase prodrómica o preictérica
- Segunda fase de ictericia
- Tercera fase convalecencia→recuperación; 1-9 meses
- 0-2% muertes, sobretodo 40 años
- Hepatitis fulminante
- No da casos de hepatitis crónica ni cáncer ni cirrosis ➤

Inmunidad de larga duración

❖ Distribución:

- Distribución universal, con mayor incidencia en países en vías de desarrollo ➤
- Se estima aproximadamente $1'4 \cdot 10^6$ casos/año
- Sobretodo en niños

❖ Prevención:

➤ Medidas generales:

- Educación sanitaria
- Control de agua y residuos→desinfección ▪
- Higiene
- Control y cocinado adecuado de alimentos

➤ **Vacuna:** inactivada (intramuscular)

- Viajes a zonas endémicas
- Personal de elevado riesgo→personal de guarderías, en contacto con aguas residuales, en contacto con enfermos, personas con enfermedad hepática crónica...
- Duración de elevada protección
- Postexposición: administrada dentro de los 8 días ofrece una protección del 80%

➤ **Inmunoglobulina inespecífica**

- Viajes a zonas endémicas
- Personas en contacto con enfermos
- Postexposición 14 días

❖ **Tratamiento:**

- Tratamiento de soporte
- Reposo
- Dieta

Hepatitis E: Familia Hepeviridae Género Hepevirus

❖ **Características:**

- Con ARN mc+
- Desnudos
- Simetría icosaédrica
- Huésped natural hombre, manos, cerdos...

❖ **Vía de entrada:**

- Vía oral-fecal

❖ **Transmisión:**

- Epidemias:
 - Agua y alimentos como almejas, ostras, mejillones, coquinas.. “infecciosa” o “epidémica” ➤

Esporádicos

- Contacto directo: manos sucias (niños) y fomites

❖ **Enfermedad:**

- Mortalidad mas elevada: aproximadamente 20% en embarazadas en el tercer trimestre ➤

No infección crónica ni cáncer hepático

❖ **Prevención:**

➤ **Medidas generales:**

- Educación sanitaria
- Control de agua y residuos→desinfección ▪
Higiene
- Control y cocinado adecuado de alimentos ➤

No hay vacuna

❖ **Tratamiento:**

- Tratamiento de soporte
- Reposo

➤ Dieta

- ❖ Las hepatitis son de declaración obligatoria

TEMA 35: VIRUS CON ARN. FAMILIA REOVIRIDAE. Género Rotavirus. Infecciones que produce. FAMILIA PICORNAVIRIDAE. Género Hepatovirus. Género Enterovirus. Estudio de la poliomielitis y otras infecciones. Inmunización. Género Rhinovirus. Infecciones que produce.

FAMILIA CALICIVIRIDAE. Género Calicivirus. Infecciones que produce

Familia Reoviridae: Género Rotavirus

❖ Características generales:

- Con ARN bc fragmentado (10-12 fragmentos) en el caso de humanos 11 ➤

Simetría icosaédrica (cápsida doble)

- Desnudos
- Son responsables de casos de gastroenteritis infantil (6 meses-3 años)
- 125 millones de casos anuales → hasta 1×10^6 muertes anuales

❖ transmisión:

- Vía entrada- salida → oral-fecal
- Agua, alimentos, fómites, persona-persona → brotes en guarderías, hospitales...

❖ Enfermedad:

- Gastroenteritis
- Infección del epitelio del intestino delgado → cambios de permeabilidad y lisis → 24-48h → diarrea acuosa (deshidratación grave) → fiebre, vómitos, náuseas
- Recuperación después de 3-8 días
- Es el tercer género, microorganismo q mas gastroenteritis produce

❖ Prevención:

➤ Medidas generales:

- Educación sanitaria
- Control de agua y residuos. Desinfección
- Control y cocinado adecuado de los alimentos ▪

Higiene

➤ Vacunas:

- Son de vacunas de administración oral
 - Las 2 son a base de microorganismos vivos
 - ☐ 1 atenuado
 - ☐ 5 ovinos
 - Las diferencias entre 1 y otro es q el q lleva un rotavirus humano solo lleva 1 cepa y el otro 5, protege frente a mas microorganismos
 - ☐ Proteína G1
 - ☐ Proteína P8
 - ☐ Se están haciendo modificaciones añadiendo G2, G3 y G4 ☐
- No esta incluido en el calendario infantil

❖ Tratamiento:

- De soporte
- Rehidratación oral (intravenosa)
- Recuperación

Familia Caliciviridae:

❖ Características generales:

- Con ARN mc+ lineal
- Simetría icosaédrica
- Desnudos
- Genero Norovirus → virus Norwalk
- Causante de brotes de gastroenteritis (niños y adultos)

❖ Transmisión:

- Oral- fecal
 - Agua, alimentos, fómites y persona-persona (manos)
 - Brotes en escuelas, hospitales, residencia...
 - Rara aerosoles de vómitos
 - Distribución mundial
 - Causante de brotes de gastroenteritis
 - Infección del epitelio del intestino delgado
 - Cambios de permeabilidad y histólisis → 24-48h ▪
- Deshidratación:

- ☐ Diarrea acuosa
- ☐ vómitos niños

❖ Prevención:

➤ Medidas generales:

- Educación sanitaria
- Control de agua y residuos. Desinfección
- Control y cocinado adecuado de los alimentos ▪

Higiene

➤ No hay vacuna

❖ Tratamiento:

- De soporte
- Rehidratación oral (intravenosa) → recuperación

Familia Picornaviridae:

❖ Características generales:

- Virus pequeño con ARN mc+
- Simetría icosaédrica
- Desnudos
- En general, son:
 - Resistentes el pH ácido (excepto Rhinovirus) (más o menos resistentes a detergentes, cloro, calor y desecación)

❖ Género enterovirus:

➤ Características generales:

- Poliovirus (serotipos 1, 2 y 3)→poliomelitis ▪
Virus coxsackie A y B
- Virus ECHO (enteric cytophathogen human orphan) ▪
Enterovirus humanos serotipos 68-71

➤ Sintomatología:

- Puerta de entrada boca→infectan el tubo digestivo del hombre (replicación) ▪
Tejido linfóide:
 - Heces (vía entrada-salida)→oral-fecal
 - Transmisión: agua, alimentos, manos y fomites
 - Sangre→ diferentes tejidos diana→ diferentes síndromes clínicos
- Puede infectar el tracto respiratorio (replicación en mucosa orofaríngea→ tejido linfóide asociado→ ganglios cervicales)
 - Secreciones (contacto directo, transmisión aérea...) sobretodo virus Coxsackie y virus ECHO

Poliovirus:

❖ Características generales:

- Hombre→único hospedador natural
- Producen la poliomiелitis o parálisis infantil
- 3 serotipos 1, 2 y 3

❖ Transmisión:

- Oral-fecal
- Agua y alimentos
- Menos frecuente→manos, fomites
- También a través de secreciones faríngeas
- Mas frecuente en verano y en otoño

❖ Tipos de enfermedades:

- Infección asintomática (90%)→infección orofaríngea e intestinal→diseminación de virus ➤

Abortiva o silenciosa (4-8%)→viremia

- Fiebre ligera, dolor de garganta, cefalea, apatía, vómitos, náuseas, dolor abdominal, rigidez de nuca...
- Poliomiелitis paralítica (0'1-2%)
- Destrucción de células nerviosas motoras→atrofia muscular
 - Espinal (medula espinal)→parálisis q localiza asimétrica
 - Bulbar (tronco cerebral): insuficiencia respiratoria y cardíaca
 - Encefálica (corteza motora): confusión, ataques, alteración de consciencia...
- Produce inmunidad de x vida frente al mismo serotipo (no inmunidad cruzada)

❖ Prevención:

- Medidas generales:

- Educación sanitaria
- Control de agua y residuos. Desinfección
- Control y cocinado adecuado de los alimentos ▪

Higiene

❖ Vacunas:

➤ **Vacuna Sabin**(1963)→VPO (virus vivos atenuados)

- Contiene los 3 serotipos
- Vía oral→induce producción de IgM, IgG e IgA (impide la infección intestinal) ▪

Protección alto (95%) y duradera (toda la vida)

- Diseminación a contactos
- Riesgo mínimo: parálisis (1 x cada 5×10^6)
- Reversión del virus o externo sensibilidad del paciente
- No recomendado en mayores de 18 años e inmunodeprimidos

➤ **Vacuna Salk**(1955)→VPI (virus inactivados)

- Contiene los 3 serotipos
- Vía parenteral→induce producción de IgM e IgG ▪

No impide la infección intestinal

- Protección alta y duradera
- Recomendada para mayores de 18 e inmunodeprimidos
- Actualmente es la incluida en el calendario infantil

➤ Desde 1988 la OMS se ha propuesto erradicar la poliomelitis con el uso masivo de la vacunación

➤ Regiones de la OMS certificados “libres de polio”

- Región de las ameritas
- Región del pacífico occidental
- Región en Europa

➤ En España es de declaración obligatoria

➤ Notificación urgente de todo caso sospechoso de PFA en menores de 15 años

- Investigación rápida clínica, de laboratorio y epidemiológica ▪

Rápidamente descartar/confirmar el caso

- Rápidamente tomar las medidas oportunas

❖ Tratamiento:

- sintomático

Coxsackie y ECHO

❖ Enfermedades:

- Infecciones del tracto respiratorio superior→faringitis, resfriado común ➤

Infecciones del SNC→meningitis asépticas

- Encefalitis→consecuencias graves

- Conjuntivitis hemorrágica

- Enfermedad de la boca, mano y piel→exantema vesicular (mas febricular Coxsackie) ➤

Herpangina→fiebre, disfgia, vesicular y úlceras orales

❖ Prevención:

➤ Medidas generales:

- Educación sanitaria
- Control de agua y residuos. Desinfección
- Control y cocinado adecuado de los alimentos ▪

Higiene

➤ No hay vacuna

❖ Tratamiento:

➤ Sintomático

Género Rhinovirus:

❖ Características generales:

- Mas de 100 serotipos
- Muy estables en el ambiente
- Penetran a través de la nariz, boca o ojos
 - Transmisión x aerosoles, manos o fómites
- Infección del tracto respiratorio de vías altas
 - Causa mas frecuente del resfriado común→ estornudos... ▪
 - Menos frecuente→faringitis, neumonía...

TEMA 36: FAMILIA CORONAVIRIDAE. Género Coronavirus. Infecciones que produce. FAMILIA FLAVIVIRIDAE. Géneros: Flavivirus y Hepatitis virus. Estudio de la fiebre amarilla y otras infecciones. Inmunización. FAMILIA TOGAVIRIDAE. Género Alphavirus. Infecciones que produce. Género Rubivirus. Estudio de la rubéola. Inmunización

Familia Flaviviridae:

❖ Características generales:

- ARN mc+ lineal
- Cápsida poliédrica
- Envuelta (esféricas-pleomórficas)

❖ Género Flavivirus:

- Estaban dentro de un grupo q es el Arbovirus porque son transportados por artrópodos. En algunos el ser humano puede ser transmisor del virus, en otros casos el ser humano sufre una viremia muerta, x lo q el mosquito aunque le pique no puede infectar a otro x la infección con la sangre
- Las regiones endémicas están determinadas x el hábitat del vector específico, la entrada en el nicho ecológico del vector supone riesgo de infección
- Curso de la infección:
 - Diferentes especies de garrapatas, mosquitos pueden transmitir la infección hacia animales o hacia el hombre. El vector al alimentarse chupa la sangre del animal o del ser humano, una vez q se alimenta se produce la multiplicación en el intestino delgado y va a pasar a las glándulas salivares, x ser inoculado el virus al alimentarse.

- Para ello inocula el virus, q puede provocar una infección asintomático y este puede ser diseminador del virus, o puede producir una enfermedad sistémica leve (3, 7 días)→ fiebre, cefalea, malestar general, exantema... x la multiplicación en el endotelio vascular
- Si hay una multiplicación severa en el hígado, bazo... presenta una enfermedad grave produciéndose fiebres hemorrágicas, hepatitis y encefalitis
- Se requiere la actuación de AC específicas y de respuesta celular para controlar la infección y conferir protección

❖ Virus de la fiebre amarilla:

➤ Características generales:

- Asintomático→ f. sistémica leve→ fase sistémica grave (15% casos) ▪
Fiebre hemorrágica
- Virus hepatotrópico, ictericia, necrosis en hepatocitos ▪
Mortal→ 30-50% de casos
- Ciclo selvático (huésped-mano)→ mosquito (aedes)→ ciclo urbano (huésped-hombre) ▪
Se da principalmente en América del sur y África en zonas tropicales y subtropicales ▪ En España es una enfermedad de declaración obligatoria

➤ Prevención:

- Medidas generales:
 - ☐ Educación sanitaria
 - ☐ Eliminación de vectores: saneamiento, insecticidas
 - ☐ Protección antimosquitos: repelente, ropa adecuada
 - ☐ Evitar contacto (heridas) con sangre de enfermos
 - Vacuna viva atenuada. Administración subcutánea
 - ☐ Eficaz y segura
 - ☐ La protección dura aproximadamente 10 años
 - ☐ No uso en inmunodeprimidos y niños menores de 9 años
 - ☐ Incluida en el programa nacional de vacunación de algunos países ☐
- Recomendada en viajes de riesgo a zonas endémicas
- ☐ Exigida para entrar en algunos países

➤ Tratamiento:

- Sintomático (fundamental para reducir % de muertes)

❖ Virus del Dengue:

➤ Características generales:

- Afecta sobre todo al ser humano aunque también puede pasar al mono. Se da en zonas tropicales
- 4 serotipos de virus: DEN-1, 2, 3 y 4

➤ Cuadro clínico:

- Inoculación→ infección asintomático (diseminación del virus)→ dengue→ enfermedad sistémica leve
- Enfermedad grave

- ☐ Fiebre hemorrágica x dengue (DHF)→fiebres hemorrágicas
- ☐ Síndrome de SOC x dengue (DSS)→ 20% muertes ■

Expansión del dengue:

- ☐ Extensa infestación, con una disminución del control del vector
- ☐ Aumento de la densidad de población en áreas urbanas
- ☐ Falta de abastecimiento de agua, necesidad de almacenar agua
- ☐ Métodos deficientes de eliminación de residuos sólidos
- 100 millones /año
- $5 \cdot 10^5$ casos de fiebre hemorrágica x dengue/año
- Diagnóstico rápido estandarizado
- Comunicación de los casos
- Control
- Prevención

➤ Prevención:

- Medidas generales:
 - ☐ Educación sanitaria
 - ☐ Eliminación de vectores: saneamiento, insecticidas
 - ☐ Protección antimosquitos: repelente, ropa adecuada
 - ☐ Evitar contacto (heridas) con sangre de enfermos
- No hay vacuna

➤ Tratamiento:

- Sintomático→ reposición del líquido sanguíneo

Familia Togaviridae:

❖ Características generales:

- ARN mc+ lineal
- Cápsida icosaédrica
- Envuelta

❖ GéneroAlphavirus:

➤ Características:

- Es una de las incluidas dentro de Arbovirus. Producen encefalitis, episodios febriles... ■

La transmisión

- ☐ Las regiones endémicas
- ☐ La entrada en el nicho
- El hombre es un huésped de “vida muerte”
- Inoculación→inf. asintomático→ enfermedad sistémica leve (febril, malestar, cefalea, exantema)→viremia no suficiente para transmitir→enfermedad grave (piel, exantema, articulaciones, artritis, cerebro, encefalitis)

➤ Prevención:

- Medidas generales:
 - ☐ Educación sanitaria

- ☐ Eliminación de vectores: saneamiento, insecticidas
- ☐ Protección antimosquitos: repelente, ropa adecuada
- ☐ Evitar contacto (heridas) con sangre de enfermos
- Vacuna
 - ☐ Vacuna inactivada→ encefalitis equino oriental y occidental
 - ☐ Vacuna viva atenuada→encefalitis equino de Venezuela

➤ Tratamiento:

- Sintomático

❖ Género Rubivirus: virus de rubéola

➤ Características:

- Virus respiratorio (un solo serotipo)
- Único reservorio→hombre
- Enfermedad exantemática leve
- Consecuencias graves en el feto

➤ Mecanismo;

- Inoculación en el tracto respiratorio superior
- Replicación local en mucosa respiratoria→eliminación de virus en gotas nasofaríngeas antes del exantema
- Diseminación linfática y SER
- Viremia
 - ☐ Primera fase: periodo catarral, rinorrea, estornudos, conjuntivitis, fotofobia, cefalea, febrícula...adenopatía
 - ☐ Segunda fase: fiebre (superior 38), exantema (3 días), exantema maculo papular→cara-cuello, tronco y extremidades
- Recuperación
- Inmunidad de larga duración
- El problema viene cuando se esta en embarazadas

➤ Síntomas:

- En niños→enfermedad benigna →adenopatías cervicales ▪

Transmisión al feto: rubéola congénita

- ☐ Transmisión intrauterina
- ☐ Contraída en las 2 primeros meses de gestación→aborto o malformaciones
 - ☐ Cardiovasculares
 - ☐ Neurológicas
 - ☐ Oculares
 - ☐ Auditivas
 - ☐ Osteopáticas...

- ☐ En el tercer mes→ son comunes las secuelas permanentes ☐

Con posterioridad al primer trimestre disminuye el riesgo ☐

Control rutinario de gestantes:

- ☐ Conocer el riesgo de transmisión del feto
- En España es una de las enfermedades de declaración obligatoria ➤

Prevención:

- Medidas generales:
 - ☐ Educación sanitaria
 - ☐ Higiene: lavado de manos, no compartir vasos u otros objetos... ☐
 - Aislamiento de enfermos
- Vacunación:
 - ☐ Vacunas vivas atenuadas (subcutánea) ☐
 - Inmunidad de larga duración
 - ☐ 2 dosis
 - ☐ España→triple vírica (sarampión, paperas y rubéola)
- Toda mujer no inmune en edad fértil debe ser vacunado:
 - ☐ No debe quedar embarazada en los 3 meses siguientes contraindicada en el embarazo e inmunosupresión
 - ☐ Recomendada a personal sanitario no inmunizado en contacto con embarazados ➤

Tratamiento:

- Sintomático

Familia Coronaviridae: género Coronavirus

❖ Características generales:

- ARN mc+ lineal
- Cápsida helicoidal
- Envueltos (esféricos-pleomórficos)
- Coronavirus humanos
 - Penetran a través de la nariz, la boca o los ojos
 - ☐ Contacto directo: inhalación, manos
 - ☐ También transmisión aérea y fomites
 - Causan infección del epitelio respiratorio superior:
 - ☐ Resfriado común
 - ☐ Segunda causa después de rinovirus ☐
 - Estornudos...
 - ☐ Menos frecuente: faringitis
 - SARS: síndrome respiratorio severo agudo→ noviembre 2002- febrero 2003
 - ☐ Mortalidad
 - ☐ 10-15% en menores de 60 años
 - ☐ 40-60% en mayores de 60 años
 - ☐ Transmisión:
 - ☐ Secreciones respiratorias
 - Contacto directo→inhalación, manos

- ☐ Presentación como una neumonía “atípica” pero después de 3-7 días aparece un empeoramiento del enfermo provocando daño alveolar severo

❖ Prevención:

➤ Medidas generales

- Educación sanitaria
- Higiene→lavado de manos...
- Aislamiento de contacto durante la enfermedad ➤

No existe vacunas

❖ Tratamiento:

- Sintomático

TEMA 37: FAMILIA PARAMYXOVIRIDAE. Genero Paramyxovirus. Infecciones que produce. Genero Morbillivirus. Estudio del sarampión. Inmunización. Genero Rubulavirus. Estudio de la parotiditis. Inmunización. Genero Pneumovirus. Infecciones que produce y tratamiento

❖ Características generales:

- ARN mc- lineal
- Nucleocapsida helicoidal
- Envuelta
 - Proteínas de la envuelta
 - ☐ Relacionadas con la adhesión inmunogénico
 - ☐ Fusión (entrada y sincitios) inmunogénicos
- Pleomórfico (esférica, filamentosa...)
- El virus sale x gemación; la presencia de las proteínas en la superficie de la célula es lo q hace q se puedan unir las células humanas produciéndose, formándose sincitios, el virus x lo tanto puede pasar de célula a célula sin pasar x el medio extracelular
- Inmunidad mediada x células
 - Esencial para controlar la infección
 - Daño celular-síntomas

❖ Géneros:

- Respiravirus (antes Paramyxoviridae)→virus de la parainfluenza (tipo 1, 3) ➤
- Morbillivirus→virus del sarampión
- Rubulavirus
 - Virus de la parotiditis (paperas)
 - Virus de la parainfluenza (tipo 2, 4a, 4b)
- Pneumovirus→virus respiratorio sincitios humano (VRS)
- Multiplicación en la mucosa respiratoria superior→secreciones respiratorias
 - Penetran a través de la nariz, la boca o los ojos
 - Transmisión:
 - ☐ Contacto directo→inhalación, a través de las manos... ☐
 - Fómites
 - ☐ Transmisión aérea

Virus Parainfluenza y virus respiratorio sincital:

❖ Características:

- Produce infecciones respiratorias → resfriado común
 - Multiplicación en células epitelio nasofaríngeo
 - Secreciones (antes de los síntomas)
 - Transmisión x contacto directo, fómites y transmisión aérea
- En lactantes, prematuros, niños con neumopatías crónicas, inmunodeficientes y ancianos
 - Crup → laringotraqueobronquitis
 - Bronquiolitis
 - Neumonía
- Epidemias en guarderías, residencias de ancianos, hospitales ➤
Elevados % de hospitalización

❖ Prevención:

➤ Medidas generales

- Educación sanitaria
- Higiene → lavado de manos...
- Aislamiento de contacto durante la enfermedad
- Control hospitalario → mascarilla, guantes, batas... ➤

Palivizumab → AC específico frente a VRS

- Prevención en niños menores de 2 años prematuros o con neumonopatías crónicas o con cardiopatías congénitas o inmunodeprimidas administrado inmediatamente antes y durante el periodo de circulación del virus (octubre-febrero) mensual

❖ Tratamiento:

- sintomática → controlar fiebre, hidratación y ayuda respiratoria
- Ribovirina (aerosol): niños con riesgo de bronquiolitis y neumonías x VRS

Virus del sarampión:

❖ Características:

- Hombre único hospedador natural
- Un solo serotipo
- Muy contagioso
- Mas frecuente en niños menores de 5 años → mas severo en adultos ❖

Mecanismo:

- Inoculación en el tracto respiratorio superior donde se multiplica; eliminación de virus en gotas nasofaríngeas antes de presentar síntomas.
- Diseminación linfática y paso a sangre
- Viremia
 - Tejido conjuntivo
 - Tracto respiratorio
 - Tracto gastrointestinal
 - Tracto urinario

- Pequeños vasos sanguíneos

❖ Síntomas

- Periodo catarral: rinorrea, conjuntivitis, fotofobia, estornudos, cefalea, fiebre (va aumentando) ➤ Manchas de Koplik
- Exantema (6-8 días) maculopapular → cara → tronco → extremidades recuperación → inmunidad de larga duración

❖ Complicaciones

- Causan la muerte en un 1-5% de casos de sarampión. Inmunodeficientes, malnutridos, niños menores de 5 años y ancianos
- Infecciones bacterianas secundarias
 - Otitis bacteriana media (5-15% de casos) conjuntivitis ➤
- Neumonía (viral o bacteriana)
 - 5-10% de casos mayor % de muertes (causa principal)
- Encefalitis
 - 0'5% pacientes, secuelas motoras o emocionales, fatal 15% de los casos de encefalitis puede dar lugar a la muerte
- Panencefalitis esclerosante subaguda → 7 casos/10⁶
 - Niños menores de 2 años
 - Variante del virus q persiste en el cerebro (5-7 años)
 - Alteraciones de conducta, personalidad, memoria, ceguera → mortal

❖ Prevención:

- **Medidas generales**
 - Educación sanitaria
 - Higiene → lavado de manos...
 - Aislamiento de contacto durante la enfermedad
 - Control hospitalario → mascarilla, guantes, batas...
- **Inmunoglobulina humana inespecífica** → contactos no inmunizados, niños, embarazadas, ancianos...
- **Vacuna:** virus vivos atenuados (subcutánea)
 - Inmunidad de larga duración
 - Recomendada en personal sanitario y personas no inmunizadas en contacto con enfermos
- Vacuna triple vírica. Esta en el calendario de vacunación de España

❖ Distribución:

- Endémica en países en vías de desarrollo (sudeste asiático, África...)
- La estimación de la OMS en el año 2007 es aproximadamente 197000 muertes (niños menores de 5 años)
- OMS → plan de vacunación masivo, intento de eliminación del virus

❖ Tratamiento:

- Sintomático
- Tratamiento antibiótico de infecciones bacterianas secundarias

Virus de la Parotiditis: Paperas

❖ Características:

- Hombre→único hospedador natural
- Solo existe 1 serotipo
- Muy contagioso
- Frecuente en niños→+ severo en adultos

❖ Sintomatología y transmisión:

- Virus en secreciones: saliva...
- Inoculación en el tracto respiratorio superior
 - Replicación local en la mucosa respiratoria
 - Eliminación de virus en gotas nasofaríngeas antes de presentar síntomas ➤

Diseminación linfática

- Viremia
 - Glándula parótida
 - Testículos / ovarios
 - Páncreas
 - Nervios periféricos
 - Ojos...
- Recuperación→inmunidad de larga duración

❖ Complicaciones:

- Mas frecuente en adultos
- Orquitis/ooforitis
- Pancreatitis
- Pericarditis
- Meningitis aséptica (<10% casos)
- Encefalitis→secuelas→muerte

❖ Prevención:

- **Medidas generales**
 - Educación sanitaria
 - Higiene→lavado de manos...
 - Aislamiento de contacto durante la enfermedad
 - Control hospitalario→mascarilla, guantes, batas... ➤

Vacuna: virus vivos atenuados (subcutánea)

- Inmunidad de larga duración
- Recomendada en personal sanitario y personas no inmunizadas en contacto con enfermos
- Vacuna triplevirica. Esta en el calendario de vacunación de España

❖ Tratamiento:sintomático

TEMA 38: FAMILIA ORTHOMYXOVIRIDAE. Género Influenzavirus. Estudio de la gripe.
Inmunización. Agentes antigripales

Género Influenzavirus: estudio de la gripe

❖ Características generales:

- ARN mc- fragmentado
 - Tipos A y B → 8 fragmentos
 - Tipo C → 7 fragmentos
 - Nucleocápsida helicoidal
 - Envuelta: presenta proteínas q pueden ir variando haciendo q no tengamos inmunización
 - H: hemaglutinina (adhesión) presenta 16 serotipos
 - N: neuraminidasa (liberación y diseminación) presenta 9 serotipos
- La variación antigénica solo se ha descrito en A

❖ Influenzavirus B y C:

- Se transmite solo entre seres humanos; y no provoca pandemias ❖

Influenzavirus A:

- Afecta al ser humano, pero su reservorio principal son las aves acuáticas inmigratorias, cerdo, caballo... su capacidad de variación genética es lo q provoca pandemias
- Nomenclatura:

Tipo	Ciudad donde se aisló	Nº de aislamiento	Año de aislamiento	Tipo de HA y NA
A	Singapur	6	86	H1N1

❖ Sintomatología:

- Transmisión x secreciones respiratorias: inhalación, manos, fómites ➤

Elevado poder de infección

- La dosis infectiva es baja
- Periodo de incubación → 1 - 2 días
- Síntomas gripales → tercer día
 - Escalofríos
 - Fiebre alta (38-41)
 - Mialgias, artralgias
 - Cefalea
 - Dolor de garganta
- Remisión de los síntomas al octavo día

❖ Complicaciones:

- Infecciones secundarias
 - Sinusitis, otitis, bronquitis, neumonía → muerte
 - Sobre todo en inmunodeprimidos, niños pequeños y ancianos
- Staphylococcus aureus
- Haemophilus influenzae
 - Streptococcus pneumoniae
- La neumonía no tiene porque ser bacteriana, el propio virus de la gripe puede llegar a los pulmones
 - OMS → se estima 3-5 millones de enfermedad severa/año

❖ Origen y diseminación de las grandes pandemias de gripe:

PARTE 4: VIRUS DE INTERÉS CLÍNICO Y OTROS AGENTES INFECCIOSOS

- China→América del norte→Europa→hemisferio sur
- Posibilidad de pandemia
 - Reservorios
 - Variabilidad antigénica→reinfección
 - Deriva antigénica→ A, B, C debido a las mutaciones espontáneas durante la infección produciendo nuevos virus A, B, C. la ARN polimerasa produce mas errores q la ADN polimerasa
 - Variación (CAMBIO) antigénico solo se produce en el virus A, se produce cuando infectan a un mismo hospedador 2 tipos diferentes de virus; produciéndose la coinfección, como consecuencia de un reordenamiento genético durante la infección se produce un nuevo virus
- Tanto las mutaciones como el reordenamiento genético puede afectar a todo el genoma, no solo a los genes de H y N
- Además, durante la coinfección puede existir recombinación entre secuencias homologas de fragmentos procedentes de ambos virus
- Pueden surgir nuevos virus mejor adaptados al hombre, mas virulentos, transmitidos fácilmente de persona a persona
- La falta de exposición previa a cepas similares hace q la mayoría de la población sea susceptible
- Todo esto puede provocar pandemias ➤

Infecciones humanas de gripe aviar:

- En principio solo afecta a las aves, pero ha provocado un elevado % de muertes x contagio
 - H5N1 1997
 - H9N2 1999
- Ahora mismo están circulando el H3N2 y el H1N1
- Existen centros de vigilancia epidemiológica global→seguimiento de los brotes, tiraje de los virus→elucidación de la composición mas adecuada para la vacuna cada temporada
- Es una enfermedad de declaración obligatoria

❖ Prevención:

➤ Medidas generales

- Educación sanitaria
- Higiene→lavado de manos...
- Aislamiento de contacto durante la enfermedad
- Control hospitalario→mascarilla, guantes, batas... ➤

Vacunas

- Virus inactivados: administración parenteral, trivalente (2A + B) se aíslan de los casos de gripe del hemisferio sur

☐ Protección 70-90% durante 6 meses ☐

La efectividad depende:

- ☐ Del estado del sistema inmunitario del individuo
- ☐ De la similitud entre los virus q componen la vacuna y los virus circulantes durante esa temporada
- ☐ No administrar a alérgicos a proteínas de huevo y pollo

- Virus fraccionados
- Antígenos purificados HA/NA
- Virus vivos atenuados, cepas “cold-adapted”

☐ Administración intranasal (aerosol) ☐

Estimula la producción de IgA ☐

Protección + 93%

☐ La efectividad depende:

- ☐ Del estado del sistema inmunitario del individuo
- ☐ De la similitud entre los virus q componen la vacuna y los virus circulantes durante esa temporada
- ☐ No administrar a inmunodeprimidos, embarazadas...

- Quien debe vacunarse:

☐ Personas con riesgo de sufrir complicaciones ☐

Mayores de 65 años

☐ Enfermos con afecciones crónicas cardiorrespiratoria ☐

Inmunosupresores

❖ Tratamiento:

➤ sintomático: antipiréticos, analgésicos...

➤ Antibióticos para el tratamiento de las infecciones bacterianas secundarias ➤

Antiviricos

- Aminas tríciclicas → amantadina y rimantadina

☐ No son útiles frente a B

☐ Debe administrarse durante las primeras 24-48h ☐

Existen aislamientos resistentes

☐ Efectos secundarios neurológicos

- Ribovirina: puede utilizarse en cuadros de gripe muy severos frente a A y B

Inhibidores de la neuraminidasa: zanamovir, oseltamovir

☐ Se unen en el centro activo de la N

☐ Activo frente a A y B