

## Programa d'Immunologia per a la llicenciatura de Biològiques

Curs 1994/95

### Immunologia Bàsica

#### Introducció

##### 1. Introducció històrica. Conceptes generals

Immunitat innata o natural i immunitat adquirida. Enumeració dels elements moleculars, cel·lulars i anatòmics del sistema immune. El sistema limfoide. Propietats dels elements bàsics de la resposta immune: l'antigen, els anticossos, el complement i les cèl·lules. Concep de clonalitat i de selecció clonal.

##### 2. Immunitat natural

Concep. Els seus principals elements determinats: barreres físiques i químiques. Paper dels fagòcits. Complement, lisozim, lactoferrina, interferons. Patologia per defecte dels mecanismes d'immunitat natural: exemple de la malaltia granulomatosa crònica. Exploració de la funció fagocitària, test de fagocitosi, NBT, quimioluminescència.

#### Molècules del sistema immune

##### 3. Immunoglobulines I

Gens de les immunoglobulines i polipèptids codificats per aquests gens. Dominis. Cadenes *L* i *H*. Generació de la diversitat d'anticossos: reordenament genètic. Variabilitat de junció. Mutacions somàtiques. Classes i subclasses d'Ig. Al·lotip i idiotip de les Ig. Concep i tamany del repertori B.

##### 4. Immunoglobulines II

Funcions de la porció Fc de les diferents classes d'immunoglobulines. Receptors d'IgG, IgM i IgE. Bases cel·lulars i anatòmiques de la producció d'anticossos. La reacció antigen-anticòs des del punt de vista químic: conceptes d'afinitat, avidesa i especificitat. Reactivitat creuada. Importància de les característiques de l'antigen. Haptens. Superantígens.

##### 5. Complement

Via clàssica d'activació del complement. Immunoadherència. Propietats biològiques de C3a i C5a. Formació del complex d'atac. La via alterna d'activació. Déficits congènits de complement i les seves conseqüències. Polimorfisme dels factors del complement i la seva relació amb el complex principal d'histocompatibilitat: complotipus.+++

##### 6. Citocines+++

Concep, bioquímica i accions paracrines i autocrines+++. IFN- $\alpha$ , - $\beta$  i  $\gamma$ , TNF- $\alpha$  i LT. IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 i factors de creixement hematopoètic. Origen, principals accions locals i sistèmiques. Altres mitjancers: les prostaglandines i TGF- $\beta$ .

## 7. Receptor de la cèl·lula T

TCR1 i TCR2. Gens de les cadenes  $\alpha$  i  $\beta$ , reordenament gènic. Similituds i diferències amb la generació de diversitat de les Ig. El complex CD3. Gens de les cadenes  $\gamma$  i  $\delta$ . Bases cel·lulars de la generació de diversitat del TCR. Repertori de les cèl·lules T.

## 8. El complex principal d'histocompatibilitat (MHC) I

Polimorfisme a escala serològica, cel·lular i genètica. Funcions de les proteïnes HLA de classe I i de classe II. Base molecular d'aquestes funcions. Al·loreactivitat+++. Distribució cel·lular de les molècules de classe I i de classe II.

## 9. El complex principal d'histocompatibilitat (MHC) II

Concepte de gens d'immunoresposta (Ir) i la seva relació amb els gens del MHC. Filogènia de les molècules de la superfamília d'immunoglobulines. Possibles avantatges del polimorfisme. L'HLA i el transplantament. Tipificació HLA. Associació de l'HLA i la malaltia, possibles mecanismes. Altres aspectes del sistema HLA: estudis antropològics i forenses.

## 10. Altres proteïnes importants per al sistema immune

CR1, CR2, CR3, molècules d'adhesió: LFA-1, ICAM-1, LFA-3, VLA, VCAM. Agrupació de les glicoproteïnes de membrana en famílies: superfamília de les Ig, família de les integrines+++ i les selectines. Els "clusters de diferenciació". Funcions de CD4, CD8, CD2, CD25, CD45.

## Cèl·lules del sistema immune

### 11. Els limfòcits B

Ontogènia i fisiologia. Relació amb les altres cèl·lules del sistema hematopoètic. Senyals d'activació i diferenciació i canvi d'isotip. Relació amb la patologia de les cèl·lules B: limfomes, leucèmies, plasmocitomes i malalties de cadenes pesants. Efectes del virus d'Epstein-Barr sobre les cèl·lules B.

### 12. El limfòcit T. I

Ontogènia i funcions. Subpoblacions CD4+, CD8+ i dobles negatives. TCR1 i TCR2. Activació dels limfòcits T. La interacció TCR, MHC i molècules accessòries. Concepte de restricció genètica. Comparació amb el reconeixement per cèl·lules B.

### 13. El limfòcit T. II

Marcadors d'activació dels limfòcits T: IL2R, classe II, TfR, 4F2. Selecció tímica, expansió clonal, cèl·lules T de memòria. Patologies de les cèl·lules T, limfomes i leucèmies. Cèl·lules NK, concepte de cèl·lules LAK. Perforines+++ i altres mecanismes efectors de les cèl·lules citotòxiques. Les cèl·lules T en la SIDA. HTLV-1.

### 14. Altres cèl·lules del sistema immune

Els macròfags i les cèl·lules dendrítiques: varietats segons la seva localització anatòmica. Característiques funcionals i marcadors. Els mastòcits. L'endotel: permeabilitat i activació.

## Organització de la resposta immune

### 15. Organització de la resposta immune normal

Presentació: requeriments, senyals accessoris. L'expansió clonal i la seva regulació. Interacció B-T, característiques del epítops reconeguts. Cèl·lules Th o ajudants i Ts o supressores. Th1 i

**Th2. Cèl·lules de memòria. Limfocines involucrades. Determinants i nivells de regulació de la resposta. La funció de les molècules HLA, repertori, feedback, cèl·lules supressores, malla idiotip-antiidiotip.**

**16. Propietats de la resposta immune normal**

Especificitat, memòria i tolerància a allò que és propi. Mecanismes de tolerància. Tolerància T. Deleció clonal, anèrgia, mecanismes supressors. El cas de la tolerància als antígens perifèrics. Possibilitats d'induir la tolerància. Tolerància B.

**17. Regulació anatomia-funció en el sistema immune**

Les àrees funcionals del timó i les hormones tímiques. Àrees dels ganglis limfàtics, del folicle primari, del centre germinal i de la vena de l'endoteli alt. La melsa. El sistema limfoide associat a les mucoses (MALT). Trànsit limfocitari, concepte de "homing". Els macròfags tisulars especialitzats, les cèl·lules dendrítiques i els mastòcits.

**18. Filogènia i ontogènia del sistema immune**

El sistema immune del fetus i del nounat. Mecanismes de formació dels repertoris de cèl·lules B i T. Concepte de "network" o malla d'idiotips antiidiotips. Idees actuals sobre la selecció tímica. Hormones tímiques.

**19. Metodologia experimental en immunologia (I)**

La reacció entre l'antigen i l'anticòs. Reaccions de precipitació i d'aglutinació. Fixació del complement. Immunohistoquímica. ELISA. Western blotting. Anticossos monoclonals. Aplicacions dels anticossos monoclonals a l'estudi de la resposta immune. Immunoprecipitació.

**20. Metodologia experimental en immunologia (II)**

Monitorització de la resposta cel·lular: proliferació, producció de citocines+++ i citotoxicitat. Clonatge T i estudis de freqüència de precursors. Estudis moleculars a escala genòmica: HLA i reordenament d'Ig i TCR. Ús de segments variables i junció. Aplicació de les tècniques moleculars a l'estudi fenotípic: Northern i RT-PCR.

**21. Hipersensibilitat, concepte i tipus I i II**

Diferències entre malalties per hipersensibilitat i per autoimmunitat. Tipus de reaccions d'hipersensibilitat. Hipersensibilitat tipus I. Definició. Atòpia. Propietats i nivells d'IgE. Genètica de la resposta al·lèrgica. Bases moleculars i bioquímiques de la resposta al·lèrgica. Receptors Fc $\epsilon$ . Proves clíniques d'al·lèrgia, base immunològica. Hiposensibilització. Definició. Exemples: reaccions transfusionals, malaltia hemolítica del nounat. Anèmies hemolítiques autoimmunes. Reaccions contra la membrana basal del glomèrul renal. Miastènia gravis. Possibles terapèutiques. Hipersensibilitat de tipus V. Malalties per anticossos antireceptor: anticossos bloquejants i estimulants.

**22. Hipersensibilitat de tipus III, IV i V**

Definició. Models experimentals de lesions per complexos immunes. Tipus de complexos immunes. Reacció d'Arthus. Detecció de complexos immunes. Exemples de malalties produïdes per complexos immunes: les vasculitis associades al virus de l'hèpatitis B. Definició. Hipersensibilitat per contacte. Hipersensibilitat amb formació de granulomes. Malalties que es desenvolupen amb hipersensibilitat retardada: tuberculosi, lepra i esquistosomiasi.

### 23. Immunitat als virus

El paper dels anticossos, les cèl·lules tòxiques i els interferons. Mecanismes vírics d'elusió a la resposta immune: immunosupressió, mimetisme, derivació genètica i mutació. El cas de l'HIV-1.

### 24. Immunitat als bacteris, als fongs i als paràsits

El paper de la paret de les cèl·lules bacterianes. Adjuvanticitat. Superantígens i heat shock protein. El paper del complement. El paper de l'anticòs. La interacció amb els fagòcits. Mecanismes de resistència als fongs i als llevats. Immunitat als paràsits. El problema de la variació antigènica. El problema de la vacuna antimalària. Tripanosomiasi i malaltia autoimmune. Conseqüències immunopatològiques de les infeccions cròniques per paràsits.

### 25. Autoimmunitat

Concepte. Tipus de malalties autoimmunes, organoespecífiques i no organoespecífiques. Etiologia: factors genètics i ambientals. Hipòtesis patogèniques. Mecanismes de dany tissular en les malalties autoimmunes. Principals malalties autoimmunes organoespecífiques. Malalties autoimmunes no organoespecífiques. Peculiaritats patogèniques. Autoimmunitat i HLA. Detecció de l'autoimmunitat en el laboratori.

### 26. Immunoteràpia i immunosupressió

Mecanismes d'acció dels corticoides, els citostàtics i la ciclosporina A. Sèrum antilimfocític i monoclonal. Altres formes d'immunosupressió: prevenció de la malaltia hemolítica del nouvat. Administració d'Ig endovenoses. Immunoteràpia experimental en malalties autoimmunes.

### 27. Immunitat als tumors

Concepte i espectre de respostes antitumorals. Resposta T. Immunitat natural. Respostes cel·lulars *in situ*. Antígens tumorals, específics, oncofetals. Antígens HLA en els tumors. Expressió de la molècula d'adhesió. Mecanismes d'elusió tumoral. Teràpia amb cèl·lules LAK.

### 28. Transplantaments

El paper dels antígens d'histocompatibilitat majors i menors. Tipus de rebuig. Principals aplicacions del transplantament d'òrgans i de teixits. Problemes que sorgeixen. Immunoteràpia. Malaltia de l'empelt en l'hoste.

### 29. Immunodeficiències

Generalitats. Hipogammaglobulinèmia lligada al sexe. Aplàsia tímica. Immunodeficiència combinada severa. Immunodeficiència amb deficit d'adenosina deaminasa. *Bare lymphocyte syndrome*, deficit de CD3. Síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA).

Immunodeficiència adquirida comuna variable. Immunodeficiència de les malalties infeccioses, neoplàsiques i de la malnutrició. Déficits de la funció fagocítica. Models animals: els ratolins nude i scid.