

PROGRAMA DE INMUNOLOGÍA PARA LA LICENCIATURA DE BIOLOGÍA

Segundo semestre - CURSO 2003-2004

SECCION 1. INMUNOLOGÍA BÁSICA

Parte 1 - INTRODUCCION

1. Introducción a la Inmunología

Introducción a la asignatura. Enfoque de la Inmunología para Biólogos. Bibliografía. Apuntes históricos. Definiciones. Inmunidad natural o innata. Inmunidad específica o adquirida. Antígeno, inmunógeno, hapteno. Inmunidad humoral y celular. Inmunidad pasiva y activa.

2. El sistema inmune

Elementos del sistema inmune. Órganos. Órganos primarios. Timo, médula ósea, bursa. Órganos secundarios: ganglios, bazo, MALT, otros. Células. Células de la inmunidad natural. Linfocitos. Definición de repertorio. Células presentadoras de antígeno. Otras células efectoras. Evolución del sistema inmune.

3. La respuesta inmune

Respuesta inmune innata y específica. Teoría de la selección clonal. Moléculas involucradas en la respuesta inmune. Propiedades de la respuesta inmune específica. Localización de la respuesta inmune. Fases de la respuesta inmune.

Parte 2 - INMUNIDAD INNATA O NATURAL

4. Inmunidad innata o natural I

Definición. Comparación con la inmunidad adquirida. Mecanismos de resistencia natural, barreras físicas y químicas; mucosas. Vías de la inmunidad natural. La señal de peligro. Definición de inflamación. Mecanismos de reconocimiento en la respuesta innata. Componentes de la inmunidad natural. Proteínas solubles: proteínas de fase aguda, complemento.

5. Inmunidad innata o natural II

Otros componentes de la inmunidad natural: quimiocinas. Moléculas de superficie: Receptores de la RI innata. Toll receptors. Scavenger receptors. Células de la respuesta innata: neutrófilos, macrófagos, células NK. Mecanismos efectoras de la respuesta innata. Citocinas y quimiocinas. Inflamación. Interacción entre la inmunidad innata y la específica. Complemento y citocinas como amplificadores y reguladores de la inmunidad específica.

6. Inmunidad innata o natural. III. El sistema del complemento

Introducción. Proteínas séricas, sistema enzimático de activación en cascada. Nomenclatura. Vía alternativa: definición. Mecanismos activadores. Vía de las lectinas: definición. Mecanismos activadores. Vía clásica: interacción con la respuesta humoral. Regulación del sistema del complemento. Mecanismo de acción de proteínas reguladoras. Receptores del sistema de complemento. Distribución celular. Mecanismos efectoras.

PARTE 3 - INMUNIDAD ESPECÍFICA O ADQUIRIDA:

3a – COMPONENTES DE LA RESPUESTA HUMORAL: INMUNOGLOBULINAS Y LINFOCITOS B

7. Inmunoglobulinas (I)

Introducción: Inmunidad humoral. Inmunoglobulinas (Igs): Receptores de antígeno de los linfocitos B (BCR) y anticuerpos secretados.

Estructura molecular: $(Fab')_2$ y Fc. **Dominios:** Región variable (V). Regiones hipervariables (CDRs): lugar de unión al antígeno Región constante (C): actividad biológica de la región Fc.

Nomenclatura: Cadenas pesadas ($\mu, \delta, \epsilon, \gamma, \alpha$). Subclases. Cadenas ligeras (κ, λ).

8. Inmunoglobulinas (II)

Organización y expresión de los genes de las Igs. Organización multigénica: cadena ligera (L), cadena pesada (H). Reordenamiento de los genes: mecanismos, señales de reconocimiento (RSS), genes activadores de la recombinación (RAG-1, RAG-2). Exclusión alélica. Combinación de cadenas H y L.

Contribución a la diversidad de los anticuerpos: imprecisiones en el reordenamiento del DNA. Diversificación del N-terminal. Mutaciones somáticas. Expresión de los genes de las Igs. Cambio de isotipo.

9. Inmunoglobulinas (III)

Dominios Ig: la superfamilia de las Igs. **Determinantes antigénicos de las Ig:** Isotipos, alotipos, idiotipos. **Propiedades y actividades biológicas de las clases y subclases de Ig.**

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.

10. Inmunoglobulinas IV.

11. Anticuerpos. Obtención y aplicaciones

Introducción. Los anticuerpos como herramientas de estudio y diagnóstico.

Sueros policlonales. Producción: pautas de inmunización. Adjuvantes. Vías de inoculación.

Producción homogénea de inmunoglobulinas: células de mieloma.

Anticuerpos monoclonales. Características del hibridoma. Producción de anticuerpos monoclonales: inmunización, fusión celular y crecimiento de hibridomas. Screening, selección y clonación.

Purificación y marcaje de anticuerpos.

Anticuerpos monoclonales humanizados. Anticuerpos monoclonales modificados por técnicas de DNA recombinante.

12. Linfocitos B

Los linfocitos: relación con las otras células del sistema hematopoyético. **Características comunes de los linfocitos.** Los linfocitos B. El receptor de los linfocitos B: moléculas de señalización $Ig\alpha$ e $Ig\beta$. Subpoblaciones de linfocitos B: B1 y B2.

Dinámica de la maduración de los linfocitos B. Ontogenia y maduración. BCR: maduración durante la ontogenia. Selección y maduración en periferia de las células B. Señales de activación, diferenciación y cambio de isotipo. Las células B en la respuesta inmune.

3b – COMPONENTES DE LA RESPUESTA CELULAR: MHC, TCR, LINFOCITOS T

- 13. Complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (I)**
Las moléculas del sistema inmune. Moléculas variables dentro de una población. El Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC): conceptos básicos, definición, función del MHC. Restricción de la respuesta T por el MHC. Formas de presentarse los patógenos al sistema inmune. Historia del MHC.
Clases de moléculas MHC. Clase I: estructura. Clase II: estructura. Biosíntesis y transporte de las moléculas de MHC I y II. Interacción MHC-péptido-TCR. Péptidos presentados por MHC I y II. Distribución de la expresión de moléculas del MHC. Resumen de las características de las moléculas de MHC I y II.
- 14. Complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (II)**
Estructura genética del MHC. Mapa del MHC humano (HLA). Región de clase I. Región de clase II. Región de clase III. Cluster de genes asociados al procesamiento. Genes no clásicos del MHC. Regulación de los genes del MHC.
Genética del MHC. Características de los genes: polimorfismo, codominancia, desequilibrio de ligamiento. Ventajas del polimorfismo. Residuos polimórficos en las moléculas de MHC I y II. MHC y trasplante. Asociación de HLA y enfermedades. Posibles mecanismos. Genética de poblaciones. Estudios antropológicos y forenses.
- 15. El receptor de las células T**
Receptor de los linfocitos T (TCR). Estructura bioquímica del receptor: comparación con el receptor de linfocitos B (BCR). Propiedades, restricción por el MHC. Moléculas de señalización: el complejo CD3, estructura y función.
Receptor $\alpha\beta$ ($\alpha\beta$ TCR). Genes. Organización y reordenamiento. Generación de diversidad: mecanismos de reordenación y regulación de su expresión. Diversidad del TCR. Receptor $\gamma\delta$ ($\gamma\delta$ TCR).
- 16. Correceptores y moléculas coestimuladoras**
Introducción. Antígenos CD (cluster of differentiation). Marcadores de subpoblaciones linfocitarias. Moléculas accesorias. La superfamilia de las inmunoglobulinas.
Correceptores de las células T. CD4 y CD8: estructura y función.
Complejo correceptor de las células B: CD19, CD21, CD81.
Moléculas coestimuladoras: CD28/B7 y CTLA-4. Implicación en la activación e inhibición de las células T.
CD40/CD40L. Función en la activación de células B y en la activación de células dendríticas.
- 17. Moléculas de adhesión y otras moléculas accesorias**
Funciones: adhesión celular y homing. Familias génicas: inmunoglobulinas, integrinas, selectinas.
Familia de las integrinas. Definición. Estructura y función. Efectos de las quimiocinas sobre las integrinas.
Superfamilia de las Igs: Otras moléculas accesorias. Función.
Familia de las selectinas: Definición. Estructura y función. Miembros de la familia de las selectinas.
Homing: HEVs (high endothelial venules): definición y distribución. Adresinas vasculares: especificidad de tejido.
- 18. Linfocitos T (1)**
Definición. Linfocitos T en periferia. Poblaciones TCR $\alpha\beta$ y TCR $\gamma\delta$. Subpoblaciones CD4+, CD8+ y dobles negativas. Linfocitos T CD4+: Th1 y Th2. El TCR y moléculas accesorias. 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.

19. Citocinas

Historia. Definición. Clasificación. Propiedades.

Función de las citocinas. Citocinas de la inmunidad innata. Inflamación. Funciones biológicas del TNF. Acciones de las citocinas en el shock séptico. Funciones biológicas de la IL-12.

Citocinas de la inmunidad específica. Funciones biológicas de: IFN γ , IL-2, IL-4.

Dicotomía Th1/Th2. Inducción. Perfiles de citocinas. Papel de las citocinas en la producción y maduración de inmunoglobulinas.

Citocinas reguladoras: TGF- β , IL-10.

Receptores de las citocinas. El receptor de la IL-2.

20. Quimiocinas

Definición. Generalidades. Clasificación. Funciones.

Receptores de las quimiocinas.

Características de las quimiocinas CC y CXC. Las quimiocinas en los procesos de homing y extravasación.

Papel de las quimiocinas en la inflamación. Alergia. Infecciones.

Receptores de quimiocinas en la infección por HIV.

21. Células presentadoras de antígeno y otras células del sistema inmune

Células presentadoras de antígeno (APC) y células accesorias efectoras. Los macrófagos y las células dendríticas: variedades según su localización anatómica. Características funcionales y marcadores.

Las células foliculares dendríticas.

El endotelio, permeabilidad, activación. Los mastocitos. Células NK, concepto de células LAK.

22. Linfocitos T (2)

Reconocimiento de MHC-péptido. Comparación con el reconocimiento por células B.

Reconocimiento por superantígenos.

Activación del linfocito T: fase de reconocimiento de antígeno, fase de activación y fase efectora.

Interacción vía TCR. Activadores policlonales. Marcadores de activación de los linfocitos T:

CD69, IL2R, Clase II, T β R, 4F2. Expansión clonal, células T de memoria. Modificación del fenotipo en las células T de memoria.

Fase efectora: células T helper (Th), citotóxicas (CTL), reguladoras (Tc).

23. Anatomía funcional del sistema inmune. Localización de la respuesta inmune

El sistema inmune. Organos primarios y secundarios.

Timo. Corteza y médula. Principales tipos celulares presentes en el timo y su función.

Los ganglios linfáticos: zona paracotical, folículos, centros germinales, HEVs. El bazo. PALS: analogías y diferencias con los ganglios linfáticos. Pulpa roja: función depuradora de células opsonizadas y hematies envejecidos. El sistema linfoide asociado a mucosas (MALT).

Estructuras linfáticas del intestino.

24. Anatomía funcional del sistema inmune. Circulación, homing

Tráfico y circulación linfocitario. Recogida y concentración de antígeno. La circulación linfática y sanguínea. Circulación de los linfocitos T. Circulación de los linfocitos B. El sistema inmune cutáneo. La circulación de los linfocitos del MALT.

El papel de la médula ósea. Producción de anticuerpos. Concepto de "homing". Vida media de los diferentes tipos linfocitarios. Los macrófagos tisulares especializados, células dendríticas y mastocitos. Concepto de SRE (Sistema Reticulo Endotelial). El MALT: diferencias en homing y de perfil de citocinas. Localización de las células productoras de IgA. Los macrófagos alveolares.

25. 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. Presentación de antígeno. El complejo trimolecular TCR-MHC-Péptido. Reconocimiento de antígeno por las células T y B: requerimientos, señales accesorias. Segundas señales de activación. Diferencias entre epítopos reconocidos por el TCR y las Ig.

26. La respuesta inmune: fase de activación, expansión, memoria (linfocitos T)

Activación de linfocitos T. TCR: transducción de señales al interior de la célula. Activación de señales coestimuladoras. Transcripción y expresión de genes. Proteínas de activación: receptores, citoquinas. Inducción de actividad mitótica (proliferación). Expansión clonal y su regulación. Diferenciación a células efectoras o a células de memoria. Células de memoria. Características fenotípicas. Mantenimiento de la memoria T.

27. La respuesta inmune: fase efectora (anticuerpos)

Células B efectoras. Células plasmáticas. Flujo de las células a través del ganglio linfático. Migración a médula. Producción de anticuerpos. Mecanismos de acción de los anticuerpos. Receptores de la Fc de las Igs (FcR). Distribución celular. Funciones efectoras de los anticuerpos: anticuerpos neutralizantes, opsonizantes, fijadores de complemento. Inmunidad en el período neonatal.

28. La respuesta inmune: fase efectora (células)

Mecanismos efectoras del sistema inmune. Células T efectoras. Células T helper: Th1 y Th2. Perfiles de citocinas. Citocinas como moléculas efectoras. Dicotomía Th1 y Th2 en la respuesta a patógenos. Otras células efectoras del SI: Células NK, macrófagos, mastocitos. Función efectora mediada por receptores Fc. Células T citotóxicas. Mecanismos de citotoxicidad: perforinas, enzimas, linfoquinas. Citotoxicidad por inducción de apoptosis: Fas-FasL. Células T reguladoras. Citocinas reguladoras. El enigma de las células T supresoras.

29. Regulación de la respuesta inmune en periferia

Mecanismos de regulación de la respuesta inmune ya iniciada. Mecanismos celulares, regulación por anticuerpos. Feedback, red idiotipo/anti-idiotipo. Muerte celular inducida por la activación (AICD). Interacción Fas-FasL. Receptores inhibidores: motivos ITIM. Receptores de Fc inhibidores. CTLA-4: inhibición de la segunda señal. Citocinas inhibitorias. Regulación por moléculas MHC.

30. Regulación de la respuesta inmune: tolerancia

Autorregulación como propiedad esencial del SI. Mecanismos de regulación: tolerancia inmunológica. Tolerancia T: central y periférica. Deleción clonal, anergia, mecanismos supresores. Uso de animales transgénicos en el estudio de tolerancia. Tolerancia a antígenos periféricos. Posibilidades de inducir tolerancia. Tolerancia B: central y periférica.

5 - LA RESPUESTA INMUNE FRENTE A PATOGENOS

31. Inmunidad frente a bacterias

Características generales de la inmunidad frente a microorganismos. Inmunidad frente a bacterias:

Bacterias extracelulares. Respuesta inmune innata. Respuesta inmune específica.

Inmunopatología producida por los mecanismos efectoras. Mecanismos de evasión frente al sistema inmunitario.

Bacterias intracelulares. Respuesta inmune innata. Respuesta inmune específica: respuesta celular. Mecanismos de evasión. Inmunopatología producida por los mecanismos efectoras. Mycobacterium tuberculosis.

32. Inmunidad frente a hongos y parásitos

PARASITOS. Parásitos importantes: Protozoos y Helminetos. Protozoos: Mecanismos efectores de la respuesta inmune innata y específica frente a protozoos. Inmunopatología: mecanismos directos e indirectos. Malaria.

Helminetos: Mecanismos efectores de la específica: Th2 e IgE.

Mecanismos de evasión de los parásitos

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

33. Inmunidad frente a virus

Introducción. Localización de los patógenos y nivel de equilibrio. Formas de interacción

virus/célula. Receptores de los virus. Fases de la infección viral y respuesta. Elementos de la inmunidad anti-viral. Acciones de los IFNs. Acciones de las células NK. Respuesta citotóxica.

Fases de actuación de los mecanismos de inmunidad anti-viral. ciclo mínimo del patógeno.

Mecanismos virales de evasión de la respuesta: ej. Poxvirus. Mecanismos de inhibición de la vía endocítica. Inmunopatología viral. Vacunas.

SECCION 2. INMUNOPATOLOGÍA

34. Monitorización de la respuesta inmune. Métodos de detección y análisis de respuesta

Separación de poblaciones celulares: separación mediante anticuerpos conjugados con bolas magnéticas o fluorocromos (sorting). Proliferación celular: medida de la funcionalidad de las células T CD4+. Citotoxicidad celular: medida funcional de las células T CD8+. ELISA, Elispot y PCR (PCR a tiempo real): producción de citocinas.

35. Hipersensibilidad, tipos I y II

Concepto de hipersensibilidad. 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 Fce. 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.

36. Hipersensibilidad tipos III y IV

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.

37. Autoinmunidad

Introducción. Tolerancia y autoinmunidad. Autoinmunidad fisiológica. *El espectro de las enfermedades autoinmunes.* Enfermedades autoinmunes autolimitadas de causa conocida.

Enfermedades autoinmunes idiopáticas: sistémicas, órgano-específicas.

Mecanismos de autoinmunidad: autoanticuerpos, inmunocomplejos, células CD8, células CD4.

Ejemplos. Técnicas experimentales: detección de autoanticuerpos.

38. Inmunodeficiencias. Respuesta a tumores. Trasplantes

Generalidades. Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. Inmunodeficiencias que afectan a la inmunidad innata. Inmunodeficiencias que afectan a la inmunidad específica.

Inmunodeficiencia adquirida. Mecanismos causantes de inmunodeficiencias: infecciones,

malnutrición, fármacos, toxinas, radiación. Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA).

Modelos animales los ratones nude y scid. Inmunidad antitumoral: generalidades. Antígenos tumorales: oncogenes, genes mutados, expresión aberrante, antígenos oncofetales.

BIBLIOGRAFÍA

En castellano:

J. Peña Martínez (editor). Inmunología: bases moleculares y celulares. Ediciones Pirámide, S.A. Madrid, 1998 (2ª edición)

J. R. Regueiro y C. López Larrea. Inmunología: biología y patología del sistema inmune. Ed. Médica Panamericana. 2ª Edición, 1997.

A. Abbas, W. Lichtman, R. Pober. Inmunología Celular y Molecular. 5ª edición, traducida. McGraw-Hill- Interamericana, 2003.

A. Celada (editor). Inmunología Básica. Editorial Labor, Barcelona, 1994.

Satz M.L, Fainboim L. Introducción a la Inmunología. DOYMA, 1993.

Roitt, I. M., Delves P. Fundamentos de Inmunología. 10ª Edición. Panamericana, 2001.

I. Roitt, J. Brostoff, D. Male. Inmunología. 5ª edición. Hartcourt, 2000.

J. Peña Martínez (editor) Inmunología Clínica. Bases Moleculares y celulares (2ª edición) Arán editores, 2001.

También:

Sección de Inmunología del libro Medicina Interna de C. Rozman. Última Edición, 2001.
Sección editada por la Dra. T. Gallart.
(Este libro está en la Biblioteca de Medicina)

En inglés:

A. Abbas, W. Lichtman, R. Pober. Cellular and Molecular Immunology. 5th edition. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 2002.

C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, M. Shlomchik. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2001.

I. Roitt, J. Brostoff, D. Male. Immunology. 6ª edición. Churchill & Livingstone, Edinburgh, 2001.

W. E. Paul. Fundamental Immunology. 4ª edición. Raven Press, 2003.

I. Roitt. Essential Immunology. 9ª edición. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997.

D. P. Stites, A. I. Terr, T. G. Parslow. Basic and Clinical Immunology. 9ª edición. Appleton and Lange, Los Angeles, 1997.

Clark, W. R. The Experimental Foundations of Modern Immunology. John Wiley & Sons, New York, 1991.

Mecanismos efectores contra tumores: células T, células NK, anticuerpos, macrófagos.

Mecanismos de evasión tumorales. Inmunoterapia.

Trasplantes: Bases moleculares del reconocimiento alogénico. Presentación directa o indirecta del aloantígeno. Tipaje de HLA. Crossmatch. Cultivo Mixto linfocitario. Mecanismos efectores del rechazo: rechazo hiperagudo, rechazo crónico.

39.

AUTOEVALUACION