

ASIGNATURA: Inmunología (24907)

Curs 2001/2002

PARTE I: INMUNOLOGÍA BÁSICA

1. Introducción al sistema inmune (I)

Definición. Sistema responsable de la defensa del organismo frente a los insultos e intentos de invasión por organismos de orden filogénico inferior. Comparación del sistema inmune con el sistema nervioso y modelos del sistema inmune.

Hitos históricos. Los precursores. La fase de la inmunidad humoral. Hipótesis del origen de los anticuerpos. Descubrimiento de los mecanismo de reordenación de genes. Inmunidad celular: de Metchnikof al TCR. Anticuerpos monoclonales. Avances resultantes de la aplicación de la Genética molecular al estudio del sistema inmune.

Elementos del sistema inmune. Organización general del sistema inmune:

Organos: Primarios, médula ósea, hígado, timo, Secundarios, ganglios linfáticos, bazo, MALT, BALT, pool circulante, SRE.

Células: linfocitos B y T, cels. NK, monocitos, macrófagos e histiocitos, cels. dendríticas, cels. endoteliales, mastocitos, polimorfonucleares, eosinófilos.

2. Introducción al sistema inmune (II)

Elementos del sistema inmune (cont):

Moléculas (i) Variables/clonales : Igs y TCR; (ii) con variación alélica: HLA y complemento; (iii) constantes: citocinas, moléculas accesorias y de adhesión, receptores Fc.

Definición de inmunidad natural e inmunidad específica o adaptativa

Concepto de clonalidad. Hipótesis de la selección clonal

Propiedades de la respuesta inmune adaptativa, especificidad, memoria, capacidad de distinguir lo propio de lo ajeno, diversidad individual, tiempo de respuesta mínimo, aparición filogenicamente posterior.

Otros conceptos básicos: Inmunógeno. Antígeno. Haptenos.

3. Inmunidad innata o natural

Definición. Comparación con la inmunidad adquirida. Mecanismos de resistencia naturales. Sistema externo de defensa, barreras físicas y químicas: Piel y sustancias secretadas. Defensa de las membranas mucosas: sistema respiratorio sistema digestivo, sistema genitourinario, sistema gastrointestinal.

Otros factores de defensa: lágrimas, factores metabólicos y hormonales; temperatura y patogenicidad.

Fagocitosis: Polimorfonucleares neutrófilos (PMN). Estructura y enzimas secretados. Fagocitos mononucleares: Monocitos y macrófagos. Localización y funciones. Otras funciones de los macrófagos, citocinas.

Papel del complemento. Compuestos químicos antimicrobianos: lisozima. *Regulación* de la resistencia natural. Inflamación. Producción de fiebre.

4. Inmunoglobulinas (I)

Introducción. Receptores de antígeno en membrana de linfocitos B y anticuerpos secretados. Inmunidad humoral.

Digestiones enzimáticas: Tratamiento con papaina y tratamiento con pepsina.

Producción homogénea de inmunoglobulinas: células de mieloma.

Estructura molecular. Estudios de secuencia: Cadenas ligeras (VL-CL) y cadenas pesadas (VH-CH). Región variable(V) y región constante(C). Lugar de unión al antígeno, región bisagra, actividad biológica de la región Fc.

Nomenclatura: Cadenas pesadas. IgG (γ), IgA (α), IgM (μ), IgD (δ), IgE (ϵ). Subclases: $\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4; \alpha 1, \alpha 2$. Cadenas ligeras: κ, λ .

Dominios: Región variable. Regiones hipervariables (CDRs) y sitios de unión al antígeno. Región constante: Dominio CH1/CHL. Región bisagra (IgG, IgA, IgD).

5. Inmunoglobulinas (II)

Superfamilia de las inmunoglobulinas. Estructuras comunes. Determinantes antigénicos de las Ig: Isotipos, alotipos, idiotipos.

Propiedades y actividades biológicas de las clases y subclases de Ig.

IgG: Opsonización, activación del complemento, neutralización del Ag, inmunidad del feto. Citotoxicidad dependiente de anticuerpo. *IgM:* Forma ligada a membrana. Aglutinación, fijación del complemento. *IgA:* Protección en mucosas (forma secretora). *IgD:* Receptor de membrana.

Reacciones antígeno (Ag) - anticuerpo (Ac): afinidad de la unión. Avidéz. Reacciones cruzadas. Concepto de inmunogenicidad, antigenicidad. Haptenos. Factores que contribuyen a la inmunogenicidad. Determinante antigénico o epítipo: Epitopos reconocidos por los linfocitos B y por los linfocitos T.

Utilización de anticuerpos monoclonales.

6. Inmunoglobulinas (III)

Organización y expresión de los genes de las inmunoglobulinas. Maduración de linfocitos B y síntesis de

inmunoglobulinas.

Organización multigénica de los genes de las inmunoglobulinas: Cadena λ , cadena κ , cadena pesada (H). Reordenación de los genes de la región variable: V-J en la cadena ligera(L); V-D-J en la cadena pesada (H). Mecanismo de reordenación: señales de reconocimiento (RSS); genes activadores de la recombinación (RAG-1, RAG-2). Exclusión alélica. Contribución a la diversidad de los anticuerpos: Múltiples segmentos génicos V, D y J en la línea germinal. Combinación de los segmentos V-J y V-D-Jycombinación de cadenas H y L. Imprecisión en el reordenamiento del DNA. Diversificación del N-terminal. Mutaciones somáticas.

Expresión de los genes de las inmunoglobulinas: Procesamiento alternativo del transcrito primario de RNA. Coexpresión de IgM e IgD. Procesamiento alternativo y secreción de inmunoglobulinas. Cambio de isotipo.

7. Linfocitos B

Generalidades. Linfocitos, clases de linfocitos, estudio fenotípico y funcional de los linfocitos B. Relación con las otras células del sistema hematopoyético.

Ontogenia y maduración de los linfocitos B. Antígenos de diferenciación expresados durante la ontogenia B. El receptor de la célula B. Selección positiva y negativa de las células B. Maduración en periferia de las células B. Señales de activación y diferenciación y cambio de isotipo. Citocinas que intervienen en la maduración y diferenciación de las células B.

Función de las células B en la respuesta inmune. Producción de anticuerpo. Reconocimiento de antígeno por los anticuerpos. Colaboración T-B. Otras moléculas necesarias en la respuesta de células B. Relación con la patología de las células B: linfomas, leucemias, plasmocitomas y enfermedades de cadenas pesadas. Efectos del virus de Epstein Barr sobre las células B.

8. Complemento

Introducción. Proteínas séricas, sistema enzimático de activación en cascada. Principal efector y amplificador de la inmunidad humoral.

Nomenclatura. Precursores inactivos y moléculas con actividad enzimática. Productos de hidrólisis.

Vía clásica: Formación de complejos solubles antígeno-anticuerpo. Estructura de C1q, C1r2s2. Fijación a IgM o IgG. Formación de C3 y C5 convertasas. Mecanismo de activación de C3. *Vía alternativa:* Activadores. Proteínas séricas que intervienen: C3, factor B, factor D y properdina. Formación de C3 y C5 convertasa. Complejo de ataque a membrana: formación de poros y lisis celular.

Regulación del sistema del complemento. Proteínas reguladoras. Regulación de la vía clásica. Regulación de la vía alternativa. Mecanismo de acción de algunas proteínas reguladoras.

Receptores del sistema de complemento. CR1, CR2, CR3, CR4, receptores de C3a, C4a y C5a. Distribución celular. *Actividad biológica.* Lisis celular, anafilatoxinas y respuesta inflamatoria, opsonización, neutralización vírica.

Deficiencias del complemento. Papel central de C3. Deficiencias en otros componentes en proteínas reguladoras.

9. Complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (I)

Introducción: Historia del MHC. Conceptos básicos, definición, función del MHC, Restricción de la respuesta T por el MHC, Antígenos de Histocompatibilidad. Propiedades del MHC: polimorfismo, codominancia, desequilibrio de ligamiento, aloreactividad. Algunas definiciones básicas: Alelos, fenotipo HLA, genotipo, haplotipo, "haplotipos extendidos". Distribución de frecuencias de alelos HLA en distintas poblaciones.

Productos del MHC: antígenos HLA. Detección de antígenos HLA: tipaje, concepto. Serología, genotipaje, tipaje celular. Crossmatch. Otros aspectos del sistema HLA: estudios antropológicos y forenses.

Distribución celular de los antígenos HLA

HLA y enfermedad. Genes IR. Asociación de HLA y enfermedades. Posibles mecanismos de asociación.

10. Complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (II)

Proteínas codificadas en el MHC. Estructura de las moléculas de MHC de clase I:

Estructura tridimensional. El sitio de unión a péptido. Vía biosintética de 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. Vía biosintética de las moléculas de clase II. Características de los péptidos antigénicos que se unen a MHC de clase II.

Organización genética del MHC (HLA) Localización, mapa. Descripción de la región de clase II: HLA-DP, DQ y DR. HLA-DO y DN. HLA-DM. Otros genes asociados al procesamiento: TAP y LMP. Regulación de los genes 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.

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

11. El receptor de la célula T

Introducción. Receptor de los linfocitos T (TCR) responsable del reconocimiento específico de antígeno unido al MHC en la membrana de una célula presentadora del antígeno. Receptor $\alpha\beta$ de linfocitos

T ($\alpha\beta$ TCR); receptor $\gamma\delta$ de linfocitos T ($\gamma\delta$ TCR).

Estructura bioquímica del receptor. Aislamiento del TCR: comparación con el receptor de linfocitos B (BCR). Propiedades, restricción por el MHC. Diseño experimental para el aislamiento del TCR y para la identificación de sus genes.

Componentes del TCR: Complejo CD3. Estructura y función de las cadenas γ , δ , ϵ , ξ , η ($\gamma\delta\epsilon\zeta\zeta\eta$).

Características del $\alpha\delta$ TCR. Homologías con las inmunoglobulinas. Función de reconocimiento del antígeno procesado por MHC en la superficie de la célula presentadora del antígeno.

Características del $\gamma\delta$ TCR. Especificidad y función. Distribución.

Organización y reordenación de los genes de TCR. Organización génica de las cadenas β , α , δ , γ . Mecanismos de reordenación y regulación de su expresión. Diferencias y similitudes con la inmunoglobulina. Contribución a la diversidad de diferentes especificidades del TCR.

12. Moléculas accesorias

Introducción. Antígenos CD (cluster of differentiation), definición. Moléculas accesorias.

Marcadores celulares y de subpoblaciones de linfocitos. Funciones: adhesión celular y transducción de señales. Familias génicas: Inmunoglobulinas, integrinas, selectinas.

CD4 y CD8. Glicoproteínas de membrana de linfocitos T maduros. Asociación con el MHC: CD4-MHC clase II; CD8-MHC clase I. CD4 (55 kD): estructura y función. Receptor para el virus del SIDA (HIV). CD8: homodímero de CD8 α (38kD) o heterodímero CD8 α /CD8 β : estructura y función. *CD45RA y R0:* Poblaciones definidas.

Otras moléculas accesorias. Superfamilia de las Igs: CD2 (ligando de LFA-3), moléculas de adhesión intercelular (CAMs o cell-adhesion molecules).

Familia de las integrinas: LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen 1), VLA-4 (very late antigens) de células T (homing receptor), VCAM en células endoteliales.

Familia de las selectinas: MEL-14 antígeno de linfocitos T, neutrófilos (homing receptor) reconoce VAs (vascular adhesion molecules) o moléculas de adhesión específicas de tejido.

Funciones de las moléculas de adhesión: Expresión inducible. Papel en la extravasación de linfocitos. Especificidad de tejido a través de expresión de VAs en HEVs (high endothelial venules) y su interacción con homing receptors de linfocitos (receptores para HEVs).

13. Citocinas

Introducción. Citocinas: Linfocinas y Monocinas. Acción autocrina, paracrina, endocrina. Pleiotropía y redundancia.

Estructura y función de las citocinas. Mediadores de inmunidad natural: protección contra infecciones virales y colaboración con la respuesta inflamatoria: IL-1 monocitos, macrófagos. TNF α : macrófagos, linfocitos T.

IL-6 Th, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales. Familia IL-8: monocitos, células endoteliales. IFN α y β , IL11 macrófagos, fibroblastos

Reguladores de activación, crecimiento y diferenciación de linfocitos:

IL-2 Linfocitos Th1. IL-4 Linfocitos Th2. IL 10 linfocitos T y B. IL 13 linfocitos T. TGF- β monocitos, linfocitos T

Activadores de células inflamatorias. IFN- γ , linfotóxica, IL-5, linfocitos T

Estimuladores de hematopoyesis. IL-3 linfocitos T, CSFs (GM-CSF, M-CSF, G-CSF). IL-7 fibroblastos, células del estroma de médula ósea.

Papel de las citocinas en la activación de linfocitos. Activación de linfocitos B y T. Papel de las citocinas en la respuesta inflamatoria.

14. Linfocitos T (I)

Definición. Propiedades esenciales: restricción por el MHC y tolerancia a antígenos propios.

Ontogenia y maduración de los linfocitos T. Pasos en la maduración de linfocitos T. Reordenamiento y expresión del TCR durante la maduración. *Selección tímica:* selección positiva y selección negativa.

Linfocitos T en periferia. El TCR y moléculas accesorias. TCR $\alpha\beta$ y TCR $\gamma\delta$: Subpoblaciones CD4+, CD8+ y dobles negativas. Subpoblaciones funcionales de CD4+: Th1 y Th2. Activación de los linfocitos T. La interacción TCR, MHC y moléculas accesorias. Concepto de restricción genética. Comparación con el reconocimiento por células B.

15. Linfocitos T (II). Otras células del SI.

Marcadores de activación de los linfocitos T: CD69, IL2R, Clase II, Tfr, 4F2. Expansión clonal, células T de memoria.

Células T efectoras: helper, citotóxicas, reguladoras.

Otras células del SI. Células accesorias: células presentadoras de antígeno y células accesorias efectoras.

Los macrófagos y las células dendríticas: variedades según su localización anatómica características funcionales y marcadores. Los mastocitos. El endotelio, permeabilidad, activación.

Células NK, concepto de células LAK.

16. Relación anatomía-función en el sistema inmune

El sistema inmune. Organos primarios y secundarios.

Timo: Corteza, yunción córtico medular y médula. Principales tipos celulares presentes en el timo y su función. Áreas funcionales del timo, hormonas tímicas.

Los ganglios linfáticos, folículos primario y secundario, centros germinales, las venas de endotelio alto.

Proliferación B y mutación somática, el centro germinal. Memoria B, los lcs de las células centrofolículoares. Icosomas. Flujo de las células a través del ganglio linfático.

El bazo. Analogías con los ganglios linfáticos y diferencias, la pulpa roja: función depuradora de células opsonizadas y hematies envejecidos.

El sistema linfóide asociado a mucosas (MALT). Estructuras linfáticas del intestino. Diferencias en moléculas de homing y de perfil de producción de citocinas. Localización de las células productoras de IgA. Los macrófagos alveolares.

Tráficolinfocitario, células B y células T. El papel de la médula ósea. Concepto de "homing". Vida media de los diferentes tipos linfocitarios. Los macrófagos tisulares especializados, células dendríticas y mastocitos. Concepto de SRE. El experimento original.

17. La respuesta inmune: fase de reconocimiento. Procesamiento y presentación de antígeno

Procesamiento de antígeno: las diferentes vías de procesamiento. Antígeno endógeno y antígeno exógeno. Métodos de captación de antígeno por las APC. Procesamiento citosólico y procesamiento endocítico. Péptidos resultantes del procesamiento. Encuentro con las vías de exocitosis de las moléculas de MHC de clase I y de clase II. Necesidad de péptido para la estabilidad de las moléculas de MHC.

Presentación de antígeno: requerimientos, señales accesorias. Características de los péptidos. Reconocimiento de antígeno por las células T: el complejo trimolecular TCR-MHC-Péptido. Segundas señales de activación.

Diferencias entre epítomos reconocidos por el TCR y las Ig.

18. La respuesta inmune: fase de activación, expansión, memoria

Activación de linfocitos T. Transducción de señales al interior de la célula (mediante segundos mensajeros). Activación transcripcional de genes. Activación de segundas señales. Expresión de nuevas proteínas de superficie. Secreción de citoquinas. Inducción de actividad mitótica (proliferación).

Activación de linfocitos B. Transducción de señales. Señales accesorias. Interacción B-T. Activación policlonal de linfocitos T y B.

Expansión clonal su regulación. Citocinas. Anergia clonal. Diferenciación a células efectoras o a células de memoria. Respuestas secundarias.

Células de memoria. Características fenotípicas. Mantenimiento de la memoria. Papel de los diferentes antígenos en la inducción de memoria. Memoria B y memoria T. Mantenimiento de la memoria. Vacunas.

19. La respuesta inmune: fase efectora

Mecanismos efectores del sistema inmune. Células T efectoras. Células T helper: Th1 y Th2. Perfiles de citocinas. Papel de las citocinas como mecanismos efectores. Th1 y Th2 en la respuesta a patógenos. Células T citotóxicas. Mecanismos de citotoxicidad. Perforinas, linfoquinas, apoptosis. Células T reguladoras: citocinas. El enigma de las células T supresoras.

Células B efectoras. Células plasmáticas. Producción de anticuerpos. Mecanismos de acción de los anticuerpos.

Otros mecanismos efectores del SI. Función efectora mediada por células con receptores Fc. Células NK, macrófagos, mastocitos.

20. Regulación de la respuesta inmune

Autorregulación como propiedad esencial del SI.

Mecanismos de regulación: tolerancia inmunológica. Tolerancia T: tolerancia central y tolerancia periférica. Delección clonal, anergia, mecanismos supresores. Uso de animales transgénicos en el estudio de tolerancia. El caso de la tolerancia a antígenos periféricos. Posibilidades de inducir tolerancia. Tolerancia B.

Mecanismos de regulación: citocinas. Factores ayudadores y supresores específicos postulados: evidencia. Determinantes y niveles de regulación de la respuesta: función de las moléculas HLA, repertorio, feedback, células supresoras, malla idiotipo anti-idiotipo.

21. Filogenia y ontogenia del sistema inmune

Filogenia. Inmunidad en Invertebrados: inmunidad humoral y complemento, fagocitosis, trasplante de tejidos.

Inmunidad en Vertebrados: tejidos linfoides en vertebrados inferiores. Origen del complejo principal de histocompatibilidad. Superfamilia de las inmunoglobulinas. Citocinas primitivas

Ontogenia. Célula madre ("stem cell") del sistema hematopoyético.

Sistema inmunitario del feto y del neonato. Respuesta de anticuerpos en el feto y el neonato. 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.

PARTE II: INMUNOPATOLOGÍA

22. Hipersensibilidad, tipos I y II

Concepto de hipersensibilidad. Diferencias entre enfermedades por hipersensibilidad y por autoinmunidad. Tipos de reacciones de hipersensibilidad.

Hipersensibilidad tipo I. Definición. Atopia. Propiedades y niveles de IgE. Genética de la respuesta alérgica. Bases moleculares y bioquímicas de la respuesta alérgica. Receptores Fcε. Pruebas clínicas de alergia, base inmunológica. Hiposensibilización.

Hipersensibilidad 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.

23. 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.

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

24. Inmunidad frente a bacterias, hongos y parásitos

BACTERIAS: *Introducción.* Grupos bacterianos. Mecanismos de defensa frente a bacterias. Papel de los anticuerpos y del complemento. Interacción con células fagocitarias.

Bacterias extracelulares. Respuesta inmune específica frente a bacterias extracelulares. Papel de los superantígenos. Mecanismos efectoros de las inmunoglobulinas. Mecanismos de evasión bacterianos frente al sistema inmunitario.

Bacterias intracelulares. Inmunidad celular frente a bacterias intracelulares. Mecanismos de evasión bacterianos. Papel de las linfoquinas y de los macrófagos en la defensa.

PARASITOS. Parásitos importantes: Protozoos y Helmintos. Características importantes de las infecciones causadas por parásitos. Respuesta celular: papel de los linfocitos T y de las citocinas. Localización de los parásitos y otras células sanguíneas implicadas. Respuesta humoral. Mecanismos de evasión de los parásitos.

HONGOS. Tipos de infecciones causadas por hongos o micosis: Superficiales, subcutáneas, respiratorias y Candidiasis. Mecanismos de defensa.

25. Inmunidad frente a virus

Inmunidad natural. Posibles mecanismos. Interferones. Falta de receptores específicos. Fagocitosis. Activación no específica del complemento. Estimulación directa de la producción de IFN α y β 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.

Sistemas de evasión de la respuesta inmune. Variabilidad antigénica

Supresión de la respuesta inmune: infección de células inmunológicamente activas. Reactividad cruzada. Modulación de la expresión de clase I en células infectadas

Inmunopatología de la respuesta inmune anti-virus. Anticuerpos. Células T. Citocinas.

26. Autoinmunidad

Introducción. Tolerancia y autoinmunidad. Enfermedades autoinmunes. Reacciones autoinmunes. Autoinmunidad fisiológica

El espectro de las enfermedades autoinmunes. Enfermedades autoinmunes autolimitadas de causa conocida: fármacos, asociadas a neoplasias, asociadas a infecciones, liberación de antígenos secuestrados.

Envejecimiento y autoinmunidad.

Enfermedades autoinmunes idiopáticas: sistémicas, órgano-específicas, mediadas por anticuerpos anti-hormona o sus receptores.

Características generales de las enfermedades autoinmunes.

Mecanismos de autoinmunidad. A nivel de antígeno. A nivel de procesamiento y presentación antigénica. A nivel de tolerancia. A nivel de la regulación de la respuesta inmune. Otras hipótesis sobre autoinmunidad.

27. Inmunodeficiencias

Generalidades. Inmunodeficiencias *congénitas.* Hipogammaglobulinemia ligada al sexo. Aplasia tímica. Inmunodeficiencia combinada severa. Déficit de adenosina deaminasa. "Bare lymphocyte syndrome".

Inmunodeficiencia adquirida. Déficit de CD3. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Inmunodeficiencia adquirida común variable. Inmunodeficiencia de las enfermedades infecciosas, neoplásicas y de la malnutrición. Déficits de función fagocítica.

Modelos animales los ratones nude y scid.