

# UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES - FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

## ASIGNATURA: INMUNOQUÍMICA

### PROGRAMA ANALÍTICO. AÑO 2018.

**Unidad 1.** INTRODUCCIÓN A LA INMUNOLOGÍA E INMUNIDAD INNATA. Conceptos generales. Barreras Naturales: piel y mucosas. Papel de la flora microbiana. Origen de las células del sistema inmune. Hematopoyesis. Órganos linfoides primarios: timo y médula ósea. Órganos linfoides secundarios: bazo, ganglios linfáticos, amígdalas, Placas de Peyer. Respuesta inmune innata y adaptativa, respuestas primarias y secundarias, respuesta humoral y celular. Mecanismos de reconocimiento de la inmunidad innata. Receptores de reconocimiento de patrones (RRP): receptores de tipo Toll (TLR), receptores de la familia de las lectinas de tipo C (CLR), receptores Scavenger, receptores de la familia RIG (RLR), receptores tipo NOD (NLR), receptores para péptidos formilados (RFP), receptores para el fragmento Fc de inmunoglobulinas (RFc), receptores para componentes derivados de la activación del sistema complemento (CR). Inflamación aguda. Sistema Complemento. Vías de activación: clásica, alternativa y de las lectinas. Cascadas de activación. Funciones. Mecanismos regulatorios del complemento. Deficiencias del sistema del complemento. La respuesta de fase aguda.

**Unidad 2.** MECANISMOS EFECTORES DE LA RESPUESTA INMUNE INNATA. Macrófagos y granulocitos neutrófilos. Rol en la inmunidad contra bacterias. Extravasación leucocitaria. Moléculas de adhesión: selectinas, integrinas, moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas, cadherinas. Quimiocinas. Su papel en la extravasación leucocitaria. Cascada de adhesión y extravasación leucocitaria: *rolling*, adherencia estable, diapédesis y migración. Fagocitosis. RRP endocíticos y no endocíticos. Granulocitos neutrófilos: fisiología, reconocimiento, fagocitosis y mecanismos microbicidas dependientes e independientes del oxígeno. Macrófagos. Producción de mediadores lipídicos inflamatorios y citoquinas. Péptidos antimicrobianos, papel de las células epiteliales. Mastocitos: concepto de anafilotoxinas, quimioattractantes y vasodilatadores. Respuesta inflamatoria aguda local y sistémica. Respuesta de fase aguda y producción de proteínas de fase aguda. Consecuencias de la respuesta de fase aguda. Resolución del proceso inflamatorio. Apoptosis del neutrófilo. Papel de las citoquinas IL-10 y TGF- $\beta$  en el control de la actividad inflamatoria del macrófago. Plasticidad del macrófago y diferentes perfiles de activación. Respuesta inmune innata contra virus. Células dendríticas plasmacitoides. Papel de los interferones de tipo I e inducción del estado anti-viral. Células NK. Subpoblaciones y funciones. Mecanismos de citotoxicidad: vía secretoria (granzimas/perforinas) y vía de los receptores de muerte Fas/FasL y TRAIL/TRAILR. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). Receptores expresados por las células NK. Papel en la regulación de la respuesta inmune adaptativa.

**Unidad 3.** PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA Patógenos y nichos de multiplicación. Células presentadoras de antígeno profesionales: linfocitos B, macrófagos y células dendríticas mieloides. Células dendríticas mieloides inmaduras y maduras. Características y capacidades funcionales. Estrategia de reconocimiento de patógenos por

células dendríticas mieloides: RRP. Macropinocitosis y endocitosis mediada a través de receptores en células dendríticas. Consecuencias sobre la maduración y la fisiología de la respuesta inmune adaptativa. Mecanismos de procesamiento y presentación de antígeno. Vía endógena de procesamiento antigénico. Proteosoma, proteínas TAP, calnexina, calreticulina y tapasina. Vía exógena de procesamiento antigénico. Cadena invariante, péptido CLIP, moléculas HLA-DM. Presentación cruzada de antígenos extracelulares a través de moléculas de clase I. Presentación antigénica por CD1. El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en el humano (sistema HLA). Moléculas de clase I y de clase II del CMH. Propiedades: poligenismo, polimorfismo y codominancia. Función de las moléculas del CMH: presentación antigénica. Moléculas de clase I y de clase II del CMH: estructura, biosíntesis, distribución tisular, polimorfismo. Organización genética del CMH. Loci de clase I y de clase II. Regulación de la expresión de los genes de clase I y II del CMH. Evolución del CMH y polimorfismo. CMH: genética poblacional y asociación con enfermedades. Genes homólogos al CMH: CD1 y FcRn. Moléculas no clásicas de clase I del CMH.

**Unidad 4. RECONOCIMIENTO ANTIGÉNICO POR LINFOCITOS T Y LINFOCITOS B.** Estructura de los receptores antigénicos de linfocitos T (TCR) y B (BCR). Estructura de los anticuerpos. Dominios. Isotipos de inmunoglobulinas. Funciones biológicas de los diferentes isotipos. Afinidad y avidéz. Paratope. Regiones determinantes de complementariedad (CDR) o hipervariables. Interacción antígeno-anticuerpo. Funciones de los anticuerpos: neutralización, opsonización, activación de la vía clásica del complemento, funciones efectoras mediadas a través de los receptores para el fragmento Fc de los anticuerpos IgG, IgA e IgE. Fagocitosis. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). Liberación de mediadores inflamatorios. IgA secretoria y transporte a través de epitelio. Función de la IgA secretoria. Antígenos y epitopes. Epitopes lineales, conformaciones, expuestos y crípticos. Estructura del receptor antigénico de células B (BCR). Correceptor de células B: complejo CD21/CD19/CD81. Reconocimiento antigénico por el BCR. Transducción de señales a través del BCR. Estructura del receptor antigénico de células T (TCR). Sitio de reconocimiento antigénico del TCR. Correceptor de células T: complejo CD3. Transducción de señales a través del TCR. Repertorio B y T: mecanismos responsables de la generación de diversidad en TCR y BCR.

**Unidad 5. ONTOGENIA, MADURACIÓN Y TRÁFICO LINFOCITARIO.** Órganos linfáticos primarios y secundarios. Ontogenia de células B y T. Médula ósea y Timo. Estructura histológica básica. Maduración de linfocitos B y T. Ontogenia de linfocitos T. Generación del repertorio del TCR. Reordenamientos genéticos de genes de cadena  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ . Proteínas RAG1, RAG2 y TdT. Células doble positivas y simple positivas. Selección positiva y negativa. Rol de las células del epitelio tímico en los procesos de selección positiva y negativa. El factor de transcripción AIRE en la tolerancia central. Ontogenia de linfocitos B. Generación del repertorio B. Estadios pro-B, pre-B y B inmaduro. Reordenamientos genéticos de genes de cadena H y L. Proteínas RAG1, RAG2 y TdT. Inducción de tolerancia central en los linfocitos B. Papel del bazo en la ontogenia B (linfocitos B transicionales). Regulación de la expresión génica durante el desarrollo de linfocitos T y B. Factores de transcripción que regulan la ontogenia y selección linfocitaria. Circulación linfocitaria y migración a órganos linfoides secundarios. Moléculas de adhesión y quimiocinas que regulan el tráfico linfocitario. Transporte de antígenos a los órganos linfáticos secundarios. Migración de las células dendríticas a los ganglios linfáticos. Extravasación de los linfocitos naive en los órganos linfáticos secundarios. Migración de células T efectoras y de memoria.

**Unidad 6. RESPUESTA INMUNE MEDIADA POR CÉLULAS T.** Interacción de los linfocitos T con células dendríticas. Sinapsis inmunológica. Señales 1 y 2 en la activación de los linfocitos T naïve. Moléculas co-estimuladoras y sus receptores en el linfocito T. Papel de la IL-2 en la activación T. Expansión clonal. Modulación de la activación T. Rol de las interacciones CTLA-4/CD80, CTLA-4/CD86, CD40/CD40L y Fas/FasL en el control de la activación de las células T. Plasticidad de células T CD4. Células T efectoras: células Th1, Th2, Thf, Th9, Th17, Th22, T regulatorias naturales e inducibles. Inducción de los diferentes perfiles. Citoquinas que secretan y factores de transcripción que definen a cada linaje. Funciones. Patrones de migración. Su papel en la inmunidad anti-infecciosa, anti-tumoral y en el desarrollo de enfermedades alérgicas y autoinmunes. Activación de células T CD8<sup>+</sup> naïve. Señales 1 y 2 de activación. Colaboración de las células T CD4<sup>+</sup> en la activación de las células T CD8<sup>+</sup>. Papel en el desarrollo de la memoria T CD8<sup>+</sup>. Relevancia de las células T CD8<sup>+</sup> en la respuesta inmune anti-infecciosa. Mecanismos citotóxicos mediados por células T CD8<sup>+</sup>: vía secretoria (granzimas/perforinas) y vía de los receptores de muerte Fas/FasL y TRAIL/TRAILR. Producción de citoquinas por células T CD8<sup>+</sup>. Células T $\gamma\delta$  y células NKT.

**Unidad 7. RESPUESTA INMUNE MEDIADA POR CÉLULAS B.** Linfocitos B1 y linfocitos B de la zona marginal del bazo. Localización y propiedades. Antígenos T independientes de tipo 1 y 2. Anticuerpos naturales. Linfocitos B2. Señales 1 y 2 en la activación de los linfocitos B. Colaboración Thf-B. Células foliculares dendríticas (CFD). Formación del centro germinal. Hipermutación somática. Cambio de isotipo. Diferenciación de linfocitos B en centroblastos y centrocitos. Generación de linfocitos B de memoria y plasmocitos. Factores de transcripción que definen a cada linaje. Migración de linfocitos B en los órganos linfáticos secundarios. Migración de plasmoblastos. Nichos de plasmocitos en médula ósea. Funciones efectoras y propiedades de los diferentes isotipos de anticuerpos.

**Unidad 8. INMUNIDAD EN MUCOSAS.** Barrera epitelial. Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). Organización y componentes del MALT. Sitios inductivos y efectoras. Ubicación de las diferentes poblaciones leucocitarias en el tejido linfoide asociado al tracto gastrointestinal (GALT). Propiedades de las células dendríticas en las mucosas. Vías de ingreso de antígenos. Células M. Migración de linfocitos T y plasmoblastos a mucosas. IgA: propiedades y mecanismos de transporte. Flora comensal y flora patógena. Inducción de respuestas inflamatorias en mucosas.

**Unidad 9. REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE: HOMEOSTASIS Y TOLERANCIA:** Mecanismos de tolerancia central en compartimientos T y B. Selección positiva. Selección negativa. Mecanismos de tolerancia periférica en compartimientos T y B. Anergia clonal. Células T regulatorias naturales e inducibles. Propiedades y mecanismos de acción. Citoquinas inmunosupresoras (IL-10, TGF- $\beta$ , IL-35). Células dendríticas tolerogénicas. Inducción y propiedades funcionales. Sistemas de co-estimulación negativa (CTLA-4, PD-1/PD-L1). Homeostasis de la respuesta inmune. Muerte celular inducida por activación en linfocitos T (sistema Fas-FasL). Ignorancia clonal y sitios inmunológicamente privilegiados. Conceptos generales de tolerancia en embarazo: inmunidad y reproducción.

**Unidad 10. MEMORIA INMUNOLÓGICA.** Memoria en células B. Células plasmáticas de vida media corta y larga. Memoria en células T. Fases de expansión y contracción de la respuesta inmune. Células T de memoria efectoras circulantes y residentes. Células T de memoria centrales. Recirculación y funciones. Desarrollo de una respuesta de memoria.

**Unidad 11. VACUNAS E INMUNOTERAPIA.** Inmunización pasiva y activa. Vacunas existentes frente a enfermedades infecciosas de etiología viral y bacteriana. Calendario oficial para nuestro país. Diferentes tipos de vacunas: a microorganismos inactivados o atenuados, a subcomponentes, vacunas conjugadas. Vacunas polivalentes. Nuevas estrategias para el desarrollo de vacunas.

**Unidad 12. INMUNODEFICIENCIAS.** Inmunodeficiencias primarias (IDP) y secundarias. Características clínicas generales. Clasificación de las IDP. Tipos principales. IDP prevalentes en Argentina. Criterios de estudio de pacientes con IDP y aporte del laboratorio en el diagnóstico inmunológico de las IDP. Tratamiento. Inmunodeficiencias secundarias o adquiridas (IDS). Aspectos inmunológicos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del virus de la influenza.

**Unidad 13. HIPERSENSIBILIDAD.** Reacciones de hipersensibilidad tipo I, II, III y IV. Fases de sensibilización y efectora. Mecanismos inmunopatológicos propios de cada una. Manifestaciones clínicas y diagnóstico. Hipersensibilidad tipo 1. Concepto de atopia y enfermedades alérgicas. Alergenos. Anticuerpos tipo IgE y tipos de receptores Fc para la IgE (RFc $\epsilon$  tipos I y II). Células Th2, mastocitos y eosinófilos. Desarrollo de procesos alérgicos: asma, dermatitis atópica, rinitis, alergias alimentarias, anafilaxia. Hipersensibilidad tipo II. Definición general. Eritroblastosis fetal. Fenómenos inflamatorios inducidos por la formación de complejos inmunes. Hipersensibilidad tipo III. Enfermedad del suero. Hipersensibilidad tipo IV.

**Unidad 14. AUTOINMUNIDAD.** Mecanismos de ruptura de la tolerancia inmunológica. Respuesta autoinmunitaria y enfermedad autoinmune. Clasificación de las enfermedades autoinmunes. Fisiopatología y mecanismos patogénicos involucrados en las enfermedades autoinmunes. Enfermedades autoinmunes órgano-específicas y sistémicas. Enfermedades autoinmunes monogénicas y multigénicas. Factores ambientales y del entorno. El laboratorio en el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad y de las enfermedades autoinmunes. Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, diabetes, esclerosis múltiple y enfermedades neuroinflamatorias, enfermedad de Crohn. Mecanismos de daño tisular.

**Unidad 15. TRASPLANTE DE ÓRGANOS, TEJIDOS Y MÉDULA ÓSEA.** Aloreconocimiento y respuesta inmune contra moléculas del CMH. Trasplantes de tejidos y órganos sólidos vascularizados. Tipos de trasplantes y mecanismos responsables del rechazo. Trasplantes de médula ósea. Enfermedad de injerto contra huésped (GVHD). Drogas inmunosupresoras y blancos de acción terapéutica. Técnicas de tipificación de antígenos de histocompatibilidad. Técnicas serológicas. Técnicas moleculares. Cross match.

**Unidad 16. INMUNIDAD ANTI-TUMORAL.** Inmunovigilancia e inmuoedición de células tumorales. Mecanismos efectores en la inmunidad anti-tumoral. Antígenos tumorales. Mecanismos de escape empleados por las células tumorales. Alteraciones en la maquinaria de procesamiento y presentación antigénica. Defectos en los mecanismos de señalización intracelular. Secreción de factores inmunosupresores. Activación de vías inhibitorias de la respuesta T en el microambiente tumoral. Inmunosupresión regulada por el catabolismo del triptofano. Hipótesis del 'contra-ataque tumoral'. Sistema Fas-Fas ligando, galectinas y glicanos. Impacto de células T regulatorias y células dendríticas tolerogénicas, células NKT inmunosupresoras, células mieloides supresoras. Profilaxis e inmunoterapia: perspectivas. Quimioterapia y sistema inmune. Inmunoterapia basada en el empleo de anticuerpos modificados

por ingeniería genética. Anticuerpos quimerizados y humanizados. Empleo de citoquinas en inmunoterapia. Vacunas en terapia anti-tumoral. Bloqueo de mecanismos de escape.

**Unidad 17. MÉTODOS DE EXPLORACIÓN DEL ESTADO INMUNITARIO.** Interacción antígeno-anticuerpo. Anticuerpos monoclonales. Técnicas de interacción secundaria. Reacciones de precipitación. Técnicas inmunológicas basadas en reacciones de precipitación: inmunodifusión radial. Reacciones de aglutinación. Aglutinación activa y pasiva. Aglutinación pasiva directa y pasiva reversa. Aplicaciones. Concepto de título de anticuerpos. Seroconversión. Técnicas de interacción primaria. Radioinmunoanálisis (RIA), ELISA, técnicas radioinmunométricas (PRIST y RAST), Western blot e inmunomarcaciones. Citometría de flujo. Técnicas aplicadas al estudio de la funcionalidad de células fagocíticas. Técnicas aplicadas al estudio de la funcionalidad de linfocitos B y T. Aplicación de las diferentes técnicas al diagnóstico e interpretación de resultados.