

PROGRAMA D'IMMUNOLOGIA - LLICENCIATURA DE BIOLOGIA

Segon semestre - CURS 2005-2006

La docència de l'assignatura consta de:

- Classes teòriques (programa adjunt)
 - o *El material de classe es penjarà al Campus Virtual*
- Pràctiques de laboratori

Professors: Dra. Paz Martínez, Immunologia, IBB, UAB
Dra. Pilar Armengol, Immunologia, Hospital Germans Trias i Pujol
Dr. Francesc Borràs, Immunologia, Hospital Germans Trias i Pujol
Dra. Sílvia Vidal, Immunologia, Hospital de Sant Pau

CONTINGUTS TEÒRICS:

SECCIÓ 1. IMMUNOLOGIA BÀSICA

Part 1 - INTRODUCCIÓ

1. Introducció a la Immunologia

Introducció a l'assignatura. Enfoc de la Immunologia per a Bioquímics. Bibliografia. Estructura de l'assignatura. Aprenentatge actiu. Aplicació a la assignatura. Sistema d'avaluació. Definició d'Immunologia. Glossari bàsic: immunitat natural o innata, immunitat específica o adquirida, antigen, immunògen, hapté, immunitat humoral i cel·lular, immunitat passiva i activa. Apunts històrics.

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. Concepte de clonalitat. Definició de repertori. Cèl·lules presentadores d'antigen. Altres cèl·lules efectores. Evolució del sistema immunitari. Resposta immunitària innata i específica o adquirida. Molècules involucrades en la resposta immunitària. Propietats i localització de la resposta immunitària. Fases de la resposta immunitària.

Part 2 – IMMUNITAT INNATA O NATURAL

3. 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, quimiocines.

4. Immunitat innata o natural II

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.

5. 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 ADQUIRIDA: RECEPTORS, MOLÈCULES SOLUBLES, LIMFÒCITS I ALTRES CÈL·LULES

6. 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).

7. Immunoglobulines (II)

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 epítop.

8. Receptors de les cèl·lules B (BCR) i T (TCR). Organització gènica

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. Receptors de les cèl·lules T (TCR). Estructura. Co-receptors

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 $\alpha\beta$ ($\alpha\beta\text{TCR}$). Gens. Organització i reordenament. Generació de diversitat: mecanisme de reordenació i regulació de la seva expressió. Diversitat del TCR. Receptor $\gamma\delta$ ($\gamma\delta\text{TCR}$). Co-receptor de les cèl·lules T. CD4 i CD8: estructura i funció. Complex co-receptor de les cèl·lules B: CD19, CD21, CD81.

10. 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.

11. 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.

12. 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 $Ig\alpha$ i $Ig\beta$. 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.

13. Limfòcits T

Definició. Limfòcits T en perifèria. Subpoblacions $\alpha\beta$ i $\gamma\delta$, CD4+, CD8+ i dobles negatives. Propietats essencials: restricció pel MHC i tolerància a antígens propis. Ontogènia i maduració dels limfòcits T. Selecció tímica: selecció positiva i selecció negativa. 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 polyclonals. 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).

14. 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. Maduració de les cèl·lules dendrítiques. Característiques funcionals i marcadors. Les cèl·lules foliculars dendrítiques. Cèl·lules accesoris efectores. Els mastòcits. Cèl·lules NK, concepte de cèl·lules LAK. Endoteli, permeabilitat, activació.

15. Citocines i quimiocines

Història. Definició. Classificació. Propietats. Funció de les citocines. Citocines de la immunitat innata. Inflamació. Citocines de la immunitat específica. Dicotomia Th1/Th2. Inducció. Perfils de citocines. Paper de les citocines en la producció i maduració d'immunoglobulines. Citocines reguladores. Receptors de les citocines. El receptor de la IL-2. 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.

16. Molècules d'adhesió i molècules coestimuladores

Molècules d'adhesió. 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 accesoris. Funció. Família de les selectines: Definició. Estructura i funció. Membres de la família de les selectines. Homing: HEVs (*high endothelial venules*): definició i distribució. Adreïssines vasculars: especificitat de teixit. 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. Antígens CD (cluster of differentiation).

17. Anatomia funcional del sistema immunitari. Localització de la resposta immunitària

El sistema immunitari. Òrgans primaris i secundaris. Timus. Els ganglis limfàtics: zona paracortical, foliculs, 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. Recollida i concentració d'antigen. La circulació limfàtica i sanguínia. Circulació dels limfòcits T. Circulació dels limfòcits B. El sistema immunitari cutani. Concepte de "homing". Concepte de SRE (Sistema Retícle-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

18. La resposta immunitària. Resposta cel·lular

Vies de processament d'antigen. *Crosspresentació* i *crosspriming*. Presentació d'antigen. Reconeixement d'antigen per les cèl·lules T: requeriments, senyals accessoris. Segons senyals d'activació. Activació de limfocits 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 T efectores. Cèl·lules T helper: Th1 i Th2. Citocines com a molècules efectores. Altres cèl·lules efectores del SI: cèl·lules NK, macrófags, 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 de memòria. Manteniment de la memòria T.

19. Resposta humoral. Fase de reconeixement, activació, fase efectora Resposta humoral. Fase de reconeixement, activació, 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. Funció de les citocines sobre la formació d'anticossos. Memòria B. Manteniment de la memòria B.

20. Resposta immunitària en les mucoses

Barrera epitelial. Inducció i cronologia de la resposta: epiteli i plaques de Peyer. IgA secretora. Propietats. Limfòcits T en la mucosa intestinal. Activació. Funció de la flora comensal. Inducció de tolerància en les mucoses.

21. 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. Cèl·lules T reguladores. Citocines reguladores. L'enigma de les cèl·lules T supressores.

22. Regulació de la resposta immunitària: tolerància

Autoregulació com a propietat essencial del SI. Mecanismes de regulació: tolerància immunològica. Tolerància T: central i perifèrica. Delecció 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

23. Immunitat a bacteris i paràsits

Característiques generals de la immunitat a microorganismes. Immunitat a bacteris extracel·lulars. Resposta innata. Resposta específica. Immunopatologia. Mecanismes d'evasió. Bacteris intracel·lulars. Resposta immunitària innata. Resposta específica: resposta cel·lular. Mecanismes d'evasió. Immunopatologia. *Mycobacterium tuberculosis*. Immunitat a paràsits. Mecanismes efectors de la resposta immunitària innata i adaptativa. Immunopatologia. Mecanismes d'evasió dels paràsits. Malària.

24. Immunitat a virus

Localització dels patògens i nivell d'equilibri. 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

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

Estudis estructurals i de fenotip. Estudis de la funció cel·lular. 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. Avaluació de la resposta humoral. Complement. Inflamació.

26. Immunopatologia: Hipersensibilitat, Immunodeficiències, Autoimmunitat

Tipus de reaccions d'hipersensibilitat. *Tipus I*: Atopia. Propietats i nivells d'IgE. Proves clíniques d'al·lèrgia, base immunològica. Hiposensibilització. *Tipus II*. Reaccions transfusionals, malaltia hemolítica del nou nat. *Tipus III*. Models experimentals de lesions per complexos immunes. Reacció d'Arthus. Detecció d'immunocomplexos (IC). *Tipus IV*. Hipersensibilitat retardada. Formació de granulomes.

Autoimmunitat: Tolerància i autoimmunitat. L'espectre de les malalties autoimmunitàries. Malalties autoimmunitàries: sistèmiques, òrgan-específiques. Mecanismes d'autoimmunitat. Exemples. Tècniques experimentals: detecció d'autoanticossos.

Immunodeficiències. Immunodeficiències congènites o adquirides. Mecanismes causants d'immunodeficiències: infeccions, malnutrició, fàrmacs, toxines, radiació. Síndrome d'Immuno Deficiència Adquirida (SIDA).

AVALUACIÓ:

Examen: 50 preguntes tipus test amb un mínim de 5 preguntes de pràctiques

Les pràctiques són obligatòries.

Els repetidors no han de fer les pràctiques però tenen dret a fer-les. Qui no les vulgui fer ha de contactar la Dra Pilar Armengol (mpilar@ns.hugtip.scs.es) per a elaborar la llista definitiva. Els que no ho facin es trobaràn amb un "no presentat" a l'examen final.

BIBLIOGRAFIA

Bàsics:

L. Fainboim, J. Gefner. Introducció a la Immunología Humana. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2005

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.

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

DICCIONARI D'IMMUNOLOGIA (editat per TERMCAT). Editorial Masson, Barcelona 2005.

Altres llibres de referència:

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. Immunología. Hartcourt Brace, 5ª edició 2000

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

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

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

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, 5^o edició, 2003.

Secció d'Inmunología del llibre Medicina Interna de C. Rozman. 16^a Edición, 2005. Secció editada per la Dra. T. Gallart.

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

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