

Departament de Biologia Cel·lular  
i de Fisiologia

## Programa de Immunologia

Profesores:

Ricardo Pujol-Borrell  
Dolores Jaraquemada  
Paz Martínez

Universitat Autònoma de Barcelona

## 1. El Sistema Inmune: Introducción

Definición: sistema responsable de la defensa del organismo frente a los insultos e intentos de invasión por micro-organismos de orden filogenico inferior.

Hitos históricos:

### Elementos del sistema inmune:

Organos: Médula ósea (higado en el feto), timo, ganglios linfáticos, MALT, BALT, pool circulante, SRE, cels dendrítica e histiocitos

Células: linfocitos B y T, cels. NK, monocitos, macrófagos, cels. dendríticas, polimorfonucleares, cels. endoteliales.

Moléculas:

Variables/clonales : Igs y TCR.

Con variación alélica: HLA y C.

Constantes: Complemento, citoquinas, moléculas de adhesión, receptores Fc y citoquinas.

Adaptativa, específica, dotada de memoria, con capacidad de distinguir lo propio de lo ajeno variable según el individuo, más lenta, filogenicamente posterior.

### Conceptos

Inmunogeno.

Antígeno.

Hápteno.

### Determinantes de la inmunogenicidad:

vía,  
adyuvantes  
continuidad.

### Hipótesis de la selección clonal

## 2. INMUNIDAD NATURAL O INNATA

**Definición:** Está presente desde el nacimiento, incluye numerosos elementos, carece de memoria, es similar en todos los individuos de la especie:

### **Barreras físicas y químicas:**

Capa cornea de la piel, pH y moco en las mucosas. Epitelio ciliado.

Lisozima: localización, funciones

Proteína C reactiva

Vía alterna del complemento

### **Sistema fagocítico**

Fagocitosis por polimorfonucleares neutrófilos y macrófagos

Fagocitos especializados y del sistema retículo endotelial

### **Otros sistemas:**

Interferones: alfa y beta: genes, moléculas, receptores, estímulos, acciones antivirales y antimutagénicas

IFN-gamma: acciones antiviral e inmunomoduladora

IL6 o IFN- $\beta$ 2

cels NK: fenotipo, actividad, regulación

Consecuencias de los fallos de la inmunidad natural: inmunodeficiencias por agranulocitosis, defectos de fagocitosis, quimiotaxis y de la producción de radicales libres. Formas de valorar el la función de la fagocitaria no inmune

Perspectiva filogenética y ontogénica

## 3. INMUNOGLOBINAS (Ig) I

### **Introducción**

- Nomenclatura: Anticuerpos (Ac). Antiseros.  $\gamma$  globulinas.

- Mediadores de inmunidad humoral : Secreción por linfocitos B. Forma secretora. Forma ligada a membrana (Receptores de células B).

- Utilización de células de mieloma para producción de anticuerpos.

### **Estructura molecular**

- Fragmentos obtenidos por hidrólisis enzimática Fab y Fc

- Cadenas pesadas (H) y cadenas ligeras (L) de Ig . Pesos moleculares

- Secuencias de L. Kappa ( $\kappa$ ) y lambda ( $\lambda$ ).

- Secuencias de H:  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  . Definición de clases y subclases de Ig

- Dominios estructurales . Region constante (C), región variable (V) . Funciones. Superfamilia de la inmunoglobulinas: Comparación de sus estructuras tridimensionales. Modelos moleculares.

- Determinantes antigénicos:

- Isotipos- Especie y subclase

- Alotipos- Diferencias alélicas

- Idiotipos-  $V_H$ - $V_L$ . Región hipervariable: CDR (Complementary determining region)

### **Propiedades y actividades biológicas de las clases y subclases de Ig**

- Opsonización

- Neutralización

- Fijación de Complemento

- Citotoxicidad mediada por anticuerpos

- Funciones vía receptores de Fc.

## 4 INMUNOGLOBULINAS (Ig) II

### Interacciones antígeno (Ag) -anticuerpo (Ac)

- Concepto de determinante antigénico. Antigenicidad. Hapteno
- Valencia de la Ig. Afinidad de la unión Ag-Ac. Tipos de enlace.
- Avidéz del antisuero. Reactividad cruzada.
- Amplia aplicabilidad de la unión Ag-Ac en diagnóstico

### Organización y expresión de los genes de las Ig

- Recombinación de los genes de las cadenas L: V-J
- Recombinación de los genes de las cadenas H : V-D-J
- Expresión génica de las Ig
  - Ig de membrana. Ig secretada
  - Cambio de clase de Ig ("switching")
  - Diferenciación del linfocito B. Recombinación génica. Procesamiento RNA
- Generación de diversidad
  - Múltiples segmentos génicos (V) de la línea germinal
  - Recombinaciones VJ y VDJ
  - Imprecisiones de las recombinaciones
  - Mutaciones somáticas
  - Combinación H-L

## 5. COMPLEMENTO

### Introducción

- Esquema general. Funciones. Presentación de las dos vías de activación. Papel central de C3
- Vía común: complejo de ataque a membrana

### Vía clásica

- Activación de C1. Asociación con el complejo Ag-Ac. Activación de C4. Activación de C2- C3 convertasa. Ruptura de C3: C3a y C3b; funciones biológicas.

### Vía alternativa

- Activación. Factores implicados en generación de C3b. Complejos C3bB/C3bBb (C3 convertasa). Amplificación.

### Complejo de ataque a membrana

- Formación del complejo C5b-8 en membrana plasmática.
- Polimerización de C9 y formación de canales transmembrana

### Regulación del sistema de complemento

- Proteínas reguladoras y nivel de actuación: (vía clásica, alternativa, complejo de ataque).

### Receptores para fragmentos del complemento

- CR1 (Complement receptor 1 ). CR2. CR3. CR4. Receptores para C3a, C3a, C4a, C5a.

### Actividades biológicas de los componentes del complemento

- Anafilotoxinas y respuestas inflamatorias
- Citolisis mediada por complemento
- Oponización /Fagocitosis de microorganismos
- Solubilización de complejos inmunes

### Deficiencias del complemento

## 6. CITOCINAS

### Introducción:

- Nomenclatura y propiedades: Citocinas (Citoquinas). Linfocinas. Monocinas. Interleucinas

### Estructura y función de citocinas

- Mediadores de inmunidad natural
  - Interferon tipo 1 (IFN-I). Receptor de IL-1
  - Factor de necrosis tumoral (TNF)
  - Interleucina-1 (IL-1)
  - Interleucina-6 (IL-6)
  - Familia de interleucina-8 (IL-8)
- Reguladores de activación, crecimiento y diferenciación de linfocitos:
  - Interleucina 2 (IL-2). Receptor de IL-2
  - Interleucina-4 (IL-4)
  - Factor de crecimiento transformante  $\beta$
- Activadores de células inflamatorias
  - Interferon gamma (IFN- $\gamma$ )
  - Linfotoxina (LT)  $\alpha$
  - Interleucina-5 (IL-5)
  - Factor inhibitorio de la migración (MIF)
- Estimuladores de hematopoyesis
  - Interleucina-3 (IL-3)
  - Factor de estimulación de granulocitos- monocitos
  - Factor de estimulación de monocitos-macrófagos
  - Interleucina-7 (IL7)

### Papel de las citocinas en la activación de linfocitos

- Activación de linfocitos B
- Activación de linfocitos T

### Papel de las citocinas en la respuesta inflamatoria

## 7. RECEPTOR DE CELULA T (TcR)

### Introducción

Especificidad. Reconocimiento del antígeno y de MHC. Homología con inmunoglobulinas (Ig)

### Estructura bioquímica del receptor

- Receptor  $\alpha\beta$  ( $\alpha\beta$ - TcR) Estructura y función de reconocimiento
- Receptor  $\gamma\delta$  ( $\gamma\delta$ -TcR) Diferencias de estructura y función respecto a  $\alpha\beta$ -TcR
- Distribución de  $\alpha\beta$  y  $\gamma\delta$  TcRs

### Complejo CD3

- Componentes y funciones. Asociación con TcR

### Organización y recombinación de los genes de TcR

- Familia multigénica. Organización de los genes para las cadenas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$
- Recombinación de los genes que codifican para la región variable.
- Generación de diversidad de los TcR. Comparación con diversidad de Ig

## 8. COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC) I.

### - Introducción.

- Definición del MHC
- Definición de antígenos de Histocompatibilidad
- Historia
- Función de las moléculas del MHC
- Concepto de restricción

### - Proteínas codificadas en el MHC

- Estructura de las moléculas de MHC de clase I.
  - ≈ Estructura tridimensional de las moléculas MHC de clase I.
  - ≈ Características de los péptidos antigénicos que se unen a MHC

de clase I.

- Estructura de las moléculas de MHC de clase II.
  - ≈ Estructura tridimensional de las moléculas de clase II.
  - ≈ Características de los péptidos antigénicos que se unen a MHC

de clase II.

### - Organización genética del MHC.

- Localización.
- Mapa del MHC humano (HLA).
- Definición de haplotipo.
  
- Descripción de la región de clase II.
  - ≈ Subregiones HLA-DR, DP, DQ
  - ≈ HLA-DNA y DOB
  - ≈ Características de los genes de clase II.
  - ≈ Regulación de la expresión de los genes de clase II.
  - ≈ Genes asociados: TAP y LPR
  - ≈ Otros genes no clásicos localizados en la región de clase II

- Descripción de la región de clase I.
  - ≈ Loci "clásicos" de clase I: HLA-A, B, C
  - ≈ Genes "no clásicos": HLA-E, H, G, F
  - ≈ Características de los genes de clase I
  - ≈ Regulación de la expresión de los genes de clase I
  
- Región intermedia o región de clase III
  - ≈ Descripción de los genes que la componen
  - ≈ Posible relevancia inmunológica

## 9. COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC) II.

### - Función de las moléculas del MHC: bases moleculares

- Características diferenciales de las moléculas de MHC de clase I y II
- Procesos fundamentales en los que intervienen las moléculas de MHC
- Vía biosintética de MHC de clase I y de clase II. Vía/s de procesamiento en que están involucradas

### - Productos del MHC: ANTIGENOS HLA

- Detección de antígenos HLA: tipaje
  - ≈ Concepto de tipaje. Serología "Genotyping". Tipaje celular. Cultivo mixto de linfocitos. Crossmatch
  - Distribución celular de los antígenos HLA
  - Aloreactividad. HLA y trasplante. Otros usos del tipaje HLA
- Evolución del MHC
  - ≈ Definición del polimorfismo
  - Ventajas del polimorfismo
  - Polimorfismo genético, serológico y celular
    - Conceptos de alelo, genotipo, haplotipo, haplotipos extendidos
    - ≈ Desequilibrio de ligamiento
  - Estudios de genética de poblaciones: cálculo de frecuencias génicas y frecuencias fenotípicas
    - Distribución de frecuencias de alelos HLA en distintas poblaciones

### HLA y enfermedad. Genes IR

#### Asociación de HLA y enfermedades

- Hipótesis sobre la asociación HLA y enfermedad
- Enfermedades asociadas a HLA clase I
- Enfermedades asociadas a HLA clase II
- HLA y Autoinmunidad

#### Detectos funcionales del MHC. Genes Ir

HLA y trasplante. Graft-versus-host disease. Rechazo y autoinmunidad

## 10. OTRAS PROTEINAS DEL SISTEMA INMUNE

### Introducción

- Antígenos CD (cluster de diferenciación). Definición, marcadores celulares

### CD4 y CD8: Moléculas accesorias

- Estructura y función de CD4. Afinidad: MHC II
- Estructura y función de CD8: Afinidad: MHC I

### Otras moléculas accesorias

- Molécula de adhesión (Superfamilia de las Ig) : CD2. Ligando LFA-3 (leukocyte function -associated antigen-3)
- Molécula de adhesión (superfamilia de las integrinas): LFA-1. Ligando ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), ICAM-2, VLA4 (-Fibronectina, VCAM-1); VLA5 (-Fibronectina ); VLA6 (-laminina)
- "Homing receptors" de los linfocitos. Unión con moléculas de adhesión de las vénulas del endotelio alto (HEV). Papel en la recirculación de los linfocitos
- CD45: Estructura y función

## 11. LINFOCITOS T (I)

### - Definición, marcadores y morfología

- Relación con otras células del sistema hematopoyético
- Funciones de los linfocitos T

### - Ontogenia y maduración de los linfocitos T

- Estadíos de diferenciación de las células precursoras T
- Antígenos de diferenciación expresados durante la ontogenia T
- Maduración de los linfocitos T
- Selección tímica: selección positiva y selección negativa
- Migración a periferia

### - Los linfocitos T en la periferia

- Expansión clonal, células T de memoria.
- Subpoblaciones T: CD4+, CD8+ y dobles negativas.
- TCR1 y TCR2
- Células efectoras: T helper, citotóxicas, DTH, supresoras

### - Activación de los linfocitos T

- Marcadores de activación de los linfocitos T: IL2R, Clase II, T<sub>H</sub>R, 4F2
- Señales de activación intracelulares: Ca<sup>++</sup>, PI, fosforilación
- Expresión de genes de activación: oncogenes, citoquinas, receptores
- Proliferación de células T
- Ensayos de activación y proliferación de los linfocitos T

## 12. LINFOCITOS T (II)

### - Reconocimiento de antígeno por linfocitos T

- Moléculas accesorias de los linfocitos T
- La interacción TCR, MHC y moléculas accesorias
- Concepto de restricción genética
- Comparación con el reconocimiento por células B.
- Distintas vías de procesamiento de antígeno para el reconocimiento T

### - Mecanismos efectoros de células T

- Linfocitos T CD4+
- Células efectoras de DTH
- Células citotóxicas: perforinas y otros mecanismos efectoros
- Células supresoras

### - Patología de la células T

- Tumores de células T: linfomas, leucemias
- Inmunodeficiencias de las células T
- Las células T en el AIDS. HTLV-1



### 13. LINFOCITOS B Y OTRAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE

#### - Definición, marcadores y morfología

- Relación con otras células del sistema hematopoyético

#### - Ontogenia de los linfocitos B

- Estadios de diferenciación de las células precursoras B
- Antígenos de diferenciación expresados durante la ontogenia B
- Subpoblaciones de linfocitos B

#### - Maduración y activación de los linfocitos B

- Estadios de maduración de los linfocitos B
- Cambios morfológicos asociados con la activación
- Antígenos de diferenciación expresados durante la maduración y activación B
- Ensayos de activación de los linfocitos B
- Citoquinas que regulan la activación y diferenciación de células B

#### - Expresión de Inmunoglobulinas

- Secreción de Ig
- Isotype switching
- Exclusión alélica
- Regulación de la expresión de genes de Ig

#### - Patología de la células B

- Tumores de células B: linfomas, leucemias, plasmocitomas
- Inmunodeficiencias de las células B
- Efectos del virus de Epstein Barr sobre las células B.

#### - Otras células del sistema inmune.

- Células presentadoras de antígeno

≈ Los macrófagos: definición.

- Localización anatómica: características funcionales y marcadores

≈ Las células dendríticas: definición.

- Localización anatómica, características funcionales y marcadores

• Las células NK

≈ Definición de *natural killer cells*.

≈ Células LAK

• Los mastocitos

#### 14. ORGANIZACION DE LA RESPUESTA INMUNE NORMAL

##### - Introducción: esquema de la respuesta inmune

##### - Procesamiento y presentación de antígeno

≈ Diferentes vías de procesamiento

- exógena
- endógena
- excepciones: nuevas vías

≈ Presentación y reconocimiento de antígeno

- requerimientos
- moléculas accesorias
- segundas señales

≈ Interacción B-T: Presentación por células B

- características de los epítomos T y B

≈ Expansión clonal y su regulación: células memoria

##### - Citoquinas

≈ mediadores de los distintos pasos de la respuesta inmune

##### - Mecanismos efectores de la respuesta inmune

≈ Células Th o ayudadoras

- Th1 y Th2. Linfoquinas involucradas

≈ Células Ts o supresoras

- Factores supresores

≈ Células citotóxicas

- Mecanismos efectores

#### 15. REGULACION DE LA RESPUESTA INMUNE NORMAL

##### - Propiedades de la respuesta inmune específica

≈ Definición de especificidad, memoria y tolerancia a lo propio

##### - Regulación de la respuesta inmune

≈ Función de las citoquinas

≈ Función de las moléculas HLA

≈ Repertorio

≈ Feedback

≈ Células supresoras

≈ Malla idiotipo anti-idiotipo.

##### - Propiedades de la tolerancia inmunológica

- específica, adquirida, inducible

≈ Características de la tolerancia T y B

##### - Mecanismos de tolerancia

≈ Delección clonal

≈ Anergia

≈ Mecanismos supresores

≈ Apoptosis o muerte programada

≈ El caso de la tolerancia a antígenos periféricos

##### - Posibilidades de inducir tolerancia

- Formas tolerogénicas de antígenos

- Dosis tolerogénicas de antígenos

- Inducción de tolerancia con superantígenos

## 16. RELACION ANATOMIA-FUNCION EN EL SISTEMA INMUNE

**Timo:** Corteza, yunción córtico medular y medula tímica

Principales tipos celulares presentes en timo y su función.

Cronología de la colonización tímica.

Experimentos con quimeras demuestran el papel de las células dendríticas.

Experimentos en animales transgénicos demuestran la selección clonal.

Efecto de la timectomía en el animal inmaduro y adulto.

**Ganglios linfáticos:** Áreas, folículo primario, centro germinal, la vena de endotelio alto.

Asiento morfológico de la colaboración B-T: el manto.

Proliferación B y mutación somática, el centro germinal.

Memoria B, los Ics de las células centrolímbicas. Icosomas.

Flujo de las células a través del ganglio linfático.

**El bazo.** Analogías con los ganglios linfáticos.

Diferencias, la pulpa roja : función depuradora de células opsonizadas y hematies envejecidos

La supervivencia sin bazo: riesgos y medidas que se toman

**El sistema linfoide asociado a mucosas (MALT)**

Estructuras linfáticas del intestino.

Diferencias en moléculas de homing y de perfil de producción de citoquinas

Localización de las células productoras de IgA.

Concepto de BALT, analogías y diferencias con el MALT

Los macrófagos alveolares

Sistema linfático asociado al aparato reproductor.

**Tráfico linfocitario global,** concepto de "homing".

Vida media y tiempos de paso de los diferentes tipos linfocitarios

**Concepto de SRE.** El experimento original.

Los macrófagos tisulares especializados, células dendríticas y mastocitos

## 17. FILOGENIA Y ONTOGENIA DEL SISTEMA INMUNE

### Filogenia

- Inmunidad en Invertebrados
  - Inmunidad humoral y complemento
  - Fagocitosis
  - Transplante de tejidos
- Inmunidad en Vertebrados
  - Tejidos linfoides en Vertebrados inferiores
  - Origen del complejo mayor de histocompatibilidad.
  - Superfamilia de las inmunoglobulinas
  - Citocinas primitivas

### Ontogenia

- Célula madre ("stem cell") del sistema hematopoyético
- Ontogenia del linfocito B
  - Células pre-B. Células plasmáticas. Células de memoria
  - Marcadores de células B
  - Repertorio de células B: Red idiotipo anti-idiotipo
- Ontogenia del linfocito T
  - Desarrollo en el timo
  - Marcadores de células T
  - Selección de células T (selección negativa, selección positiva)

### Sistema inmunitario del feto y del recién nacido

- Respuesta de anticuerpos
- Regulación de la producción de anticuerpos mediante linfocitos T.
- Función de los linfocitos T en el feto y el recién nacido
- Función de los macrófagos

## 18. METODOLOGIA EXPERIMENTAL EN INMUNOLOGIA (I).

### Introducción

- Detección de interacciones antígenos anticuerpo
- Anticuerpos policlonales y anticuerpos monoclonales

### Reacciones de precipitación

- Curva de precipitación con antígeno soluble
- Precipitación en geles
  - Inmunodifusión simple (Mancini)
  - Inmunodifusión doble (Ouchterlony)
  - Inmunoelectroforesis

### Reacciones de aglutinación

- Hemaglutinación
- Hemaglutinación pasiva

### Fijación del Complemento

Estandarización del método. Elementos que participan

### Inmunohistoquímica

- Marcajes fluorescentes: Inmunofluorescencia
- Marcajes con ferritina, oro coloidal : Inmunomicroscopía electrónica

### Métodos de marcaje con enzimas y con isótopos radiactivos

- ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)
- RIA (Radioimmunoassay)

### Western blotting

Electroforesis. Transferencia a membranas de nitrocelulosa.  
Inmunodetección

**Inmunoprecipitación** : tibia y con marcaje metabólico radioactivo

### Tecnología de hibridomas y anticuerpos monoclonales (MAb)

- Producción de MAbs
- Utilización de los MAbs. Ventajas y desventajas
- Anticuerpos quiméricos

## 19. METODOLOGIA EXPERIMENTAL EN INMUNOLOGIA (II). TECNICAS CELULARES

### Ensayos de función linfocitaria *in vitro*

- Aislamiento de células mononucleares
  - Separación y análisis de poblaciones linfocitarias
    - Adherencia a plástico y nylon
    - Rosetas
    - Tratamiento con anticuerpos y complemento
    - Panning
    - Separación inmunomagnética
    - Análisis por citometría de poblaciones no separadas
    - Sorting (FACS)
  - Monitorización de la respuesta celular: proliferación y citotoxicidad
    - MLC
    - Proliferación frente a mitógenos
    - Citotoxicidad NK y LAK y antígeno-específica. ADCC
  - Caracterización de la especificidad antigénica de células T
  - Análisis de producción de citoquinas
  - Cooperación T-B.
  - Ensayos de producción de anticuerpos por células B

### Inmortalización de células y clones

- Aislamiento y mantenimiento de clones de células T - estudios de frecuencia de precursores
  - Generación de hibridomas T
  - Inmortalización de linfocitos B mediante infección con EBV

### - Ensayos de función linfocitaria *in vivo*

- Inmunosupresión *in vivo*
  - ≈ por irradiación
  - ≈ por timectomía
- Depleción de subpoblaciones linfocitarias *in vivo*.
- Hipersensibilidad de contacto
- Estudios de trasplante *in vivo*:
  - ≈ trasplante de piel
  - ≈ médula, timo
- GVHD (graft-versus-host disease)
- Modelos animales de enfermedades humanas
- El ratón SCID

## 20. METODOLOGIA EXPERIMENTAL EN INMUNOLOGIA (III)

### - Estudios moleculares a nivel genómico: estudios estructurales y de genética de poblaciones

≈ Southern blots

- genes que codifican proteínas relevantes. Estudios del sistema HLA
- Reordenamiento de Ig y TCR: Uso de segmentos variables y

junción

- Estudios de regiones reguladoras
- Polimorfismo genético: RFLP

### - Aplicación de las técnicas moleculares al estudio fenotípico

≈ Estudios de expresión de proteínas y su regulación

≈ Expresión diferencial de genes en distintos tejidos o estirpes celulares

≈ Expresión diferencial de genes en distintos estados de activación o

diferenciación

≈ Northern blots

≈ RT-PCR

≈ genotecas de substracción

### - Estudios funcionales

≈ expresión de genes *in vitro* (transfección)

- expresión de genes células que no lo expresan
- inhibición de expresión de genes (transfección con anti-sense

DNA)

≈ expresión de genes *in vivo* (animales transgénicos)

- expresión en tejidos seleccionados: promotores específicos
- inhibición de expresión: knock-out

≈ otros estudios funcionales

- exon shuffling
- mutagénesis *in vitro*

### - Producción de proteínas recombinantes

- Insulina
- Factores de crecimiento
- Vacunas
- Anticuerpos recombinantes

## 21. Hipersensibilidad, concepto y tipo I, II y V

Diferencias entre enfermedades por hipersensibilidad y por autoinmunidad.

Tipos de reacciones de hipersensibilidad.

### Hipersensibilidad tipo 1.

Predisposición genética. Concepto de Atopia.

Propiedades y niveles de IgE.

Bases moleculares y bioquímicas de la respuesta alérgica.

Receptores Fc $\epsilon$ .

Pruebas clínicas de alergia, base inmunológica.

Hiposensibilización.

### Reacciones tipo II

Definición.

Ejemplos: reacciones transfusionales, enfermedad hemolítica del recién nacido.

Anemias hemolíticas autoinmunes.

Reacciones contra la membrana basal del glomérulo renal.

Miastenia gravis.

Posibles terapéuticas.

Citotoxicidad celular dependiente de Ac.

**Hipersensibilidad tipo V.** Enfermedades por anticuerpos anti-receptor: anticuerpos bloqueantes y estimulantes.

## 22. Hipersensibilidad tipo III, IV y V.

### Hipersensibilidad tipo III

Definición.

Modelos experimentales de lesiones por complejos inmunes.

Tipos de complejos inmunes.

Reacción de Arthus.

Detección de complejos inmunes.

Ejemplos de enfermedades producidas por complejos inmunes: las vasculitis asociadas al virus de la hepatitis B.

### Hipersensibilidad tipo IV

Definición.

Hipersensibilidad por contacto.

Hipersensibilidad con formación de granulomas.

Enfermedades que cursan con hipersensibilidad retardada: tuberculosis, lepra, esquistosomiasis.

Enfermedades autoinmune e idiopáticas cuyo mecanismo lesional es de tipo IV: esclerosis múltiple, sarcoidosis

## 23. LA RESPUESTA INMUNE A VIRUS

Inmunidad natural. Posibles mecanismos

- Interferones
- Falta de receptores específicos
- Fagocitosis
- Activación no específica del complemento
- Estimulación directa de la producción de IFN  $\alpha$  y  $\beta$  por células

infectadas

- Activación de las células NK

Inmunidad específica. Respuesta humoral

- Anticuerpos: anticuerpos opsonizantes y neutralizantes
- Importancia de la respuesta humoral
- Vacunas que inducen una respuesta humoral

Inmunidad específica. Respuesta celular

- Características y requerimientos de la respuesta T
- Células T virus-específicas
- Células helper CD4+: tipos de efectoras CD4+
- Células T citotóxicas CD8+: Características.
- Células T citotóxicas CD8+: Importancia en la respuesta global
- Células T supresoras CD8+: existen realmente?

Sistemas de evasión de la respuesta inmune

- Variabilidad antigénica
- Supresión de la respuesta inmune:
  - infección de células inmunológicamente activas
  - Crosreactividad
  - Modulación de la expresión de clase I en células infectadas

Inmunopatología de la respuesta inmune anti-virus

- Anticuerpos
- Células T
- Citoquinas

## 24. INMUNIDAD FRENTE A BACTERIAS

### Introducción

Respuesta inmune frente a bacterias extracelulares e intracelulares

### Bacterias extracelulares

- Papel de la pared bacteriana. Clasificación bacteriana.
- Inmunidad natural e inmunidad específica
  - Toxinas bacterianas- Superantígenos.
  - Papel de los anticuerpos y del complemento
  - Papel de los macrófagos
  - Ejemplos de enfermedades
    - Tétanos (*Clostridium tetani*)
    - Difteria (*Corynebacteria diphtheriae*)

### Bacterias intracelulares

- Inmunidad específica
  - Inmunidad mediada por células (CMI). Activación de macrófagos
  - Ejemplos de enfermedades
    - Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)
    - Meningitis (*Listeria monocytogenes*)  
(*Haemophilus influenzae*)

### Estrategias de evasión del sistema inmunitario por parte de las bacterias extracelulares e intracelulares



## INMUNIDAD FRENTE PARASITOS Y HONGOS

### Introducción

Ciclos de algunos protozoos y helmintos y estadios en los que aparece respuesta inmune.

### Enfermedades causadas por protozoos

- Malaria (Plasmodium)
  - Respuesta inmune
  - Evasión hacia la respuesta inmune. Variación antigénica
  - Diseño de la vacuna anti-malaria.
- Enfermedad del sueño (Trypanosoma)

### Enfermedades causadas por gusanos (helmintos)

- Ascaris. Schistosoma. Respuesta inmune específica

### Enfermedades causadas por hongos

Mecanismos de respuesta en las infecciones micóticas; Grupos de hongos y lugares de infección.

## 25. AUTOINMUNIDAD.

**Concepto.** Tipos de enfermedades autoinmunes Organo-específicas y no organo-específicas.

Inmunopatología de la Diabetes insulino-dependiente.

Inmunopatología de las tiroiditis autoinmunes

Inmunopatología de la esclerosis múltiple

Inmunopatología del lupus eritematoso diseminado

Inmunopatología de la artritis reumatoide

Otros ejemplos de enfermedades autoinmunes.

### Hipótesis patogénicas.

1) A nivel del antígeno. 2) A nivel de procesamiento y presentación 3) A nivel de selección tímica. 4) Por fallo de tolerancia periférica.

Ejemplos de autoinmunidad de causa conocida: reacciones autoinmunes a fármacos, infecciones y neoplasias.

Mecanismos de daño tisular en las enfermedades autoinmunes:  
Autoanticuerpos, ICs, CTLs

Etiología:

factores genéticos y ambientales.

Autoinmunidad y HLA.

Detección de la autoinmunidad en el laboratorio:

Pruebas diagnósticas

## **26. INMUNOTERAPIA E INMUNOSUPRESION**

**Formas de intervención sobre la respuesta inmune:**

**Vacunas**

**Inmunosupresión inespecífica:**

Mecanismos de acción de los corticoides, citostáticos y la Ciclosporina A.

Suero anti-linfocítico y Monoclonales.

Otras formas de inmunosupresión: prevención de la enfermedad hemolítica del recién nacido.

**Potenciación de la respuesta inmune:**

Administración de Ig endovenosas.

Inmunoterapia experimental en enfermedades autoinmunes.

Uso de citocinas como tratamiento

Tratamiento con cels. LAK

Trasplante de medula ósea