

Pla docent de l'assignatura Immunologia

FITXA

- Nom de l'assignatura: IMMUNOLOGIA
- Titulació: Grau en Medicina (UAB-UPF)
- Curs: 3
- Trimestre: 2
- Nombre de crèdits ECTS: 4
- Hores de dedicació de l'estudiant: 100
- Llengua o llengües de la docència: castellà i català
- Professorat: Miguel López-Botet Arbona (UPF), José Aramburu Beltrán (UPF), Cristina López Rodríguez (UPF), Maria Buxadé (UPF), Montserrat Torà (UAB).

PLA DOCENT

1. Identificació de l'activitat. La Immunologia és una assignatura obligatòria de 3er curs del grau de Medicina (UAB-UPF) amb 4 crèdits ECTS, que s'imparteix conjuntament pel grau de Biologia (UPF) en el segon trimestre del tercer curs.

2. Coordinació i professorat. Les activitats docents aniran a càrrec dels professors Miguel López-Botet Arbona (coordinador), José Aramburu Beltrán, Cristina López Rodríguez, Maria Buxadé, Montserrat Torà.

3. Competències a assolir.

Durant el procés docent de l'assignatura es pretén que els estudiants puguin assolir les competències demanades per les autoritats educatives, i previstes en els plans d'estudi de las titulacions corresponents, que en resum son les següents:

- Conèixer l'estructura i funció del sistema immunitari. Capacitat de descriure els principals components cel·lulars i moleculars que participen als diferents processos de la resposta immunitària en mamífers.
- Conèixer els principis generals que regeixen la interacció entre el sistema immunitari amb patògens, trasplantaments i tumors.
- Conèixer els principis bàsics de la fisiopatologia dels principals tipus de alteracions del sistema immunitari, així com de las corresponents aproximacions diagnòstiques i terapèutiques.
- Aprendre els fonaments de les diferents aplicacions analítiques de la reacció antígen-anticòs i l'ús de tècniques bàsiques del laboratori d'immunologia.

4. Objectius generals d'aprenentatge.

El projecte docent de l'assignatura pretén :

- Proporcionar als estudiants coneixements de la fisiologia del sistema immunitari i dels principals components cel·lulars i moleculars que intervenen a las respostes immunitària i inflamatòria.
- Permetre als alumnes la comprensió dels processos de defensa davant patògens microbians i paràsits, així com de resposta a trasplantaments i tumors.
- Proporcionar als estudiants elements de coneixement necessaris per la comprensió de la fisiopatologia de les immunodeficiències i de les malalties inflamatòries cròniques autoimmunes i al·lèrgiques.
- Instruir als estudiants sobre els principis de les principals aplicacions diagnòstiques, terapèutiques i preventives de la immunologia.

5. Objectius específics. Els objectius específics de cada tema es dispensaran al llarg del desenvolupament del programa durant el curs (mitjançant l'Aula Global). Aquests seran l'objecte d'avaluació del rendiment acadèmic dels estudiants.

6. Avaluació dels aprenentatges.

a) Mètodes d'avaluació. L'avaluació es farà mitjançant proves d'elecció múltiple (PEM), proves d'assaig, preguntes curtes i problemes pràctics a l'aula.

b) Tipus i nombre d'avaluacions. Contingència sobre la nota final

Durant el curs es farà una avaluació acreditativa parcial (en format PEM) dels continguts teòrics impartits fins al moment. A més hi haurà una avaluació continuada dels continguts de pràctiques i seminaris (preguntes curtes).

L'avaluació acreditativa final dels continguts teòrics inclourà preguntes sobre tots els temes de les classes magistrals i seminaris (en format PEM, prova d'assaig i preguntes curtes). També hi haurà una prova sobre els objectius previstos en les sessions de pràctiques en format de problemes pràctics a l'aula.

La contingència sobre la nota final serà la següent:

- A. acreditativa parcial (15%)
- A. continuada a les practiques i/o seminaris (10%)
- A. acreditativa final PEM (30%)
- A. acreditativa final assaig i preguntes curtes (30%)
- A. acreditativa final pràctic (15%)

Nota: En concepte d'avaluació continuada, la participació als seminaris suposarà la obtenció d'una puntuació addicional (màxim 0,6 punts), assignable exclusivament als estudiants que hagin obtingut un mínim de 1,4 punts en cadascuna de les dues avaluacions finals acreditatives de teoria (PEM, assaig/preguntes curtes).

c) Criteris de superació de l'assignatura i notes qualitatives.

Per superar l'assignatura, l'estudiant haurà d'obtenir una nota de 5 punts o superior. La qualificació de notable exigirà un mínim de 7 i la d'excel·lent de 9 punts.

d) Criteris sobre el procés de recuperació

Els estudiants que després del procés d'avaluació no hagin superat l'assignatura, tindran l'opció d'una prova de recuperació, en el mes de Juliol, de l'avaluació que es va fer al final del procés docent amb la contingència anunciada en l'apartat b.

En cap cas es podrà recuperar la resta de l'activitat avaluada durant el procés docent, i l'estudiant mantindrà la qualificació obtinguda durant el curs.

7. Continguts de l'assignatura.

Temari de classes magistrals

T. 1. Introducció: conceptes bàsics sobre el sistema immunitari. Conceptes generals. Immunitat humoral i cel·lular. Immunitat innata i adaptativa. Principals elements cel·lulars i moleculars del sistema immunitari. Receptors de reconeixement de patrons moleculars associats a patògens (PAMP). Receptors per antígens: distribució clonal. Òrgans i teixits del sistema immunitari.

T. 2. Introducció: conceptes bàsics sobre las respostes immunitària i inflamatòria. Fases de la resposta immunitària. Activació i memòria del sistema immunitari. Tolerància. Immunitat e inflamació. Mecanismes d'immunoevasió. Immunopatologia. Immunoteràpia. Metodologia d'estudi. Perspectiva històrica.

T. 3. Immunoglobulines: estructura i funció. Estructura de la molècula d'immunoglobulina (Ig). Isotips i subclasses d'Ig. Al·lotips i idiotips. Configuració del lloc d'interacció amb l'antigen. Propietats físico-químiques i biològiques de les Ig. Funcions efectores: neutralització, opsonització, activació del complement, citotoxicitat cel·lular dependent d'anticossos. Les Ig com a receptors d'antígens dels limfòcits B. Secreció d'Ig en les mucoses.

T. 4. Immunoglobulines: genètica. Localització cromosòmica i organització dels gens de les cadenes pesants (H) i lleugeres (L). Mecanismes de reordenament dels gens de les Ig. Exclusió al·lèlica. Generació de la diversitat d'Ig. Canvis en la síntesi dels isotips d'Ig. Hipermutació somàtica. Regulació de la transcripció dels gens d'Ig i de la seva expressió. Molècules de la superfamília de les Ig: conceptes generals.

T. 5. Antígens. Conceptes generals: antigen, immunogen, determinant antigènic (epítop), immunocomplexe. Antígens no proteics. Haptens. Bases físico-químiques de la interacció Ig-antigen. Reactivitat creuada. Interacció dels antígens amb les cèl·lules T i B. Processament i presentació d'antígens. Adjuvants. Activadors policlonals.

T. 6. El sistema de complement. Conceptes generals. Estructura i relació dels components. Vies d'activació: clàssica, alternativa i depenent de lectines. Elements reguladors. Estructura, distribució tissular i funcions dels receptors per a factors del C'. Funcions biològiques: citòlisi, opsonització, eliminació d'immunocomplexos. Paper en la inflamació i en la regulació de la

resposta immunitària. Interrelació amb altres sistemes enzimàtics plasmàtics.

T. 7. Aplicacions de les immunoglobulines en tècniques analítiques.

Mètodes de detecció de la reacció antígen-anticòs: principis generals. Tècniques basades en la precipitació d'immunocomplexes. Aglutinació. Fixació del complement. Immunoblot. Immunoprecipitació i cromatografia d'afinitat. Immunoselecció. Radioimmunoassaig i enzimimmunoassaig. Immunofluorescència i immunohistoquímica. Antisèrums i anticossos monoclonals (AcM). Tecnologia d'obtenció d'AcM. Els AcM com a reactius per a la identificació i caracterització de molècules leucocitàries (*clusters of differentiation* o CD).

T.8. El complex principal d'histocompatibilitat (*Major Histocompatibility Complex* o *MHC*): estructura i genètica.

Conceptes bàsics i terminologia. L'MHC humà: sistema HLA. Classificació dels components de l'MHC. Estructura de les molècules de l'MHC de classe I i II. Organització genòmica. Altres molècules de l'MHC. Distribució tissular i regulació de l'expressió de les molècules de classe I i II. Genètica del MHC: polimorfisme al·lèlic; haplotips i desequilibri de lligament. Participació del MHC en el rebuig d'empelts homòlegs (al·loempelts). Mètodes d'estudi del sistema HLA i aplicacions pràctiques. Associació HLA-malaltia.

T. 9. El complex principal d'histocompatibilitat (MHC): funcions.

Processament i presentació d'antígens. Presentació per part de les molècules de l'MHC de classe II d'antígens endocitats/fagocitats. Presentació per part de les molècules de l'MHC de classe I d'antígens citosòlics. Presentació creuada. Presentació d'antígens no proteics.

T. 10. Elements cel·lulars i moleculars de la resposta immunitària innata (I).

Cèl·lules fagocítiques: polimorfonuclears i macròfags. Principals propietats fenotípiques i funcionals. Mecanisme i fases de la fagocitosis. Quimiotaxis. Participació de les Ig i de factors del C': receptors de superfície implicats. Altres receptors de superfície en cèl·lules mielomonocítiques. Cèl·lules dendrítiques: tipus, i funcions.

T. 11. Elements cel·lulars i moleculars de la resposta immunitària innata (II).

Receptors de reconeixement de patrons moleculars associats a patògens (PAMP). Els TLR (Toll-like receptors) com a paradigma. Altres receptors per a PAMPs. Mecanismes de transducció de senyals. Interrelació de les respostes innata i adaptativa.

T. 12. Cèl·lules citotòxiques naturals (NK).

Les cèl·lules NK (*natural killer*): característiques fenotípiques i funcionals. Paper fisiològic. Regulació de l'activitat de les cèl·lules NK per interacció amb molècules de MHC de classe I: receptors implicats. Altres receptors NK. Transmissió de senyals inhibidors i activadors per part dels receptors NK. Receptors leucocitaris amb funció inhibidora.

T. 13. Limfòcits T (I). Estructura bioquímica dels receptors per a antigen (TcR). Genètica molecular dels receptors per a antigen. Organització estructural, localització cromosòmica i mecanismes de recombinació somàtica (reordenament gènic). Mecanismes de generació de la diversitat de TcR. Acoblament del complex TcR.

T. 14. Limfòcits T (II). Restricció del reconeixement antigènic per part de l'MHC. Resposta a al·loantígens. Superantígens i antígens no proteics. Mecanismes d'activació dels limfòcits T. Subpoblacions de limfòcits T i la seva especialització funcional. Marcadors. Diferenciació de les cèl·lules T: estadis maduratiu. Selecció positiva i negativa del repertori de TcR. Cèl·lules T "memòria".

T. 15. Limfòcits B. Característiques citològiques i marcadors de cèl·lules B. La Ig com a integrant del receptor per a antigen dels limfòcits B (BcR). Acoblament del complex BcR. Subpoblacions de cèl·lules B. Activació de les cèl·lules B. Respostes independents i dependents de limfòcits T. Regulació de la proliferació i la secreció d'Ig. Diferenciació de les cèl·lules B: estadis maduratiu. Selecció del repertori de BcR.

T. 16. Mecanismes d'activació dels limfòcits. Rutes metabòliques implicades en la transducció de senyals per part dels receptors per antigen (TcR i BcR) i de les molècules accessòries. Activació de factors reguladors de la transcripció. Regulació de la proliferació (expansió clonal) dels limfòcits. Dianes per fàrmacs immunosupressors.

T. 17. Mecanismes efectors de la resposta immunitària: citotoxicitat cel·lular i citocines (I). Tipus de cèl·lules citotòxiques. Fases del procés. Característiques dels granulosomes. Elements moleculars implicats: perforina i granzims. L'apoptosi com a mecanisme citotòxic. Propietats generals de les citocines. Citocines implicades en la immunitat natural i en la resposta inflammatòria. Quimiocines.

T. 18. Mecanismes efectors de la resposta immunitària: citotoxicitat cel·lular i citocines (II). Citocines implicades en la regulació de la resposta immunitària específica. Citocines reguladores de l'hematopoiesi. Característiques moleculars, receptors i mecanismes de senyalització. Principals efectes biològics. Noves teràpies amb citocines i antagonistes.

T. 19. Trànsit leucocitari durant les respostes immunitària e inflammatòria. Organització funcional dels òrgans i teixits del sistema immunitari. Interacció dels leucòcits amb l'endoteli y la matriu extracel·lular. Regulació de la migració transendotelial: adhesió y quimiotaxi. Molècules implicades (selectines, integrines, citocines, quimiocines...). Paper en la formació dels infiltrats inflamatoris i en la localització dels limfòcits als teixits.

T. 20. Regulació de la resposta immunitària. Mecanismes de tolerància central y perifèrica. Anergia i eliminació clonal. Apoptosi. Bases de la memòria del sistema immunitari. Limfòcits T reguladors. Citocines.

T. 21. La resposta immunitària a patògens microbians i paràsits. Paradigmes de la relació hoste-patògen. Patògens extra e intracel·lulars. Infeccions oportunistes. Infecció aguda i crònica. Infeccions persistents: latència. Mecanismes d'immunoevasió.

T. 22. Vacunació. Antecedents històrics. Principis generals de la vacunació. Tipus de vacunes. Impacte en la patologia infecciosa. Estratègies i limitacions en el disseny de noves vacunes.

T. 23. Immunodeficiències (I). Classificació de les immunodeficiències. Criteris diagnòstics i principis terapèutics. Paradigmes dels diferents tipus d'immunodeficiències primàries.

T. 24. Immunodeficiències (II). Paradigmes dels diferents tipus d'immunodeficiències primàries (cont.). Malalties autoinflamatòries monogèniques.

T. 25. Mecanismes bàsics en immunopatologia: les reaccions de hipersensibilitat (I). Classificació de Gell i Coombs. Hipersensibilitat immediata. Elements cel·lulars i principals mediadors moleculars participants. Efectes biològics. Paper fisiològic en la defensa davant de patògens. Expressió clínica de la hipersensibilitat immediata. Conceptes d'anafilaxi, d'al·lèrgia i d'atòpia.

T. 26. Mecanismes bàsics en immunopatologia: les reaccions de hipersensibilitat (II). Reaccions mitjançades per Igs i per immunocomplexes. Reaccions secundàries a l'acció agonista o antagonista d'anticossos específics per a receptors de superfície. Hipersensibilitat mitjançada per cèl·lules T.

Seminaris

S'organitzaran quatre seminaris (2 hores, 30 alumnes per grup) amb continguts complementaris als de les classes magistrals, que seran igualment objecte d'avaluació final. En cada cas es distribuirà amb antelació material adient per la preparació del seminari (articles, revisions, guió...). A la primera part el professor centrarà el tema, i posteriorment es debatran els punts més rellevants seguint el guió establert.

S. 1. La resposta immunitària en els trasplantaments. Immunologia dels trasplantaments d'òrgans sòlids. El trasplantament renal com a paradigma. Mecanismes i tipus de rebuig. Importància dels antígens d'histocompatibilitat. Control terapèutic i profilaxi de les complicacions del trasplantament. El trasplantament de progenitors hematopoietics. Varietats. Mecanismes de rebuig. Fisiopatologia de la reacció de l'empelt contra l'hoste.

S. 2. Autoimmunitat. Conceptes bàsics. Mecanismes desencadenants d'autoimmunitat. Hipòtesis i models experimentals. Genètica i autoimmunitat.

Altres factors etiològics. Mecanismes de lesió en patologia autoimmune. Principis diagnòstics i terapèutics.

S. 3. Resposta immunitària, inflamació i càncer. Immunoteràpia antitumoral. Evolució històrica. Models experimentals. Tipus d'antígens tumorals. Aplicació com a marcadors. Resposta a tumors. Mecanismes d'immunoevasió tumoral. Disfunció immunitària i càncer: immunosupressió i síndromes paraneoplàsics autoimmunes. Inflamació i càncer. Immunoteràpia antitumoral: anticossos monoclonals, teràpia cel·lular i vacunació. Resultats clínics. Limitacions.

S. 4. Noves teràpies biològiques amb immunoglobulines i derivats. Generació d'anticossos monoclonals i altres derivats de Igs per us terapèutic. Mecanismes d'acció. Aplicacions en el tractament de malalties inflamatòries i càncer. Resultats clínics: limitacions i efectes secundaris.

Temari pràctic

El programa es desenvoluparà en cinc sessions consecutives (3 hores, 15 alumnes per grup) amb els següents continguts:

- P. 1. Aglutinació i fixació de complement
- P. 2. Enzimoimmunoassaig (EIA)
- P. 3. Tècniques de separació de leucòcits.
- P. 4. Anàlisi de marcadors limfocitaris per immunofluorescència amb anticossos monoclonals (AcM).
- P. 5. Aplicacions de la citometria de flux per a l'anàlisi de subpoblacions leucocitàries. Anàlisi i interpretació de dades.

8. Metodologia docent.

Classes magistrals S'impartiran conjuntament als estudiants dels graus de Medicina i Biologia, proporcionant amb antelació els materials (presentacions).

Seminaris S'organitzaran quatre seminaris (2 hores, 30 alumnes per grup) amb continguts complementaris als de les classes magistrals, que seran igualment objecte d'avaluació. En cada cas es distribuirà amb antelació material adient per la preparació del seminari (presentacions, articles i guió). El professor centrarà conceptualment el tema, i posteriorment es debateran els punts més rellevants seguint el guió establert. El màxim aprofitament dels seminaris requerirà de coneixements bàsics previs per

part de l'estudiant i doncs la programació es concentrarà al final del trimestre.

Programa pràctic El programa està dissenyat perquè l'estudiant executi personalment al laboratori algunes de les tècniques bàsiques de la immunologia, s'iniciï en la interpretació crítica dels resultats i estableixi les bases per a la resolució de problemes. Es desenvoluparà en cinc sessions consecutives (3 hores, 15 alumnes per grup).

9. Programació d'activitats. S'informarà oportunament als estudiants.

10. Bibliografia recomanada bàsica. Disponible a la biblioteca

- Cellular and molecular immunology / Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai Philadelphia : Saunders Elsevier, cop. 2007 6th ed.
- Immunology / Thomas J. Kindt, Richard A. Goldsby, Barbara A. Osborne New York : W.H. Freeman, cop. 2007 6th ed.

Traduccions al castellà

- Inmunología celular y molecular / Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai Barcelona: Elsevier, cop. 2008 6ª ed.
- Inmunología de Kuby / Thomas J. Kindt, Richard A. Goldsby, Barbara A. Osborne México : McGraw-Hill, cop. 2007