

ASSIGNATURA:	Disseny i producció de vacunes
CRÈDITS :	4
COORDINADORS L'ASSIGNATURA:	DE Microbiologia (B): Dra. Rosa M ^a Pintó Dra. Susana Merino Immunologia (B):Dr. Jordi Lloberas

1 OBJECTIUS I JUSTIFICACIÓ DE L'ASSIGNATURA

1.1 Justificació de l'assignatura

El ésser humà està exposat a tot un conjunt d'agents infecciosos amb els quals conviu. En determinades ocasions aquests agents poden envair l'organisme i ésser l'origen de infeccions que poden posar en perill la vida dels individus. Durant tota la seva història, la humanitat ha patit plagues que han minvat la seva població. És per això, que all llarg de les darreres centúries, i sobretot durant l'última, s'han anat desenvolupant vacunes molt eficaces contra diferents agents causants de diverses malalties, com és el cas de la verola, on fins i tot l'administració de la vacuna ha permès la seva eradicació. Per tant el disseny de vacunes és un element essencial dins del programa de Biotecnologia.

Les investigacions en els últims vint anys han posat de manifest una gran nombre de molècules immunomoduladores, que juguen un paper essencial en les respostes immunitàries i en les malalties, que just ara comencen a ésser utilitzades com eines terapèutiques.

1.2 Objectius :

Objectius generals i competències que l' alumne haurà d' haver assolit al finalitzar l'assignatura.

Amb aquesta assignatura l'alumne ha de conèixer i assimilar què és la resposta immunitària, els mecanismes moleculars implicats en aquest procés i les bases biològiques dels mecanismes per a la seva modulació. És a dir, haurà d'entendre com es regula la defensa contra les infeccions i com podem desenvolupar instruments terapèutics que modulin la resposta immunitària.

En un primer objectiu, els estudiants hauran d'entendre les bases de la resposta immunitària, front a bacteris, virus i paràsits. Un cop assolit el primer objectiu estaran en situació d'estudiar les estratègies de disseny i producció de vacunes, tant contra bacteris, com contra virus i paràsits. Això implica ,alhora, conèixer els principals problemes en la obtenció de vacunes altament eficients i d'ampli espectre. Finalment, s'estudiaran els immunomoduladors, entre els que s'inclouen la producció d'anticossos, producció i utilització de citocines i d'altres immunomoduladors, i en acabar les aplicacions terapèutiques.

Un cop finalitzat el curs l'alumne haurà de presentar una petita memòria per escrit (d'unes 10 pàgines) i fer-ne una defensa en públic d'uns 15 minuts (davant la classe i el professorat) sobre els aspectes de les noves tecnologies aplicades al camp dels immunomoduladors i de les vacunes. Aquest treball es farà sota la tutoria del professorat de l'assignatura.

Finalment, els estudiants hauran de ser capaços de preparar arguments i participar en una taula rodona, que serà moderada pel professorat, amb el següent tema genèric: Immunotecnologia avantatges i perills.

2 CONTINGUTS, TEMARI I PROFESSORS PARTICIPANTS

2.1 Continguts

- 1) Bases de la resposta immunològica
- 2) Disseny i producció de vacunes
- 3) Immunomoduladors: producció i ús

2.2 Temari

Tema 1- Bases de la resposta immunològica. **(Immunologia 2 h)**. Funció del sistema immunitari. Immunitat natural i adquirida. Tipus d'immunitat específica. Medi intern, epitelis i mucoses. Fases de la resposta immunitària. Esquema general de la resposta immunitària. Concepte de vacunació. Immunitat de mucoses. Immunització passiva i activa. Característiques i localització de les cèl·lules presentadores de antígen (APC). El Complex Principal d'Histocompatibilitat i la immunogenicitat. Direccionament de la resposta immunitària per les APC

Tema 2.- Resposta immunològica front a bacteris. **(Immunologia 1 h)**. Immunitat innata davant bacteries extracel·lulars. Respostes immunitàries adaptatives davant bacteries extracel·lulars. Mecanismes d'evasió immunitaris en front de bacteries extracel·lulars. Immunitat innata davant bacteries intracel·lulars. Respostes immunitàries en front de bacteries intracel·lulars. Mecanismes d'evasió en front de bacteries intracel·lulars.

Tema 3.- Resposta immunològica front a virus. **(Immunologia 1 h)**. Immunitat innata en front de virus. Respostes immunitàries adaptatives davant de virus. Evasió dels mecanismes immunitaris pels virus. Immunitat en front dels fongs.

Tema 4.- Resposta immunològica front a paràsits. **(Immunologia 1 h)**. Immunitat innata en front de paràsits. Respostes immunitàries adaptatives davant de paràsits. Evasió dels mecanismes immunitaris pels paràsits.

Tema 5.- Estratègies de disseny de vacunes. **(Immunologia 2 h)**. Vacunes clàssiques: vacunes vives-atenuades i vacunes inactivades. Paper de la biologia molecular en el desenvolupament de les vacunes. Caracterització d'antígens vacunals: epitops de limfòcits B i epitops de limfòcits T. Identificació i clonatge de gens codificants d'antígens. Vacunes de subunitats. Vacunes per organismes recombinants. Vacunes de DNA. Vacunes basades en cèl·lules. Vacunes clàssiques, per subunitats, recombinants, basades en DNA. Vacunes basades en cèl·lules dendrítiques. Vacunació sistèmica. Indicacions clíniques.

Tema 6.- Sistemes de presentació, administració de vacunes i adjuvants. Immunomoduladors **(Immunologia 2 h)**. Criteris en la selecció del sistema de presentació d'antígen i immunomoduladors en el disseny de vacunes. Paràmetres essencials dels mecanismes efectors induïts per les vacunes. Mecanismes immunitaris bàsics modulats pels sistemes d'alliberament d'antígen i els immunomoduladors. Efectes dels sistemes d'alliberament d'antígen. Vies d'administració. Efectes del particulat en les respostes vacunals.

Tema 7.- Adjuvants i vacunes atípiques **(Immunologia 1 h)**. Efectes dels immunomoduladors incorporats als sistemes d'alliberament d'antígen. Efectes de les formulacions de vacunes que combinen sistemes d'alliberament d'antígen i substàncies immunomoduladores. Disseny de vacunes en poblacions amb immunocompetència variable: vacunes a la infància, vacunes a la vellesa, vacunes en individus immunodeprimits. Farmacopea europea en el desenvolupament de vacunes. Disseny de vacunes contra el VIH. Vacunes antifertilitat. Vacunes contra el càncer.

Tema 8.- Vacunes contra bacteries I. **(Microbiologia 4 h)**. Vacuna contra el còlera (*Vibrio cholerae*): de la vacuna inactivada injectada a les noves vacunes atenuades orals. Vacuna contra la tos ferina (*Bordetella pertussis*): la vacuna tradicional de cèl·lules senceres inactivades en front de les noves vacunes acel·lulars basades en diferents combinacions antigèniques. Vacuna contra la pesta bubònica (*Yersinia pestis*): nous desenvolupaments davant potencials brots per bioterrorisme. Vacuna atenuada de la tuberculosi (*Mycobacterium tuberculosis*). Vacuna de l'antrax (*Bacillus anthracis*): atenuada i noves aproximacions acel·lulars.

Tema 9.- Vacunes contra bacteries II. Vacunes de polisacàrids. Avaluació del cost i l'efectivitat de les vacunes de polisacàrids. Eficàcia de les vacunes conjugades en la millora de les vacunes de polisacàrids capsulars. Vacuna contra *Haemophilus influenzae*. Vacunes pneumococals: *Streptococcus pneumoniae*. Vacunes contra meningococs: *Neisseria meningitidis*, grups A, B, C, Y i W135. Vacuna contra la febre tifoide (*Salmonella typhi*): de les vacunes inactivades a les acel·lulars basades en el polisacàrid Vi.

Tema 10.- Vacunes contra bacteries III. Els toxoides bacterians. L'ús dels toxoides en vacunes combinades i conjugades. Vacuna contra la difteria (*Corynebacterium diphtheriae*). Vacuna contra el tètanus (*Clostridium tetani*). Toxoides pentavalents pel botulisme (*Clostridium botulinum*).

Tema 11.- Vacunes víriques I. (**Microbiologia 3h**). Vacunes atenuades. Concepte i obtenció de mutants atenuats. Vacuna de la verola. Vacuna de la poliomièlitis de Sabin. Vacuna del xarampió. Vacuna de les galteres. Vacuna de la rubèola. Vacuna de la febre groga. Vacunes de la grip.

Tema 12.- Vacunes víriques II. Vacunes inactivades clàssiques. Vacuna de la poliomièlitis de Salk. Vacunes de la grip. Vacuna de la ràbia.

Tema 13.- Vacunes víriques III. Vacunes víriques inactivades recombinants. Concepte d'epítot discontinu i partícules virus-like (VLP). VLPs a *Saccharomyces*: vacuna de l'hepatitis B. VLPs a cèl·lules d'insecte mitjançant l'ús dels baculovirus recombinants: vacuna per rotavirus. Vectors atenuats vírics per a l'expressió de proteïnes víriques: vacuna de la ràbia animal a virus vaccinia.

Tema 14.- Problemàtica per a la obtenció de vacunes víriques d'ampli espectre. Variabilitat vírica i espectre de mutants: mutacions puntuals, recombinació i reassociació de fragments. Vacunes de la SIDA. Vacunes de la grip. Vacunes per rotavirus.

Tema 15.- Vacunes antiparasitàries. (**Microbiologia 2 h**). Complexitat biològica i estructural dels organismes paràsits: la seva repercussió en el desenvolupament i eficàcia de les vacunes. Alguns objectius pel desenvolupament de vacunes parasitàries: paludisme, leishmaniosis, esquistosomosis, idatidosis.

Tema 16. Obtenció d'anticossos. (**Immunologia 1 h**). Anticossos policlonals i monoespecífics. Fragments. Anticossos monoclonals. Cultius de cèl·lules en suspensió i immobilitzades. Cultius tridimensionals.

Tema 17.- Estratègies de síntesi d'anticossos (**Genètica 2 h**). Enginyeria d'anticossos: Manipulació dels anticossos: Domini variable i domini constant. Construcció i ús dels repertoris dels gens dels anticossos, maduració de l'afinitat. Humanització dels anticossos monoclonals: mesura de l'afinitat. Manipulació del domini immunoglobulina: Formes dimèriques i multimèriques. Genoteques combinatorials en fags i síntesi de fragments variables per PCR. Construccions per a la síntesi d' anticossos modulars.

Tema 18. Aplicacions dels anticossos en teràpia i diagnòstic (**Genètica 2h**). Immunotoxines, trasplantaments, portadors de drogues. Aplicacions en oncologia i inflamació crònica. Immunodiagnòstic i immunoassaigs. Aplicacions dels anticossos a nivell químic-farmacèutic a nivell industrial. Anticossos immobilitzats amb activitat enzimàtica: abzymes.

Tema 19.- Producció i utilització de citocines i d'altres immunomoduladors (**Immunologia 5 h**). Citocines, químiocines i factors de creixement i diferenciació: Citocines com eines terapèutiques: Inflamació, autoimmunitat, trasplantaments. Producció de citocines de forma recombinant. Control de l'activitat de les citocines. Disseny d'antagonistes i agonistes.

Tema 20.- Aplicacions terapèutiques dels immunomoduladors (**Immunologia 1 h**). Receptors solubles. Diferenciació de cèl·lules mare. Trasplantaments i xenotrasplantaments. Citocines en teràpia gènica. Immunodeficiències i autoimmunitat. Obtenció de teixits diferenciats. Vacunes contra al·lèrgies, Vacunes en la prevenció de la autoimmunitat, Vacunes contra el càncer, Vacunes per a la regulació de la Fertilitat.

3 Tutoria del treball/Sessió de presentacions orals dels alumnes/taula rodona

Immunologia: Dr. Antonio Celada, Dr. Jorge Lloberas, Dr. Enric Espel, Dra Concepció Soler

Genètica: Dra. Roser Gonzalez, Dra. Silvia Atrián

Microbiologia: Dra. Rosa M. Pintó, Dr. Anicet Blanch

4 AVALUACIÓ

4.1 Criteris d'avaluació

4.2 Procediments de l'avaluació

Per a l'avaluació es tindrà en compte:

- 1- Prova escrita just al final de les classes teòriques inicials: 6 punts
- 2- La memòria escrita: 2 punts
- 3- La presentació oral: 1 punt
- 4- La taula rodona: 1punt

5 RECURSOS D'APRENTATGE I MÈTODES D' ENSENYAMENT

5.1 Ensenyament presencial

5.1.1 Classes teòriques

Es faran 30 hores de classes teòriques. Amb aquestes classes es pretén assolir el primer objectiu. Es plantejarà als alumnes treballar de forma activa i continuada. Això vol dir que els alumnes hauran de treballar abans de la classe presencial perquè així aquesta sigui més participativa. Aquesta feina prèvia consistirà en lectures de treballs, revisions o capítols de llibre i en intentar resoldre preguntes o qüestions per després discutir-les a classe. Per cada hora de classe presencial aquesta tasca pot representar una hora i mitja de feina no presencial. Aquest treball continuat els ha de permetre superar una prova escrita just en acabar les classes teòriques. El temps per fer aquesta prova serà de dues hores.

5.1.2 Ensenyament pràctic

En aquest apartat hi posem la feina presencial relacionada amb el treball que els estudiants hauran de fer en grup i que s'ha detallat abans.

- Sessió de les presentacions orals dels treballs realitzats. Es reunirà tot el grup amb la resta d'alumnes de la classe i la sessió durarà a l'entorn d'una hora (suposant entre 6-9 grups de treball, és a dir, uns 18-27 alumnes). El temps real de la sessió dependrà del número total d'estudiants.

- Taula rodona, 1 hora

Per tant, tot el temps presencial pels alumnes (classes de teoria, discussions de tutoria pel treball, presentació oral i taula rodona) serà d'unes 42 hores.

5.2 Treball no presencial

5.2.1 Tasques a desenvolupar

Buscar i llegir la bibliografia pel treball
Organitzar el treball
Escriure la memòria
Preparar la presentació oral
Preparar la taula rodona

Total 13 hores

5.2.2 Estudi de l'alumne

Com s'ha esmentat a l'apartat 5.1.1, per cada hora de classe presencial la feina prèvia pot representar una hora i mitja treball no presencial. Per tant, el treball no presencial relacionat amb les classe teòriques pot representar unes 45 hores.

Per tant, tot el treball no presencial serà d'unes 58 hores

En resum, el treball total de l'alumne és d'unes 100 hores (42 presencials/ 58 no presencials)

Pel professorat, el treball presencial és d'un mínim d'unes 50 hores (assumint que hi haurà 6-9 grups de tres estudiants/grup, i que per cada grup hi haurà una dedicació mitjana de 1 hores /sessió de discussió pel treball). A part, hi ha el "treball no presencial" com ara, organitzar i preparar l'assignatura, correcció de treballs i prova escrita, sessions de dubtes o consultes relacionades amb l'assignatura.

6 BIBLIOGRAFIA

INMUNOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR (4ª ED.), Lichtman, A. H., Pober, J. S., Abbas, A. K. Editorial: INTERAMERICANA MCGRAW HILL 2002

IMMUNOLOGY (FIFTH EDITION), R. A Goldsby, T J Kindt, Barbara A. Osborne, Janis Kuby, Editorial W. H. FREEMAN 2003.

INMUNOBIOLOGIA: EL SISTEMA INMUNITARIO EN CONDICIONES DE SALUD Y ENFERMEDAD (Sexta EDICION), Janeway C. A., Travers P., Walport M., Capra J. D., Editorial MASSON-SALVAT 2005

NOVEL VACCINATION STRATEGIES Stefan H. E. Kaufmann (Editor), John Wiley, 2004

THE VACCINE BOOK Barry R. Bloom, Paul-Henri Lambert, Elsevier, 2005

VACCINE PROTOCOLS, A. Robinson, M.J. Hudson, M.P. Cranage, Humana Press, 2003

VACCINES, P. Perlmann, H. Wigzell, Springer, 1999

VACCINES FOR THE 21st CENTURY, A TOOL FOR DECISIONMAKING, K. R. Stratton, J.S. Durch, R.S. Lawrence, Nacional Academy Press, 2000

FIELDS VIROLOGY. 4th edition 2001. D. M. Knipe and P. M. Howley (eds.). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.

PRINCIPLES OF VIROLOGY. 2nd edition 2004. S. J. Flint, L. W. Enquist, V. R. Racaniello and A. M. Skalka (eds). ASM Press. Washington D.C.

RECURSOS A LA WEB

<http://www.sabin.org/vaccine.htm>

<http://www.ivi.int/vaccines/vaccines.htm>

http://www.niaid.nih.gov/factsheets/evolution_vaccines.htm

<http://microvet.arizona.edu/Courses/MIC419/Tutorials/vaccines.html>

http://www.brown.edu/Courses/Bio_160/Projects1999/vaccineoverview/vaccineoverviewbody.html

<http://virology-online.com/general/vaccines.htm>

<http://www-micro.msb.le.ac.uk/3035/Antivirals.html>

<http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch052.htm>

<http://www.microbiology.wustl.edu/dept/fac/huang/ccas/intro.html>

Es posaran els PDF d'articles i revisions per els diferents punts del temari.

7 TUTORIES

El treball en les tutories ha quedat explicat abans. S'ha de dir que a part de les tutories que es faran per la discussió del treball que han de fer els alumnes, aquests poden demanar als professors hores de consulta per dubtes o problemes que tinguin relació amb l'assignatura.