

PROGRAMA D'IMMUNOLOGIA - LLICENCIATURA DE BIOLOGIA

Segon semestre - CURS 2004-2005

SECCIÓ 1. IMMUNOLOGIA BÀSICA

Part 1 - INTRODUCCIÓ

1. Introducció a la Immunologia

Introducció a l'assignatura. Enfoc de la Immunologia per Biòlegs. Bibliografia. Apunts històrics. Definicions. Immunitat natural o innata. Immunitat específica o adquirida. Antigen, immunògen, hapté. Immunitat humoral i cel·lular. Immunitat passiva i activa.

2. El sistema immunitari

Elements del sistema immunitari. Òrgans. Òrgans primaris. Timus, medul·la òssia, bursa de Fabrici. Òrgans secundaris: ganglis, melsa, MALT, altres. Cèl·lules. Cèl·lules de la immunitat natural. Limfòcits. Definició de repertori. Cèl·lules presentadores d'antigen. Altres cèl·lules efectores. Evolució del sistema immunitari.

3. La resposta immunitària

Resposta immunitària innata i específica o adquirida. Teoria de la selecció clonal. Molècules involucrades en la resposta immunitària. Propietats de la resposta immunitària específica. Localització de la resposta immunitària. Fases de la resposta immunitària.

Part 2 – IMMUNITAT INNATA O NATURAL

4. Immunitat innata o natural I

Definició. Comparació amb la immunitat adquirida. Mecanismes de resistència natural, barreres físiques i químiques; mucoses. Vies de la immunitat natural. Els senyals de perill. Definició d'inflamació. Mecanismes de reconeixement en la resposta innata. Components de la immunitat natural. Proteïnes solubles: proteïnes de fase aguda, complement.

5. Immunitat innata o natural II

Altres components de la immunitat natural: quimiocines. Molècules de superfície: Receptors de la RI innata. Toll receptors. Scavenger receptors. Cèl·lules de la resposta innata: neutròfils, macròfags, cèl·lules NK. Mecanismes efectors de la resposta innata. Citocines i quimiocines. Inflamació. Interacció entre la immunitat innata i l'adquirida. Complement i citocines com amplificadors i reguladors de la immunitat específica.

6. Immunitat innata o natural. III. El sistema del complement

Introducció. Proteïnes sèriques, sistema enzimàtic d'activació en cascada. Nomenclatura. Via alternativa: definició. Mecanismes activadors. Via de les lectines: definició. Mecanismes activadors. Via clàssica: interacció amb la resposta humoral. Regulació del sistema del complement. Mecanisme d'acció de proteïnes reguladores. Receptors del sistema de complement. Distribució cel·lular. Mecanismes efectors.

Part 3 - IMMUNITAT ESPECÍFICA O ADQUIRIDA:

3a – COMPONENTS DE LA RESPOSTA HUMORAL: IMMUNOGLOBULINES I LIMFÒCITS B

7. Immunoglobulines (I)

Introducció: Immunitat humoral. Immunoglobulines (Igs): Receptors d'antigen dels limfòcits B (BCR) i anticossos secretats. Estructura molecular: $(\text{Fab}')_2$ i Fc. Dominis: Regió variable (V). Regions hipervariables (CDRs): lloc d'unió a l'antigen Regió constant (C): activitat biològica de la regió Fc. Nomenclatura: Cadenes pesades ($\mu, \delta, \epsilon, \gamma, \alpha$). Subclasses. Cadenes lleugeres (κ, λ).

8. Immunoglobulines (II)

Organització i expressió dels gens de les Igs. Organització multigènica: cadena lleugera (L), cadena pesada (H). Reordenament dels gens: mecanismes, senyals de reconeixement (RSS), gens activadors de la recombinació (RAG-1, RAG-2). Exclusió al·lèlica. Combinació de cadenes H i L. Contribució a la diversitat dels anticossos: imprecisions en el reordenament del DNA. Diversificació del N-terminal. Mutacions somàtiques. Expressió dels gens de les Igs. Canvi d'isotip.

9. Immunoglobulines (III)

Dominis Ig: la superfamília de les Igs. Determinants antigènics de les Ig: Isotips, al·lotips, idiotips. Propietats i activitats biològiques de les classes i subclasses d'Ig. Reaccions antigen (Ag) - anticòs (Ac): afinitat de la unió. Avidesa. Reaccions creuades. Concepte d'immunogenicitat, antigenicitat. Haptens. Factors que contribueixen a la immunogenicitat. Determinant antigènic o epítip.

10. Immunoglobulines (IV) Anticossos. Obtenció i aplicacions

Introducció. Els anticossos com eines d'estudi i diagnòstic. Sèrums policlonals. Producció: pautes d'immunització. Adjuvants. Vies d'inoculació. Producció homogènia d'immunoglobulines: cèl·lules de mieloma. Anticossos monoclonals. Característiques dels híbridomes. Producció d'anticossos monoclonals: immunització, fusió cel·lular i creixement d'híbridomes. Screening, selecció i clonació. Purificació i marcatge d'anticossos. Anticossos monoclonals humanitzats. Anticossos monoclonals modificats per tècniques de DNA recombinant.

11. Limfòcits B

Els limfòcits: relació amb les altres cèl·lules del sistema hematopoietic. Característiques comunes dels limfòcits. Els limfòcits B. El receptor dels limfòcits B: molècules de senyalització $\text{Ig}\alpha$ i $\text{Ig}\beta$. Subpoblacions de limfòcits B: B1 i B2. Dinàmica de la maduració dels limfòcits B. Ontogènia i maduració. BCR: maduració durant l'ontogènia. Selecció i maduració en perifèria de les cèl·lules B. Senyals d'activació, diferenciació i canvi d'isòtip. Les cèl·lules B en la resposta immunitària.

3b – COMPONENTS DE LA RESPOSTA CEL·LULAR: MHC, TCR, LIMFÒCITS T

12. Complex principal d'histocompatibilitat (MHC) (I)

Les molècules del sistema immunitari. Molècules variables dins d'una població. El Complex Principal d'Histocompatibilitat (MHC): conceptes bàsics, definició, funció de l'MHC. Restricció de la resposta T per l'MHC. Formes de presentar-se dels patògens al sistema immunitari. Història de l'MHC. Classes de molècules MHC. Classe I: estructura. Classe II: estructura. Biosíntesi i transport de les molècules d'MHC I i II. Interacció MHC-pèptid-TCR. Pèptids presentats per MHC I i II. Distribució de l'expressió de molècules de l'MHC. Resum de les característiques de les molècules d'MHC I i II.

13. Complex principal d'histocompatibilitat (MHC) (II)

Estructura genètica de l'MHC. Mapa de l'MHC humà (HLA). Regió de classe II. Regió de classe I. Regió de classe III. Cluster de gens associats al processament. Gens no clàssics de l'MHC. Regulació dels

gens de l'MHC. Genètica de l'MHC. Característiques dels gens: polimorfisme, codominància, desequilibri de lligament. Avantatges del polimorfisme. Residus polimòrfics en les molècules d'MHC I i II. MHC i transplantament. Associació d'HLA i malalties. Possibles mecanismes. Genètica de poblacions. Estudis antropològics i forenses.

14. El receptor de les cèl·lules T

Receptor dels limfòcits T (TCR). Estructura bioquímica del receptor: comparació amb el receptor de limfòcits B (BCR). Propietats, restricció per l'MHC. Molècules de senyalització: el complex CD3, estructura i funció. Receptor $\alpha\beta$ ($\alpha\beta$ TCR). Gens. Organització i reordenament. Generació de diversitat: mecanismes de reordenació i regulació de la seva expressió. Diversitat del TCR. Receptor $\gamma\delta$ ($\gamma\delta$ TCR).

15. Co-receptors i molècules coestimuladores

Introducció. Antígens CD (cluster of differentiation). Marcadors de subpoblacions limfocitàries. Molècules accesòries. La superfamília de les immunoglobulines. Co-receptors de les cèl·lules T. CD4 i CD8: estructura i funció. Complex co-receptor de les cèl·lules B: CD19, CD21, CD81. Molècules coestimuladores: CD28/B7 i CTLA-4. Implicació en l'activació i inhibició de les cèl·lules T. CD40/CD40L. Funció en l'activació de cèl·lules B i en l'activació de cèl·lules dendrítiques.

16. Molècules d'adhesió i altres molècules accesòries

Funcions: adhesió cel·lular i homing. Famílies gèniques: immunoglobulines, integrines, selectines. Família de les integrines. Definició. Estructura i funció. Efectes de les quimiocines sobre les integrines. Superfamília de les Igs: altres molècules accesòries. Funció. Família de les selectines: Definició. Estructura i funció. Membres de la família de les selectines. Homing: HEVs (*high endothelial venules*): definició i distribució. Adreessines vasculars: especificitat de teixit.

17. Limfòcits T (1)

Definició. Limfòcits T en perifèria. Poblacions $TCR\alpha\beta$ i $TCR\gamma\delta$. Subpoblacions CD4+, CD8+ i dobles negatives. Limfòcits T CD4+: Th1 i Th2. El TCR i molècules accesòries. Propietats essencials: restricció pel MHC i tolerància a antígens propis. Ontogènia i maduració dels limfòcits T. Passos en la maduració de limfòcits T. Reordenament i expressió del TCR durant la maduració. Selecció tímica: selecció positiva i selecció negativa.

18. Citocines

Història. Definició. Classificació. Propietats. Funció de les citocines. Citocines de la immunitat innata. Inflamació. Funcions biològiques del TNF. Accions de les citocines en el shock sèptic. Funcions biològiques de la IL-12. Citocines de la immunitat específica. Funcions biològiques de: $IFN\gamma$, IL-2, IL-4. Dicotomia Th1/Th2. Inducció. Perfils de citocines. Paper de les citocines en la producció i maduració d'immunoglobulines. Citocines reguladores: TGF- β , IL-10. Receptors de les citocines. El receptor de la IL-2.

19. Quimiocines

Definició. Generalitats. Classificació. Funcions. Receptores de les quimiocines. Característiques de les quimiocines CC i CXC. Les quimiocines als processos de homing i extravasació. Paper de les quimiocines en la inflamació. Al·lèrgia. Infeccions. Receptors de quimiocines a la infecció per HIV.

20. Cèl·lules presentadores d'antigen i altres cèl·lules del sistema immunitari

Cèl·lules presentadores d'antigen (APC). Els macròfags i les cèl·lules dendrítiques: varietats segons la seva localització anatòmica. Característiques funcionals i marcadors. Les cèl·lules foliculars dendrítiques. Cèl·lules accesòries efectores. Els mastòcits. Cèl·lules NK, concepte de cèl·lules LAK. L'endoteli, permeabilitat, activació.

21. **Limfòcits T (2)**

Reconeixement de MHC-pèptid. Comparació amb el reconeixement per cèl·lules B. Reconeixement per superantígens. Activació del limfòcit T: fase de reconeixement d'antigen, fase d'activació i fase efectora. Interacció via TCR. Activadors policlonals. Marcadors d'activació dels limfòcits T: CD69, IL2R, Classe II, TfR, 4F2. Expansió clonal, cèl·lules T de memòria. Modificació del fenotip en les cèl·lules T de memòria. Fase efectora: cèl·lules T helper (Th), citotòxiques (CTL), reguladores (Tc).

22. **Anatomia funcional del sistema immunitari. Localització de la resposta immunitària**

El sistema immunitari. Òrgans primaris i secundaris. Timus. Escorça i medul·la. Principals tipus cel·lulars presents en el timus i la seva funció. Els ganglis limfàtics: zona paracortical, fol·lículs, centres germinals, HEVs. La melsa. PALS: analogies i diferències amb els ganglis limfàtics. Pulpa roja: funció depuradora de cèl·lules opsonitzades i hematies envellits. El sistema limfoide associat a mucoses (MALT). Estructures limfàtiques de l'intestí.

23. **Anatomia funcional del sistema immunitari. Circulació, homing**

Trànsit i circulació limfocitària. Recollida i concentració d'antigen. La circulació limfàtica i sanguínia. Circulació dels limfòcits T. Circulació dels limfòcits B. El sistema immunitari cutani. La circulació dels limfòcits del MALT. El paper de la medul·la òssia. Producció d'anticossos. Concepte de "homing". Via mitja dels diferents tipus limfocitaris. Els macròfags tissulars especialitzats, cèl·lules dendrítiques i mastòcits. Concepte de SRE (Sistema Reticle-Endotelial). El MALT: diferències en homing i de perfil de citocines. Localització de les cèl·lules productores d'IgA. Els macròfags alveolars.

PART 4 – LA RESPOSTA IMMUNITÀRIA

24. **La resposta immunitària: fase de reconeixement. Processament i presentació d'antigen**

Processament d'antigen: les diferents vies de processament. Antigen endogen i antigen exogen. Mètodes de captació d'antigen per les APC. Processament citosòlic i processament endocític. *Crosspresentació* i *crosspriming*. Presentació d'antigen. El complex trimolecular TCR-MHC-Pèptid. Reconeixement d'antigen per les cèl·lules T i B; requeriments, senyals accessoris. Segons senyals d'activació. Diferències entre epítops reconeguts pel TCR i les Ig.

25. **La resposta immunitària: fase d'activació, expansió, memòria (limfòcits T)**

Activació de limfòcits T. TCR: transducció de senyals a l'interior de la cèl·lula. Activació de senyals coestimuladores. Transcripció i expressió de gens. Proteïnes d'activació: receptors, citocines. Inducció d'activitat mitòtica (proliferació). Expansió clonal i la seva regulació. Diferenciació a cèl·lules efectores o a cèl·lules de memòria. Cèl·lules de memòria. Fenotip. Manteniment de la memòria T.

26. **La resposta immunitària: fase efectora (anticossos)**

Cèl·lules B efectores. Cèl·lules plasmàtiques. Flux de les cèl·lules a través del gangli limfàtic. Migració a medul·la. Producció d'anticossos. Mecanismes d'acció dels anticossos. Receptors de la Fc de les Igs (FcR). Distribució cel·lular. Funcions efectores dels anticossos: anticossos neutralitzants, opsonitzants, fixadors de complement. Immunitat en el període neonatal.

27. **La resposta immunitària: fase efectora (cèl·lules)**

Mecanismes efectors del sistema immunitari. Cèl·lules T efectores. Cèl·lules T helper: Th1 i Th2. Perfils de citocines. Citocines com a molècules efectores. Dicotomia Th1 i Th2 en la resposta a patògens. Altres cèl·lules efectores del SI: Cèl·lules NK, macròfags, mastòcits. Funció efectora mediada per receptors Fc. Cèl·lules T citotòxiques. Mecanismes de citotoxicitat: perforines, enzims, linfoxines. Citotoxicitat per

inducció d'apoptosis: Fas-FasL. Cèl·lules T reguladores. Citocines reguladores. L'enigma de les cèl·lules T supresores.

28. Regulació de la resposta immunitària en perifèria

Mecanismes de regulació de la resposta immunitària ja iniciada. Mecanismes cel·lulars, regulació per anticossos. Feedback, red idiotip/anti-idiotip. Mort cel·lular induïda per l'activació (AICD). Interacció Fas-FasL. Receptors inhibidors: motius ITIM. Receptors de Fc inhibidors. CTLA-4: inhibició del segon senyal. Citocines inhibidores. Regulació per molècules MHC.

29. Regulació de la resposta immunitària: tolerància

Autoregulació com a propietat essencial del SI. Mecanismes de regulació: tolerància immunològica. Tolerància T: central i perifèrica. Deleció clonal, anèrgia, mecanismes supressors. Utilització d'animals transgènics en l'estudi de tolerància. Tolerància a antígens perifèrics. Possibilitats d'induir tolerància. Tolerància B: central i perifèrica.

Past 5 - LA RESPOSTA IMMUNITÀRIA ALS PATÒGENS

30. Immunitat a bacteris

Característiques generals de la immunitat a microorganismes. Immunitat a bacteris: bacteris extracel·lulars. Resposta immunitària innata. Resposta immunitària específica. Immunopatologia produïda pels mecanismes efectors. Mecanismes d'evasió del sistema immunitari. Bacteris intracel·lulars. Resposta immunitària innata. Resposta immunitària específica: resposta cel·lular. Mecanismes d'evasió. Immunopatologia produïda pels mecanismes efectors. *Mycobacterium tuberculosis*.

31. Immunitat a fongs i paràsits

PARÀSITS. Paràsits importants: protozous i helmints. Protozous: mecanismes efectors de la resposta immunitària innata i adaptativa. Immunopatologia: mecanismes directes i indirectes. Malària. Helmints: mecanismes efectors de la resposta adaptativa: Th2 i IgE. Mecanismes d'evasió dels paràsits. FONGS. Tipus d'infeccions causades per fongs o micosis: superficials, subcutànies, respiratòries i Candidiasis. Mecanismes de defensa.

32. Immunitat a virus

Introducció. Localització dels patògens i nivell d'equilibri. Formes d'interacció virus/cèl·lula. Receptors dels virus. Fases de la infecció viral i resposta. Elements de la immunitat anti-viral. Accions dels IFNs. Accions de les cèl·lules NK. Resposta citotòxica. Fases d'actuació dels mecanismes d'immunitat anti-viral. Cicle mínim del patògen. Mecanismes virals d'evasió de la resposta. Poxvirus. Mecanismes d'inhibició de la via endocítica. Immunopatologia viral. Vacunes.

SECCIÓ 2. IMMUNOPATOLOGIA

33. Monitorització de la resposta immunitària. Mètodes de detecció i anàlisi de resposta

Separació de poblacions cel·lulars: separació mitjançant anticossos conjugats amb boles magnètiques o fluorocroms (sorting). Proliferació cel·lular: mesura de la funcionalitat de les cèl·lules T CD4+. Citotoxicitat cel·lular: mesura funcional de les cèl·lules T CD8+. ELISA, Elispot i PCR (PCR a temps real): producció de citocines.

34. Hipersensibilitat, tipus I i II

Concepte d'hipersensibilitat. Tipus de reaccions d'hipersensibilitat. *Hipersensibilitat tipus I*. Definició. Atopia. Propietats i nivells d'IgE. Genètica de la resposta al·lèrgica. Bases moleculars i bioquímiques de la resposta al·lèrgica. Receptors Fcε. Proves clíniques d'al·lèrgia, base immunològica. Hiposensibilització. *Hipersensibilitat tipus II*. Definició. Exemples: reaccions transfusionals, malaltia

hemolítica del nou nat. Anèmies hemolítiques autoimmunitàries. Reaccions contra la membrana basal del glomèrul renal. Miastènia gravis. Possibilitats terapèutiques.

35. **Hipersensibilitat tipus III i IV**

Hipersensibilitat tipus III. Definició. Models experimentals de lesions per complexos immunes. Tipus de complexos immunes. Reacció d'Arthus. Detecció d'immunocomplexos (IC). Exemples de malalties produïdes per IC: les vasculitis associades al virus de l'hepatitis B. *Hipersensibilitat tipus IV.* Definició. Hipersensibilitat per contacte. Hipersensibilitat amb formació de granulomes. Malalties que cursen amb hipersensibilitat retardada: tuberculosi, lepra. Esquistosomiasis.

36. **Autoimmunitat**

Introducció. Tolerància i autoimmunitat. Autoimmunitat fisiològica. L'espectre de les malalties autoimmunitàries. Malalties autoimmunitàries autolimitades de causa coneguda. Malalties autoimmunitàries idiopàtiques: sistèmiques, òrgan-específiques. Mecanismes d'autoimmunitat: autoanticossos, immunocomplexos, cèl·lules CD8, cèl·lules CD4. Exemples. Tècniques experimentals: detecció d'autoanticossos.

37. **Immunodeficiències. Resposta a tumors. Transplants**

Generalitats. Immunodeficiències congènites o adquirides. Immunodeficiències que afecten a la immunitat innata. Immunodeficiències que afecten a la immunitat específica. Immunodeficiència adquirida. Mecanismes causants d'immunodeficiències: infeccions, malnutrició, fàrmacs, toxines, radiació. Síndrome d'Immunodeficiència Adquirida (SIDA). Models animals, els ratolins nude i scid. Immunitat antitumoral: generalitats. Antígens tumorals: oncògens, gens mutats, expressió aberrant, antígens oncofetals. Mecanismes efectors contra tumors: cèl·lules T, cèl·lules NK, anticossos, macròfags. Mecanismes d'evasió tumorals. Immunoteràpia.

Transplantaments: bases moleculars del reconeixement al·logènic. Presentació directa o indirecta de l'al·loantigen. Tipatge de l'HLA. Crossmatch. Cultiu mixt limfocitari. Mecanismes efectors del rebuig: rebuig hiperagut, rebuig crònic.

38. **AUTOEVALUACIÓ**

BIBLIOGRAFIA

(Potser hi hagi noves edicions no detectades. Aquests llibres es solen renovar cada 2-3 anys).

En castellà:

C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, J. D. Capra. Immunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. Masson, Barcelona, 2ª edición en castellano, 2003. Molt bo.

A. Abbas, W. Lichtman, R. Pober. Inmunología Celular y Molecular, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 5ª edición 2004. Molt bo.

Roitt, I. M. Fundamentos de Inmunología. Panamericana, 10ª edición, 2003.

I. Roitt, J. Brostoff, D. Male. Inmunología. Hartcourt Brace. 5ª edición 2000

L. Fainboim, J. Geffner. Introducción a la Inmunología Humana. Universidad de Buenos Aires, 4ª edición, 1999. Recomendable. S'està editant la 5ª edición.

J. Peña Martínez (editor). Inmunología Clínica: bases moleculares y celulares. Ediciones Pirámide, S.A. Madrid, 2ª edición 2001. Curt i bastant complert.

J.R. Regueiro, C. López Larrea. Inmunología: Biología y patología del sistema inmune. Editorial Panamericana, 3ª edición, 2002.

A. Celada (editor). Inmunología Básica. Editorial Labor, Barcelona, 1994. Esgotat

Secció d'Immunología del llibre Medicina Interna de C. Rozman. 15ª Edición, 2002. Secció editada per la Dra. T. Gallart.

En anglès:

C. A. Janeway et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. Elsevier Science Ltd/Garland Publishing, London, 5ª edició, 2004. Junt amb l'Abbas, el més recomenat.

A. Abbas, W. Lichtman, R. Pober. Cellular and Molecular Immunology. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 5ª edició, 2003. Amb el Janeway, el més recomenat.

Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. Medical Immunology. McGraw-Hill, New York, 10th edition, 2001.

R. A. Goldsby, T. J. Kindt, B. A. Osborne and J. Kuby. Immunology. Freeman & Co, New York, 5º edició, 2003.

Roitt, J. Brostoff, D. Male. Immunology. Mosby, 6ª edició, 2001

I. Roitt. P. Delves, Essential Immunology. Blackwell Scientific Publications,

Oxford, 10ª edición, 2003. El més clàssic dels llibres de text d'Immunologia.

I. Roitt, J. Brostoff, D. Male. Immunology. Hartcourt Brace. 6ª edición 2001

W. E. Paul. Fundamental Immunology. Lippincott. 5ª edición. 2003. Per aprofundir temes.

Clark, W. R. The Experimental Foundations of Modern Immunology. John Wiley & Sons, New York, 1991 (molt interessant, encara que no està al dia)