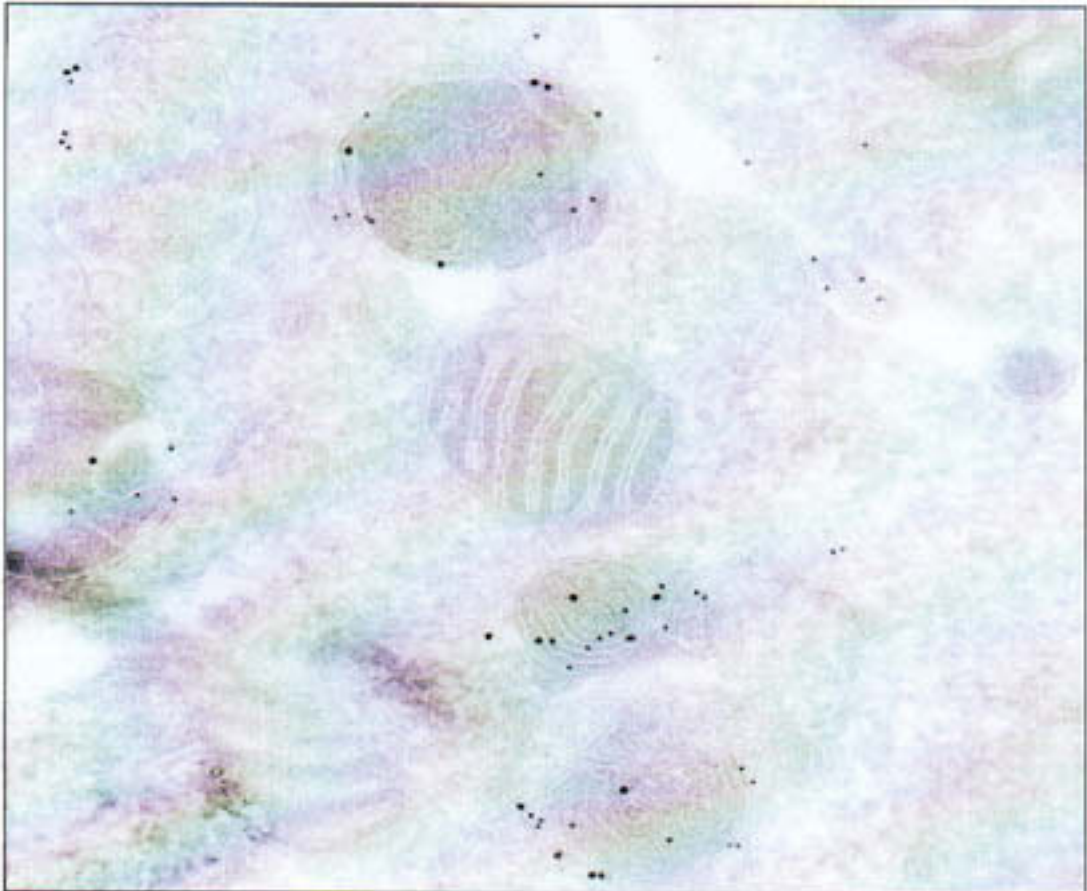


**PRESENTACIÓ D'AUTOANTÍGENS PER MHC II
EN CÈL.LULES ENDOCRINES:
ANÀLISI DEL REPERTORI DE PÈPTIDS ASSOCIAT A DR4
I DE LA INFLUÈNCIA DE LES CHAPERONES II I HLA-DM**



Aura Muntasell i Castellví
2002

Dolores Jaraquemada Pérez de Guzmán, Catedrática d'Immunologia de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Certifica: que la tesi titulada "Presentació d'autoantigens per MHC II en còl·lules endocrines: anàlisi del repertori de pèptids associats a HLA-DR4 i de la influència de les chaperones II i HLA-DM" ha estat realitzada per Aura Muntaseil Castellvi sota la seva direcció i considera que és apta per a ser presentada i optar al grau de Doctor en Ciències Biològiques per la Universitat Autònoma de Barcelona.

I per tal que en quedi constància signa la present certificació a Bellaterra, el 10 de juny de 2002



Dra. D. Jaraquemada Pérez de Guzmán

**PRESENTACIÓ D'AUTOANTIGENS PER MHC II
EN CÈL.LULES ENDOCRINES:
ANÀLISI DEL REPERTORI DE PÈPTIDS ASSOCIATS A DR4
I DE LA INFLUÈNCIA DE LES CHAPERONES II I HLA-DM**

Memòria de la tesi presentada per obtenir el grau de Doctor en
Ciències Biològiques per la Universitat Autònoma de Barcelona
Bellaterra, Juny 2002

Aura Muntasell i Castellví

ÍNDIX GENERAL	i
ÍNDIX DE FIGURES	vi
ÍNDIX DE TAULES	ix
ABREVIATURES	xi

INTRODUCCIÓ

1. EL COMPLEX PRINCIPAL D'HISTOCOMPATIBILITAT (MHC)	1
1.1. ORGANITZACIÓ GENÒMICA DEL MHC.....	1
1.2. LES MOLÈCULES DEL MHC COM A MOLÈCULES PRESENTADORES DE PÈPTIDS.....	2
1.2.1. Les MHC I uneixen pèptids en el reticle endoplasmàtic.....	5
1.2.2. Les MHC II uneixen pèptids en la via endocítica.....	6
1.2.2.1. La cadena invariant: una chaperona específica de les MHC II.....	7
1.2.2.2. Generant MHC II "receptives" per a la unió a antigen.....	8
1.2.2.3. Generació de lligands peptídics per a les MHC de classe II.....	11
1.2.2.4. Un rol especial per la captació d'antigen mitjançant receptors específics Cèl.lules presentadores d'antigen professionals.....	13
1.3. MOLÈCULES EDITORES DEL REPERTORI PEPTÍDIC: HLA-DM I TAPASINA.....	13
1.3.1. El modulador de l'activitat d'HLA-DM: HLA-DO/ H2-O.....	16
1.4. INFLUÈNCIA DEL POLIMORFISME EN LA BIOSÍNTESI DE LES MHC.....	17
1.5. RECOXEIXEMENT DEL COMPLEX MHC-PÈPTID PER LA CÈL.LULA T.....	18
1.6. ACTIVACIÓ DE LA CÈL.LULA T.....	18
2. AUTOIMMUNITAT	19
2.1. AUTOIMMUNITAT ENDOCRINA.....	21
2.1.1. Diabetis mellitus de tipus 1: DM1.....	21
2.1.2. Autoimmunitat Tiroidal: AITDs.....	22
2.1.2.1. Tiroiditis de Hashimoto (HT).....	23
2.1.2.2. Graves-Basedow (GD).....	23
2.1.3. Malaltia d'Addison.....	24
2.2. CARACTERÍSTIQUES DE LES MHC II QUE CONFEREIXEN SUSCEPTIBILITAT A L'AUTOIMMUNITAT ENDOCRINA.....	25
2.3. PAPER DE LES CÈL.LULES EPITELIALS ENDOCRINES EN LES MALALTIES AUTOIMMUNITÀRIES.....	26
2.3.1. L'alteració i la mort de la cèl.lula endocrina, inici i final de la resposta autoimmunitària.....	26
2.3.2. La cèl.lula endocrina com a cèl.lula presentadora d'antigen. Estudis fenotípics.....	29
2.3.3. La cèl.lula endocrina com a cèl.lula presentadora d'antigen. Estudis funcionals.....	31
HIPÒTESIS DE TREBALL, MODEL EXPERIMENTAL I OBJECTIUS	33

MATERIAL I MÈTODES.....	37
1. LÍNIES CEL·LULARS.....	37
2. ANTICOSSOS.....	38
3. CARACTERITZACIÓ DE LES LÍNIES USADES.....	38
3.1. TINCIÓ PER CITOMETRIA DE FLUX DE CÈL·LULES EN SUSPENSÍO.....	38
3.1.1. Tinció de superfície per immunofluorescència indirecta.....	39
3.1.2. Tinció de citoplasma per immunofluorescència indirecta.....	39
3.1.3. Dilució dels anticossos.....	39
3.2. TRANSFERÈNCIA DE NORTHERN ("NORTHERN BLOT").....	39
3.2.1. Extracció de RNA total.....	40
3.2.2. Electroforesi i transferència.....	40
3.2.3. Hibridació amb sondes específiques.....	40
3.3. RT-PCR I HIBRIDACIÓ AMB OLIGOSONDES ESPECÍFIQUES D'HLA-DO.....	41
3.3.1. Extracció de RNA total i Retrotranscripció.....	41
3.3.2. PCR (Reacció en cadena de la polimerasa).....	41
3.3.3. Electroforesi i hibridació amb oligosonda específica.....	42
4. MICROSCÒPIA DE FLUORESCÈNCIA.....	43
4.1. TINCIÓ AMB ANTICOSSOS ESPECÍFICS A PARTIR DE CÈL·LULES EN CULTIU.....	43
4.2. MARCATGE D'ORGANELES AMB SONDES ESPECÍFIQUES.....	43
5. IMMUNOPRECIPITACIÓ DE DR I DIGESTIÓ AMB ENDOGLICOSIDASA H.....	44
5.1. MARCATGE METABÒLIC AMB S ³⁵	44
5.2. IMMUNOPRECIPITACIÓ DE DR I DIGESTIÓ AMB ENDO H.....	44
5.3. ELECTROFORESI EN GEL D'ACRILAMIDA.....	45
6. MICROSCOPI ELECTRÒNIC DE TRANSMISSIÓ.....	45
6.1. INTERNALITZACIÓ D'ALBÚMINA SÈRICA BOVINA ACOPLADA A OR.....	45
6.2. FIXACIÓ QUÍMICA DE LES CÈL·LULES.....	46
6.3. PROCESSAMENT DE LES CÈL·LULES PER A LA CRIOMICROSCÒPIA.....	46
6.4. IMMUNOMARCATGE DE LES CRIOSECCIONS.....	46
6.5. QUANTIFICACIÓ DELS IMMUNOMARCATGES.....	47
7. ELUCIÓ DELS LLIGANDS NATURALS ASSOCIATS A DRB1*0401.....	48
7.1. REDIFERENCIACIÓ DE LES CÈL·LULES PER TUMORACIÓ EN RATOLINS.....	48
7.2. CULTIU EN BULK DE LES CÈL·LULES.....	49
7.2.1. Cèl.lules epitelials adherents.....	49
7.2.2. Cèl.lules de creixement en suspensió: LCLs.....	49
7.3. CONSTRUCCIÓ DE LES COLUMNES PER A LA CROMATOGRAFIA D'AFINITAT.....	50
7.3.1. Creixement de l'hibridoma HB55 i producció de l'Ac monoclonal L243.....	50
7.3.2. Processament i purificació de l'Ac monoclonal L243.....	50
7.3.3. Acoplament covalent de L243 a boles de sefarosa activades.....	51
7.3.4. Aïllament dels complexos DR -pèptid.....	51

8. SEPARACIÓ DELS PÈPTIDS ELUITS PER CROMATOGRÀFIA LÍQUIDA D'ELEVADA PERFORMANCE EN FASE REVERSA (rp-HPLC).....	52
9. ANÀLISI DELS PÈPTIDS ELUITS PER ESPECTROMETRIA DE MASSES.....	53
9.1. ANÀLISI PER MALDI DE LES ESPÈCIES MOLECULARS ELUIDES DE DR4.....	53
9.2. SEQÜENCIACIÓ PER ESI-TRAMPA IÒNICA DELS PÈPTIDS ASSOCIATS A DR4...54	

RESULTATS

CAPÍTOL I. PAPER D'HLA-DM COM A CHAPERONA DE DR EN ABSÈNCIA D'Ii.....	55
1. L'EXPRESSIÓ DE LA CADENA INVARIANT FACILITA L'ARRIBADA DE DR A LA SUPERFÍCIE CEL·LULAR.....	55
2. LA COEXPRESSIÓ D'HLA-DM AUGMENTA LA LOCALITZACIÓ DE DR EN ELS COMPARTIMENTS DE LA VIA ENDOCÍTICA.....	57
3. L'EXPRESSIÓ D'Ii I D'HLA-DM FACILITEN LA MADURACIÓ DE DR DES DE L'ER PERÒ AMB EFICIÈNCIES DIFERENTS.....	59
Discussió	63

CAPÍTOL II. LA VIA ENDOCÍTICA DE LA CÈL·LULA ENDOCRINA ES REORGANITZA EN FUNCIÓ DE L'EXPRESSIÓ DE DR4, Ii I HLA-DM.....	65
1. DEFINICIÓ DE LA VIA ENDOCÍTICA DE LA LÍNIA RINm5F.....	67
2. INFLUÈNCIA DE L'EXPRESSIÓ DE DR4, Ii I HLA-DM EN L'ORGANITZACIÓ DE LA VIA ENDOCÍTICA DE LA LÍNIA RINm5F.....	70
3. L'EXPRESSIÓ D'Ii I HLA-DM INDUEIX CANVIS EN LA DISTRIBUCIÓ DE DR4.....	72
4. LA DISTRIBUCIÓ D'Ii ÉS INDEPENDENT DE L'EXPRESSIÓ D'HLA-D.....	76
5. L'EXPRESSIÓ D'Ii INFLUEIX EN LA DISTRIBUCIÓ D'HLA-DM.....	79
Discussió.....	81

CAPÍTOL III. CARACTERITZACIÓ DEL REPERTORI PEPTÍDIC ASSOCIAT A DR4 EN LA LÍNIA CEL·LULAR RINm5F. INFLUÈNCIES DE L'EXPRESSIÓ D'Ii I HLA-DM.....	85
1. TOTS ELS REPERTORIS PEPTÍDICS ASSOCIATS A DR4 PRESENTEN PERFILS COMPLEXES INDEPENDENTMENT DE LA PRESÈNCIA D'Ii I D'HLA-DM.....	87
2. ANÀLISI DE LES MASSES DETECTADES EN CADA REPERTORI. INFLUÈNCIES D'Ii I D'HLA-DM SOBRE EL REPERTORI PEPTÍDIC ASSOCIAT A DR4.....	88
2.1. En les cèl·lules DR4Ii, CLIP és el lligand majoritari de DR4.....	90
3. SEQÜENCIACIÓ I IDENTIFICACIÓ DELS PÈPTIDS MÉS ABUNDANTS EN ELS REPERTORIS DE DR4 DE LES QUATRE LÍNIES ENDOCRINES.....	91
4. DESCRIPCIÓ DELS LLIGANDS IDENTIFICATS EN ELS QUATRE REPERTORIS. INFLUÈNCIES D'Ii I DM.....	93

4.1. Descripció dels lligands identificats del repertori associat a DR4 en les cèl.lules DR4IiDM.....	93
4.2. Descripció dels lligands identificats del repertori associat a DR4 en les cèl.lules DR4DM.....	97
4.3. Descripció dels lligands identificats del repertori associat a DR4 en les cèl.lules DR4Ii.....	99
4.4. Descripció dels lligands identificats del repertori associat a DR4 en les cèl.lules DR4.....	102
5. L'EXPRESSIÓ DE DM RESTRINGEIX ELS RESIDUS D'ANCORATGE DELS LLIGANDS DE DR4.....	105
6. INFLUÈNCIA DE L'EXPRESSIÓ D'Ii I HLA-DM EN L'ORIGEN DELS LLIGANDS ASSOCIATS A DR4.....	108
Discussió.....	111

CAPÍTOL IV. COMPARACIÓ DE LA LÍNIA ENDOCRINA DR4IiDM I D'UNA LÍNIA B LIMFOBLASTOID COM A CÈL.LULES PRESENTADORES D'ANTIGEN PER MHC II.....

1. DESCRIPCIÓ DE LES LÍNIES ESTUDIADAES.....	115
2. COMPARACIÓ DE L'ORGANITZACIÓ DE LA VIA ENDOCÍTICA DE LES CÈL.LULES DR4IiDM I D'UNA LÍNIA B LIMFOBLASTOID.....	117
2.1. Els compartiments intracel.lulars que contenen les MHC II en la línia endocrina transfectada, són morfològicament homòlegs als presents en la línia B limfoblastoid.....	118
2.2. El 50% de les vesícules endocítiques en ambdues línies cel.lulars són MIICs..	118
3. COMPARACIÓ DE LA DISTRIBUCIÓ DE DR4 EN LA LCL I EN LA LÍNIA DR4IiDM.....	119
4. LA DISTRIBUCIÓ D'Ii ÉS DIFERENT EN ELS DOS TIPUS CEL.LULARS.....	122
5. LA DISTRIBUCIÓ D'HLA-DM ÉS DIFERENT EN LES LCL I EN LA LÍNIA DR4IiDM.....	124
6. COMPARACIÓ DEL REPERTORI DE PÈPTIDS NATURALMENT ASSOCIAT A DR4 EN LA LÍNIA LCL I EN LES CÈL.LULES DR4IiDM.....	126
6.1. Característiques generals del repertori associat a DR4 en la línia B limfoblastoid.....	126
6.2. Identificació dels lligands abundantment associats a DR4 en la línia B limfoblastoid i comparació amb els lligands identificats en el repertori de la línia DR4IiDM.....	128
6.3. Els lligands identificats en els repertoris de les línies DR4IiDM i LCL presenten diferències en els residus d'ancoratge i en l'índex d'afinitat per DR4.....	130
Discussió.....	133

DISCUSSIÓ GENERAL.....	137
CONCLUSIONS.....	147
BIBLIOGRAFIA.....	149
ANNEX I. PUBLICACIONS.....	167

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1.	Organització genòmica del MHC.....	1
Figura 2.	Estructura tridimensional dels dominis extracel.lulars de les MHC I i de les MHC II.....	2
Figura 3.	Les molècules MHC uneixen pèptids en el solc d'unió a antigen.....	3
Figura 4.	Esquema de la via de processament d'antigen per MHC I.....	5
Figura 5.	Esquema de l'estructura de la cadena invariant.....	8
Figura 6.	Esquema de la via de processament d'antigen per MHC de classe II	10
Figura 7.	Comparació de l'estructura d'HLA-DM i HLA-DR1.....	14
Figura 8.	Reconeixement del complex MHC II-pèptid pel TCR	18
Figura 9.	Histologia dels illots de Langerhans del pàncreas.....	21
Figura 10.	Histologia dels fol.licles tiroïdals	23
Figura 11.	Histologia dels fol.licles tiroïdals.....	23
Figura 12.	Histologia de la glàndula adrenal.....	24
Figura 13.	Expressió de les molècules transfectades DR4, Ii i HLA-DM en les quatre línies endocrines.....	55
Figura 14.	Quantificació de la transcripció de DR α en les diferents cèl.lules transfectades.....	56
Figura 15.	Localització de DR4, Ii i HLA-DM en les quatre cèl.lules neuroendocrines per immunofluorescència analitzada per microscòpia confocal.....	58
Figura 16.	L'expressió de DM permet la colocalització de DR3 i DM en les vesícules de la via endocítica	59
Figura 17.	L'expressió de DM facilita una sortida de DR més eficient des de l'ER.....	60
Figura 18.	Identificació i comparació dels diferents tipus de compartiments endocítics en la línia epitelial RINm5F, en una línia B limfoblastoid i en una cèl.lula dendrítica inmadura.....	68
Figura 19.	Cinètica de maduració dels compartiments endocítics de la línia RINm5F mitjançant l'endocitosi de BSA-Au.....	69
Figura 20.	Influència de l'expressió de DR4, Ii i HLA-DM en l'organització de la via endocítica de la línia RINm5F	71
Figura 21.	Influència de l'expressió de DR4, Ii i HLA-DM en l'organització de la via endocítica de la línia RINm5F.....	71
Figura 22.	Localització de DR4 en la línia DR4IiDM per microscòpia electrònica.....	73
Figura 23.	Localització subcel.lular de DR4 en les tres línies transfectades DR4, DR4Ii i DR4DM per microscòpia electrònica.....	74
Figura 24.	Anàlisi de la influència de l'expressió d'Ii i HLA-DM en la distribució de DR4.....	74

Figura 25.	Comparació del percentage de DR4 acumulat en cada localització subcel.lular en les transfectants. Influència d'li i HLA-DM75
Figura 26.	Colocalització d'li i DR4 en les dues cèl.lules endocrines li ⁺ per microscòpia de transmissió77
Figura 27.	Anàlisi de la quantificació relativa d'li en les cèl.lules DR4li i DR4liDM.....78
Figura 28.	Colocalització de DR4 i DM en la via endocítica de les cèl.lules DR4DM DR4liDM per microscòpia electrònica.....79
Figura 29.	Anàlisi de la quantificació relativa de DM en les cèl.lules DR4DM i DR4liDM.....80
Figura 30.	Motiu d'unió a DRB1*0401.....85
Figura 31.	En la cromatografia dels repertoris de DR4 eluïts de les cèl.lules transfectades s'obtenien perfils complexes en les quatre línies.....87
Figura 32.	Anàlisi de les espècies moleculars més abundants dels quatre repertoris peptídics associats a DR4 en les línies endocrines: DR4, DR4li, DR4DM i DR4liDM88
Figura 33	En les cèl.lules DR4li, el repertori associat a DR4 conté dues seqüències del CLIP majoritàries que es troben absents dels altres repertoris.....91
Figura 34.	Espectre de fragmentació obtingut per ESI-trampa iònica d'un pèptid associat a DR4.....92
Figura 35.	El 40% dels lligands de DR4 en les cèl.lules DR4liDM també s'identificaren en el repertori de DR4 eluït de les cèl.lules DR4DM.....96
Figura 36.	Amb l'excepció de l'epítot MHC I non RT.1 77-93, la majoria dels lligands de DR4 identificats en les cèl.lules DR4DM eren iguals als identificats en la línia DR4liDM98
Figura 37.	Amb l'excepció de MHC I ₅₁₋₇₁ , la resta de lligands identificats en el repertori associat a DR4 eren exclusius de les cèl.lules DR4li.101
Figura 38.	La majoria de pèptids associats a DR4 en ausència d'li i DM eren epítots N- o C-terminals de proteïnes citosòliques103
Figura 39.	El repertori de les cèl.lules DR4 està constituït per pèptids poc representats i en alguns casos exclusius de la línia i dependents de l'absència d'li i DM104
Figura 40.	Alguns dels lligands de DR4 menys abundants eren identificats per ESI-trampa iònica en les fraccions de la línia DR4 però no es pogueren identificar en les fraccions corresponents per MALDI.105
Figura 41.	Anàlisi dels AA preferits en les diferents posicions d'ancoratge dels lligands identificats en els repertoris de les cèl.lules DM ⁻ i DM ⁺107
Figura 42.	Comparació de la localització subcel.lular de les proteïnes origen dels lligands identificats en els quatre repertoris de DR4.....109
Figura 43.	Anàlisi per citometria de flux de l'expressió de DR4, li i HLA-DM en les cèl.lules DR4liDM i en la línia B limfoblastoid.....116

Figura 44.	La línia RINm5F no expressa HLA-DO.....	117
Figura 45.	Organització de la via endocítica en els dos tipus cel.lulars	118
Figura 46.	Localització subcel.lular de DR4 en una línia B-LCL per immunodetecció indirecte en seccions al microscopi electrònic.....	120
Figura 47.	Comparació de la distribució de DR4 en una línia B limfoblastoid i en la cèl.lula DR4iDM.....	121
Figura 48.	Colocalització d'li i DR4 en les B-LCL.....	122
Figura 49.	Comparació de la densitat i la distribució d'li en les dues línies analitzades.....	123
Figura 50.	Colocalització subcel.lular de DR4 i DM en les B-LCL.....	124
Figura 51.	Comparació de la localització i la distribució de DM en els dos tipus cel.lulars	125
Figura 52.	Perfil del cromatograma obtingut per rp-HPLC del repertori de pèptids eluït de les molècules DR4 de la LCL	126
Figura 53.	Anàlisi de les masses que conformen el repertori peptídic associat a DR4 en la B-LCL.....	127
Figura 54.	Seqüències identificades del repertori associat a DR4 en les B-LCL.....	130
Figura 55.	Les LCL presentaven un repertori més homogeni en els AA d'ancoratge a DR4 que les cèl.lules LCL.....	131

ÍNDEX DE TAULES

Taula I.	Resum d'algunes de les propietats conegudes dels endosomes.....	6
Taula II.	Concentració dels diferents antibiòtics en les solucions mare	37
Taula III.	Llista dels anticossos usats en aquest estudi.....	38
Taula IV.	Concentració dels anticossos usats per citometria de flux.....	39
Taula V.	Protocols d'amplificació per a PCR.....	42
Taula VI.	Concentració dels anticossos usats per microscòpia confocal.....	43
Taula VII.	Concentració dels anticossos usats per microscòpia de transmissió.....	47
Taula VIII.	Fraccions analitzades per espectrometria de masses en tàndem dels repertoris obtinguts de les quatre línies cel.lulars.....	92
Taula IX.	Seqüències identificades del repertori associat a DR4 en les cèl.lules DR4liDM	94
Taula X.	Seqüències identificades del repertori associat a DR4 en les cèl.lules DR4DM	97
Taula XI.	Seqüències identificades del repertori associat a DR4 en les cèl.lules DR4li.....	100
Taula XII.	Seqüències identificades del repertori associat a DR4 en les cèl.lules DR4.....	102
Taula XIII.	Anàlisi dels AA preferits en les diferents posicions d'ancoratge dels l·ligands identificats en els repertoris de les cèl.lules DM ⁺ i DM ⁻	107
Taula XIV i XV	Estudis comparatius entre les afinitats per DR4 dels l·ligands identificats en les quatre cèl.lules	108
Taula XVI.	Seqüències identificades del repertori associat a DR4 en les B-LCL.....	129
Taula XVII.	Percentatge de cada AA en les diferents posicions d'ancoratge a DR4 dels l·ligands identificats en la LCL i les cèl.lules DR4liDM.....	131
Taula XVIII.	Comparació dels índexs d'afinitat per DR4 dels l·ligands identificats en els repertoris de les línies DR4liDM i LCL.....	132

ABREVIATURES

AA:	Aminoàcid	MFI:	Mitjana de la intensitat de fluorescència
AcMo:	Anticòs monoclonal	MHC:	Complex Principal d'Histocompatibilitat
AI:	Autoimmunitat	MIIC:	Compartiments de MHC II
APC:	Cèl.lula presentadora d'antigen	Mlb:	Endosoma multilaminar
APL:	Lligand peptídic alterat	Mvb:	Endosoma multivesicular
Asn:	Asparagina	NOD:	Non obese diabetic mice
Asp:	Àc. Aspàrtic	PBS:	Tampó fosfat salí
BCR:	Receptor de la cèl.lula B	PFA:	Paraformaldehid
β 2m:	β 2-microglobulina	PFR:	Peptide flanking residues
Cat:	Catepsines	Phe:	Fenilalanina
CPD:	Carboxipeptidasa D	Pro:	Prolina
CPH:	Carboxipeptidasa H	PS:	Índex d'afinitat
Da:	Dalton	Ser:	Serina
DC:	Cèl.lula dendrítica	t ^a :	Temperatura
DM-1:	Diabetis mellitus de tipus 1	TCR:	Receptor de la cèl.lula T
DMSO:	Dimetilsulfòxid	TGN:	Xarxa del Transgolgi
DO:	Densitat òptica	Thr:	Treonina
EBV:	Virus Epstein-Barr	Tpn:	Tapasina
EE:	Endosomes primerencs	Tyr:	Tirosina
ER:	Reticle endoplasmàtic	Val:	Valina
ET:	Endosomes tardans		
FCS:	Sèrum boví fetal		
FcR:	Receptor de les Ig		
FITC:	Isotiocianat de fluoresceïna		
GA:	Aparell de Golgi		
GAD:	Descarboxilasa d'àc. Glutàmic		
GD:	Malaltia de Graves		
Glu:	Àc. Glutàmic		
Gly:	Glicina		
HT:	Tiroïditis de Hashimoto		
ICA:	Anticòsos contra l'illot		
Ig:	Immunoglobulines		
Ii:	Cadena Invariant		
iNOS:	Radicals d'òxid nítric		
kDa:	Kilodalton		
KO:	Knock out		
L:	Lisosomes		
LCL:	Línia B limfoblastoid		

