

PROGRAMA DE L'ASSIGNATURA D'IMMUNOLOGIA. Curs 2004/2005

Temes 1 i 2.- Introducció

Breu introducció al curs: descripció, temari, bibliografia recomenada, examen final. Què és la immunologia? Definició. Breu introducció a la història de la immunologia. Elements del sistema immunitari. Òrgans: Primaris (medul·la òssia, timus). Secundaris (ganglis limfàtics, melsa, MALT). Vasos limfàtics, i sanguinis (circulant). SRE. Cèl·lules: limfòcits B i T, cèl. NK, Cèl·lules presentadores d'Antigen professionals (monòcits, macròfags, cèls. dendrítiques), altres cèl·lules del sistema immunitari (mastòcits, polimorfonucleats). Molècules: I) variables/clonals (Igs i TCR), II) amb variació al·lèlica (HLA i complement), i III) constants (citocines, molècules accesoris i d'adhesió, receptors Fc). Definició d'immunitat natural o primària, immunitat adquirida o adaptativa.

Temes 3 i 4.- Anatomia del sistema immunitari

El sistema immunitari. Òrgans primaris i secundaris.

Medul·la òssia. Timus: Ganglis limfàtics. Melsa. Sistema limfoide associat a mucoses (MALT). Vasos limfàtics: Trànsit linfocitari i d'altres cèl·lules del sistema immunitari. Concepte de "homing".

Tema 5.- Immunitat innata

Definició. Mecanismes de resistència naturals. Sistema extern de defensa, barreres físiques i químiques. Fagòcits: Fagòcits polimorfonuclears: neutròfils. Receptors de reconeixement de patrons (PRR). Componentes químics antimicrobians: lisozima, defensines. Proteïnes de fase aguda: inflamació. Producció de factors de regulació de la resistència natural.

Temes 6, 7 i 8.- Immunoglobulines

Immunoglobulines: introducció. Receptors d'antigen de membrana de limfòcits B i anticossos secrets. Estructura molecular. Seqüència: Cadenes lleugeres (VL-CL) i cadenes pesades (VH-CH). Nomenclatura. Cadenes pesades. IgG (g), IgA (a), IgM (m), IgD (d), IgE (e). Subclases: g1, g2, g3, g4; a1, a2. Cadenes lleugeres: k, l. Propietats i activitats biològiques de les classes i subclases de les immunoglobulines. BCR i receptor d'antigen de membrana: molècules que participen en el complex. Organització i expressió dels gens de les immunoglobulines. Organització multigènica dels gens de les immunoglobulines: Cadena lleugera (L), cadena pesada (H). Reordenament dels gens de la regió variable: V-D-J a la cadena pesada (H); V-J a la cadena lleugera (L). Maduració dels limfòcits B i síntesi d'immunoglobulines. Exclusió al·lèlica. Combinació dels segments V-J i V-D-J i combinació de cadenes H i L. Imprecisió en el reordenament del DNA. Diversificació del N-terminal. Mutacions somàtiques. Contribució a la diversitat dels anticossos: múltiples segments gènics D i J a la línia germinal.

Tema 9.- Antígens

Immunògens i antígens. Epítops. Immunogenicitat i antigenicitat. Factors que determinen la immunogenicitat. Tipus d'antígens. Antígens de limfòcits B i epítops de limfòcits B. Epítops conformationals i epítops lineals. Haptens. Antígens T dependents i T independents. Antígens de limfòcits T i epítops de limfòcits T. Reacció antígen-anticòs (Ag/Ac): Conceptes d'afinitat i avidesa.

Temes 10 i 11.- El sistema del complement

Introducció. Proteïnes sèriques, sistema enzimàtic d'activació en cascada. Principal efector i amplificador de l'immunitat humoral. Nomenclatura: Precursors inactius i molècules amb activitat enzimàtica. Producció d'hidròlisi. Via clàssica: Formació de complexos solubles antígen-anticòs. Estructura de C1q, C1r2s2. Fixació a IgM o IgG. Formació de C3 i C5 convertases. Mecanisme d'activació de C3. Via alternativa: Activació de proteïnes sèriques que intervien: C3, factor B, factor D i properdina. Formació de C3 i C5 convertases. Complexes d'atac a membrana: formació del porus i lisi cel·lular. Via de les lectines: Proteïnes sèriques que intervien. Regulació del sistema del complement. Proteïnes reguladores. Receptors del sistema del complement. Lisi cel·lular, anafilotoxines i resposta inflammatòria, opsonització, neutralització vírica.

Tema 12.- Limfòcits B

Generalitats. Limfòcits, tipus de limfòcits, estudi fenotípic i funcional dels limfòcits. Els limfòcits B. Rel amb altres cèl.lules del sistema hematopoètic. Ontogènia i maduració dels limfòcits B. Selecció positiva i negativa de les cèl.lules B. Maduració de les cèl.lules B. Funció de les cèl.lules B durant la resposta immunitària. Producció d'anticossos. Reconeixement d'antígens per part dels anticossos. Col.laboració Molècules necessàries en la resposta de cèl.lules B. Patologia tumoral de cèl.lules B: limfomes, leucèmia plasmocitomes i malalties de cadenes pesades. Efecte del virus d'Epstein Barr sobre les cèl.lules B.

Tema 13.- Obtenció d'anticossos al laboratori

Introducció. Utilització d'anticossos com a eines d'estudi i diagnòstic.

Anticossos policlonals. Definició. Producció de serums policlonals.

Anticossos monoclonals. Definició. Característiques del hibridoma. Producció d'anticossos monoclonals. Purificació i marcatge d'anticossos. Anticossos monoclonals modificats mitjançant tècniques de DNA recombinant.

Tema 14.- TCR

Introducció. Receptor dels limfòcits T (TCR) responsable del reconeixement específic d'antigen unit al MHC a la membrana d'una Cèl.lula Presentadora d'Antigen. Receptor $\alpha\beta$ ($\alpha\beta$ TCR); receptor $\gamma\delta$ ($\gamma\delta$ TCR). Estructura bioquímica del receptor. Propietats, restricció per el MHC. Altres components del TCR: Complex CD3 (Estructura i funció de les cadenas ϵ , δ , ϵ i ζ , η ($\epsilon\delta$, $\epsilon\zeta$, $\epsilon\eta$). Característiques del $\alpha\beta$ TCR. Característiques del $\gamma\delta$ TCR. Organització i reordenament dels gens del TCR. Mecanismes de reordenament i regulació de la expressió. Diferències i semblances amb les immunoglobulines. Contribució a la diversitat de les diferents especificitats del TCR.

Tema 15.- Limfòcits T

Definició. Propietats essencials: restricció per el MHC i tolerància a antígens propis. Ontogènia i maduració dels limfòcits T. Etapes en la maduració dels limfòcits T. Reordenament i expressió del TCR durant la maduració. Selecció tímica: selecció positiva i selecció negativa. Limfòcits T a la perifèria. El TCR i molècules accesories. TCR $\alpha\beta$ i TCR $\gamma\delta$: Subpoblacions CD4⁺, CD8⁺ i dobles negatives. Subpoblacions funcionals CD4⁺: Th1 i Th2. Activació dels limfòcits T. Interacció TCR, MHC i molècules accesories. Marca d'activació dels limfòcits T: CD69, IL2R, Clase II. Expansió clonal, cèl.lules T de memòria i cèl.lules efectores: helper, citotòxiques i reguladores.

Tema 16.- Marcadors de subpoblacions limfocitàries

Introducció. Antígens CD (cluster of differentiation), definició. Molècules accesories. Marcadors cel.lulars de subpoblacions de limfòcits. Funcions: adhesió cel.lular i transducció de senyals. CD4 i CD8. Glicoproteïna de membrana de limfòcits T madurs. Associació amb el MHC: CD4-MHC classe II; CD8-MHC classe I. CD4 (38kD): estructura i funció. Receptor per el virus de la SIDA (VIH). CD8: homodímer de CD8 α (38kD) heterodímer CD8 α /CD8 β : estructura i funció. Poblacions CD45RA i CD45RO.

Tema 17 i 18.- MHC

Introducció: Conceptes bàsics, definició, funció del MHC. Proteïnes codificades en el MHC. Estructura de les molècules del MHC de classe I. Lloc d'unió del pèptid. Via biosintètica del MHC de classe I. Característiques dels pèptids antigènics que s'uneixen al MHC de classe I. Estructura de les molècules de MHC de classe II. Estructura tridimensional. Via biosintètica de les molècules de classe II. Característiques dels pèptids antigènics que s'uneixen al MHC de classe II. Restricció de la resposta T per el MHC. Propietats del MHC: polimorfisme, codominància, desequilibri de lligament, al·lelreactivitat. Algunes definicions bàsiques: Al·lels, fenotip F haplotip, tipatge. Organització genètica del MHC (HLA) Localització, mapa. Descripció de la regió de classe II: HLA-DP, DQ i DR. HLA-DO i DN. HLA-DM. Altres gens associats al processament: TAP i L. Regulació dels gens de classe II. Descripció de la regió de classe I: Loci "clàssics" de classe I: HLA-A, B i C. Gens "no clàssics": HLA-E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y, Z. Regió intermitja o regió de classe III. Descripció dels gens que componen. Funció dels molècules del MHC. Característiques diferencials de les molècules de MHC de classe I i II. Vies de processament. Processos en els que intervien les molècules del MHC.

Tema 19.- Altres cèl·lules del sistema immunitari (APC, mastòcits)

Cèl·lules Presentadores d'Antigen Professionals: Els macròfags i les cèl·lules dendrítiques. Funcions i vari segons la seva localització anatòmica. Marcadors. Altres cèl·lules accesoris efectores: Polimorfonuclears mastòcits. L'endoteli: permeabilitat i activació.

Cèl·lules NK, concepte de cèl·lules LAK.

Tema 20.- Molècules d'adhesió / Anatomia funcional

Molècules d'adhesió. Definició i funció. Famílies: Selectines, adrecines, integrines i superfamília de immunoglobulines. Funció de les molècules d'adhesió: Expressió induïble. Funció en l'adhesió i interacció intercel·lular. Funció en la diapedesi cel·lular. Concepte de Homing. Trànsit de limfòcits T i B a través de diferents territoris limfàtics.

Tema 21.- Citocines (definició, receptors)

Introducció. Definició. Funció en la hematopoesi. Paper de les citocines en la resposta inflamatòria. Paper de les citocines en l'activació de limfòcits T i B. Citocines: Linfoïnes i monòcines. Acció autocrina, paracrina i endocrina. Redundància funcional. Famílies de citocines. Estimuladors de la hematopoesi: IL-3, IL-7, GM-CSF, M-CSF, G-CSF. Funció de les citocines en la immunitat natural. Resposta inflamatòria i protecció contra infeccions virals: IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IFN α i β , IL-11, IFN- γ , linfoxina, IL-5. Citocines co-reguladores d'activació, creixement i diferenciació de limfòcits: IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β . Patrons de citocines: TH0, TH1, TH2 i TH3

Tema 22.- Quimiocines

Introducció. Acció quimiotàctica i homing de leucòcits. Factors humerals amb propietats quimiotàctiques. Fraccions de degradació de la cadena del complement com a factors quimiotàctics. Citocines amb funció quimiotàctica. Famílies i els seus receptors. Especificitat, propietats i efectes principals. Virus i quimiocines

Tema 23.- Resposta immunitària (I) / fase de reconeixement

Processament de l'antigen: vies diferents de processament. Antígens endògens i antígens exògens. Peptidoglicans resultants del processament. Presentació d'antígens: requeriments, senyals accesoris. Reconeixement de l'antigen per les cèl·lules T: el complex trimolecular TCR-MHC-Pèptid. Segones senyals d'activació.

Tema 24.- Resposta immune (II) / fase d'activació

Activació de limfòcits T. Transducció de senyals al interior de la cèl·lula (mitjançant segons missatgers). Activació transcripcional de gens. Fase de síntesi. Inducció de l'activitat mitòtica (proliferació). Activació de limfòcits B. Transducció de senyals. Senyals accesoris. Interacció B-T. Activació policlonal de limfòcits B. Expansió clonal i la seva regulació. Citocines. Anèrgia clonal. Cèl·lules de memòria. Característiques fenotípiques. Manteniment de la memòria.

Tema 25.- Resposta immune (III) / fase efectora

Mecanismes efectors del sistema immunitari. Introducció. Cèl·lules T efectores. Cèl·lules T helper: Th1 i Th2. Perfil de citocines. Paper de les citocines com a mecanismes efectors. Cèl·lules T citotòxiques. Mecanismes de citotoxicitat. Perforines, linfoxines, apoptosi. Cèl·lules T reguladores: citocines. L'enigma de les cèl·lules T reguladores. Cèl·lules B efectores. Cèl·lules plasmàtiques. Producció d'anticossos. Altres mecanismes efectors del SI. Funció efectora mediada per cèl·lules amb receptors Fc. Cèl·lules NK, macròfags, mastòcits.

Tema 26.- Regulació del sistema immunitari

Autorregulació com a propietat essencial del SI. Mecanismes de regulació: tolerància immunològica. Tolerància en limfòcits T i B: tolerància central i tolerància perifèrica. Selecció clonal, anèrgia, mecanismes de supressors. Utilització d'animals transgènics en l'estudi de tolerància. Possibilitats d'induir tolerància. Mecanismes de regulació: citocines. Factors ajudants i supressors específics postulats. Determinants i nivells de regulació de la resposta: funció de les molècules HLA, repertori, feedback, cèl·lules supressores, regulació idiòtip/anti-idiòtip.

Tema 27.- Resposta a patògens

Generalitats. Hoste i microorganismes: una relació en delicat equilibri. Etapes de resposta (breu repàs temes 17, 18, 19 i 20). El paradigma de Th1/Th2 en les infeccions. Mecanismes efectores de resposta contra patògens extracel·lulars i intracel·lulars. Importància de les respostes humoral i cel·lular. Els patògens: bacterias, hongos, paràsits i virus. Generalitats. Mecanismes de resposta. Inmunitat innata. Inmunitat adquirida (humoral i cel·lular). Mecanismes d'evasió de la resposta immunitària per part dels microorganismes.

Tema 28.- Immunopatologia (Al·lèrgia, Autoimmunitat)

Introducció. Classificació de Gell i Coombs. Al·lèrgia o Hipersensibilitat de tipus I o immediata. Componentes. Mecanismes de degranulació mediats per IgE. Mediadors de la reacció de tipus I. Factors implicats: genètics i ambientals. Concepte d'autoimmunitat i malaltia autoimmunitària. Possibles causes. Factors implicats: genètics i ambientals. Classificació de les malalties autoimmunitàries: primàries (òrgan-específiques i sistèmiques) i secundàries. Exemples.

Tema 29.- Immunomanipulació

Introducció. Transferència passiva natural materno-fetal (placenta) i durant la lactància. Inmunoteràpia inespecífica. Immunoteràpia passiva. Administració d'antisèrums: història i situació actual. Administració d'immunoglobulines. Immunoteràpia adoptiva: Transplantament de moll d'os. Transferència de cèl·lules. Noves formes d'immunoteràpia amb cèl·lules dendrítiques, LAK i TIL. Immunoteràpia activa. Vacines. Inmunosupressió. Malalties susceptibles de ser tractades amb immunosupressors. Fàrmacs immunosupressors: seva activitat, efecte i toxicitat: Corticoides, Derivats fúngics i citostàtics. Altres mitjans immunosupressors: anticossos, irradiació.

Tema 30.- Vacunes

Immunoteràpia activa. Vacunes. Origen del nom. Propietats que han de cumplir les vacunes. Tipus de vacunes: Toxines, patògens atenuats i inactivats, vacunes generades mitjançant tècniques de DNA recombinant. Avaluació de les vacunes. Potenciació de la resposta: Citocines i Adjuvants. Tipus. Moment de la vacunació. Calendari actual. Vacunació infantil. Fracas de la vacunació.

Tema 31.- Trasplantament d'òrgans

Introducció. Tests de laboratori. Test per ABO. Tests d'histocompatibilitat: Detecció d'antígens HLA: tipus. Serologia, genotipatge, tipatge cel·lular. Crossmatch. Transplantament. Selecció de donants d'òrgans. Inmunosupressió pre i postoperatòria. Rebuig del empelt. Transplantaments més freqüents i indicacions. Cor. Fetge. Cor. Medul·la òssia: resposta de l'empelt contra l'hoste. El futur del transplantament.

Tema 32.- Utilització de models animals a Immunologia

Introducció: Models animals a investigació immunològica. Origen de les soques de ratolí de laboratori. Definició de soca. Concepte de consanguinitat (inbred), congenicitat, no-consanguinitat (outbred). Retrocreuaments (backcross), entrecreuaments (intercross). Quimera: concepte i exemples. Transferència de gens. Mutagènesi i Transgènesi. Primers estudis. Agents mutagènics; limitacions. Generació d'animals transgènics i limitacions. Mutagènesi dirigida: concepte de knock-out i knock-in. Limitacions. Models animals transgènics i knock-out en investigació immunològica.

Tema 33.- Tècniques immunoquímiques

Introducció: La utilització d'anticossos policlonals o monoclonals com a reactius bioquímics molt específics. Reaccions de precipitació. En fluids: concepte de precipitina. En medis semisòlids (gels): immunodifusió doble (mètode d'Ouchterlony), immunodifusió radial (mètode de Mancini), immunoelectroforesi. Reacció d'aglutinació. Concepte d'aglutinina. Efecte prozona. Hemaglutinació, aglutinació passiva, aglutinació bacteriana i inhibició de l'aglutinació. Radioimmunoassaig (RIA): concepte de sensibilitat. ELISA: indirecte i sandwich i competitiu. ELISPOT. Western-blot, Quimioluminiscència, Immunofluorescència indirecta. Sensibilitat dels diferents immunoassaigs.

Tema 34.- Tècniques cel·lulars

Introducció. Monitorització de la resposta immunitària. Tests de laboratori: descriptius i funcionals. Descriptius: Evaluació del component humoral i cel·lular a sang. Citometria de fluxe en l'estudi de

subpoblacions cel·lulars. Tècniques d'anàlisi cel·lular. Separació de cèl·lules: per densitat (Ficoll), amb M/ partícules magnètiques, cell-sorter (citometria de fluxe). Clonació de limfòcits. Tests funcionals: assaigs d'activació i proliferació (a mitògens i a antígens específics). Cultiu mixte limfocitari. Anàlisi de producció de citocines. Assajos de citotoxicitat. Altres probes funcionals cel·lulars: test de motilitat i fagocitosis.