

CUESTIONARIOS PARA TUTORÍAS

**INMUNOLOGÍA
CÁTEDRA I**

AÑO 2026



***Universidad de Buenos Aires
Facultad de Medicina***

TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 1 INMUNIDAD INNATA PARTE 1

PREGUNTAS DISPARADORAS

1. ¿Cómo nos protegen las barreras naturales frente a los microorganismos?
2. ¿Sólo el intestino tiene asociada una microbiota? ¿Cuál es el papel de la microbiota en nuestro organismo? ¿Qué tipo de organismos integran la microbiota?
3. ¿Cómo logran detectar la presencia de un microorganismo las células de la inmunidad innata?
4. ¿Sólo las células inmunes innatas se activan como parte de la respuesta innata frente a un microorganismo?
5. ¿Puede la inmunidad innata reconocer a un microorganismo que nunca ha infectado al ser humano (por ejemplo, un virus que infecta a los murciélagos)?
6. Mencione las características principales de las diferentes familias de RRP.
7. ¿Por qué no todos los RRP están en la superficie celular?
8. Mónica, al encender una hornalla de su cocina, accidentalmente prende fuego a su bata, sufriendo quemaduras importantes y, posteriormente, infecciones por gérmenes que comúnmente no afectan a las personas inmunocompetentes. ¿A qué se debe esta aumentada susceptibilidad a la infección?
9. ¿De qué modo los péptidos antimicrobianos nos defienden frente a la infección?
10. La proteína HMGB1 cumple papeles esenciales en el núcleo celular en homeostasis, participando en procesos de transcripción, replicación, reparación del ADN y organización del ADN. Sin embargo, durante la sepsis*, a esta molécula se la encuentra en niveles altos en el plasma de los pacientes. ¿Es posible que una molécula como HMGB1, que cumple una función vital en el organismo, pueda disparar una respuesta inflamatoria? Justifique su respuesta. (*SEPSIS: reacción inflamatoria generalizada que puede provocar fallas orgánicas, shock séptico y la muerte).
11. ¿Qué impacto tiene la activación del sistema complemento en el contexto de la respuesta inmune innata? ¿Por qué la vía alternativa funciona como un bucle de amplificación para la formación de C3b?

CUESTIONARIO PARA AUTOEVALUACIÓN

En todas las preguntas señale las opciones CORRECTAS (puede haber más de una o ninguna):

1. Con relación a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs):

- a) Sólo son expresados por células de origen hematopoyético.
- b) Son expresados por microorganismos patógenos pero no por aquellos que integran la flora comensal.
- c) Pueden ser reconocidos por receptores de citoquinas.
- d) Un mismo PAMP puede ser reconocido por diferentes receptores de reconocimiento de patrones (RRPs).
- e) Diferentes microorganismos pueden expresar el mismo PAMP.
- f) Los principales PAMPs virales están representados por proteínas que integran la cápside viral.
- g) Las células humanas pueden expresar PAMPs.
- h) Cumplen un papel esencial en la supervivencia y/o patogenicidad de los microorganismos.

2. Con relación al sistema complemento:

- a) En el individuo sano, sus componentes se localizan tanto en el compartimento vascular como extravascular.
- b) El complejo de ataque a la membrana cumple un papel relevante como mecanismo de defensa frente a las infecciones virales.
- c) La generación de una respuesta inflamatoria en el foco infeccioso y la opsonización de los microorganismos patógenos son las funciones centrales del sistema complemento.
- d) La activación de la vía alterna del complemento conduce a la activación de la vía clásica.
- e) Las convertasas de C3 de las vías clásica y alternativa presentan la misma estructura.
- f) La presencia de ácido siálico en la superficie de un microorganismo promueve la activación de la vía alterna.
- g) La activación de la vía de las lectinas es iniciada por un receptor de reconocimiento de patrones secretado por los hepatocitos.
- h) La activación de la vía clásica del sistema del complemento por una bacteria opsonizada por anticuerpos IgG conducirá a la generación de C3b y a su interacción con grupos químicos expresados en la superficie bacteriana.
- i) En una persona sana, los macrófagos presentan factor H asociado a su membrana celular.
- j) Las células epiteliales del intestino (enterocitos) expresan RRP.
- k) Ciertos componentes del complemento son reconocidos por RRP.

3. Con relación a los queratinocitos y/o a la piel:

- a) Son células pertenecientes a la inmunidad innata.
- b) Expresan E-cadherina.
- c) Expresan RRP.
- d) Pueden ser activados por PAMPs, DAMPs y citocinas inflamatorias.
- e) Al activarse, los queratinocitos producen péptidos antimicrobianos (defensinas y catelicidinas) y citocinas inflamatorias.
- f) La dermis, pero no la epidermis, presenta vasos linfáticos.
- g) Los péptidos antimicrobianos hidrolizan macromoléculas presentes en la superficie bacteriana, mediando de este modo un efecto protector frente al desafío infeccioso.

TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 2 INMUNIDAD INNATA PARTE 2

PREGUNTAS DISPARADORAS

1. ¿Qué es la inflamación? ¿Cómo se genera?
2. ¿Qué síntomas y signos locales y sistémicos pueden presentarse en un paciente que sufre un proceso inflamatorio? ¿Qué datos de laboratorio nos ayudan a identificar estos procesos?
3. ¿Puede haber inflamación sin infección?
4. ¿Qué es la respuesta de fase aguda? ¿Y las proteínas de fase aguda?
5. ¿Qué rol cumplen los macrófagos en el proceso inflamatorio?
6. ¿Qué PAMPs virales y RRP participan en la respuesta innata antiviral? ¿En qué células se expresan estos receptores y qué consecuencias tiene su activación?
7. ¿Cuáles son las células y mecanismos efectores más relevantes en la respuesta innata antiviral?
8. ¿Cómo actúan los Interferones de tipo I? ¿Qué células los producen?
9. ¿Cómo se activan las células NK tras reconocer a una célula diana?
10. ¿Qué función cumplen las células dendríticas plasmacitoides? ¿Dónde se encuentran en situaciones homeostáticas y en situaciones de infección? ¿Cómo reconocen a los virus y qué consecuencia tiene este reconocimiento?
11. Comparar los mecanismos efectores (células y componentes humorales) más relevantes de la respuesta inmune **innata** a virus con los de la respuesta inmune **innata** frente a bacterias extracelulares que no presenten cápsula polisacárida.
12. **Caso Clínico:** En marzo de 2021, dos primos hermanos de 28 y 30 años, sin antecedentes médicos de relevancia, con idéntico acceso a los servicios de salud y similar condición física, se contagian SARS-CoV-2 durante una cena familiar.
Paciente A: 30 años, presenta fiebre leve (37.8°C), pérdida del olfato y cansancio durante 4 días. Al quinto día, sus síntomas remiten por completo.
Paciente B: 28 años, inicia con los mismos síntomas, pero al séptimo día presenta disnea (dificultad respiratoria) progresiva y una saturación de oxígeno del 88% (valor normal >95%). Es ingresado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con neumonía bilateral organizada y requiere ventilación mecánica invasiva. Sus marcadores inflamatorios, entre ellos la Interleuquina 6 (IL-6), están extremadamente elevados.

a) En función de lo aprendido en la clase de hoy ¿qué componente del sistema inmune podría no ser funcional en el paciente B?

Ambos pacientes son invitados a participar de un protocolo de investigación clínica cuyo objetivo es investigar si el curso grave de COVID-19 que presentan algunos pacientes puede deberse a mutaciones en 2 loci que previamente fueron identificados como mutados en pacientes con gripe potencialmente mortal: mutaciones en TLR3 e IRF7*. (*IRF7: Factor de transcripción involucrado en la vía transduccional que se activa tras la estimulación de TLR7. Tanto TLR3 como TLR7 reconocen ARN del SARS-CoV-2 y tras su activación disparan la síntesis de IFNs de tipo 1.)

El análisis genético reveló que el paciente A presenta variantes salvajes (wild type*) para los genes TLR3 e IRF7, mientras el paciente B presenta una mutación con pérdida de función en

el gen IRF7.

(*Wild Type o wt: se refiere a que el gen analizado conserva la secuencia de referencia, es decir, no se encuentran cambios relevantes en el mismo).

b) Explique las razones por las que la mutación en alguno de estos genes podría condicionar el curso de la infección por SARS-CoV-2.

13. ¿Todos los RRP's son fagocíticos? ¿A través de qué otros receptores fagocíticos, los neutrófilos o macrófagos pueden fagocitar microorganismos?
14. ¿Qué ocurre con los niveles séricos del componente C3 del sistema complemento en el transcurso de los primeros días de un proceso infeccioso bacteriano?
15. Mencionar muy brevemente los distintos pasos de la extravasación leucocitaria y las moléculas involucradas, tomando como ejemplo la extravasación del neutrófilo a un foco infeccioso causado por una bacteria extracelular.

CUESTIONARIO AUTOEVALUACIÓN

En todas las preguntas señale las opciones CORRECTAS (puede haber más de una o ninguna):

1. Con relación a las células dendríticas plasmacitoides:

- a) Expresan CCR7 y L-selectina.
- b) Producen altas concentraciones de interferón-gamma frente a una infección viral.
- c) Reconocen a los ácidos nucleicos virales, en primer lugar, a través de los receptores RIG-1.
- d) Frente a las infecciones bacterianas producen altas concentraciones de interferones de tipo I.
- e) Su superficie celular presenta altos niveles de ácido siálico.
- f) Expresan receptores para interferones de tipo I.
- g) Presenta un patrón de migración similar al de los neutrófilos.
- h) Fagocitan microorganismos.

2. Con relación a las células NK:

- a) La mayoría de las células NK presentes en sangre periférica expresan altos niveles de CD16, CCR7 y L-selectina.
- b) La mayoría de las células NK presentes en sangre periférica expresan la capacidad de migrar, a través de un endotelio plano, a tejidos inflamados.
- c) Las células NK pueden ser activadas sin entrar en contacto con células infectadas por virus o células neoplásicas.
- d) Los receptores KIR reconocen moléculas de histocompatibilidad de clase I y pueden mediar señales inhibitorias o estimuladoras en las células NK.
- e) Un mismo receptor KIR puede mediar señales inhibitorias o estimuladoras en la célula NK, dependiendo del tipo de molécula de histocompatibilidad de clase I que reconozca.
- f) Los anticuerpos que opsonizan células tumorales median una señal estimuladora sobre la célula NK.
- g) Las células NK a través de sus receptores estimulatorios pueden reconocer: moléculas de clase I del CMH, anticuerpos IgG y moléculas expresadas por células enfrentadas a estímulos estresores.
- h) Las perforinas liberadas por las células NK activan al sistema de caspasas en la célula blanco, induciendo su apoptosis.
- i) La trimerización de FasL en la célula blanco induce su apoptosis.
- j) La expresión de granzimas y perforinas es similar en todas las células NK presentes en sangre periférica de un individuo sano.

3. Con relación a los interferones de tipo I:

- a) Son producidos por todas las células infectadas por virus.
- b) Inducen en células no infectadas por virus la expresión de más de un centenar de genes que codifican para proteínas con capacidad anti-viral.
- c) Inhiben la actividad citotóxica de las células NK.
- d) Ejercen en forma directa un efecto citotóxico sobre los virus o sobre células infectadas por virus.
- e) Su producción, por parte de las células dendríticas plasmacitoides, se incrementa en los días posteriores a una infección viral, alcanzando su pico a los 7-10 días post-infección.
- f) Juegan un papel importante en la protección contra infecciones virales, tumores e infecciones causadas por bacterias capsuladas.
- g) Ejercen efectos autócrinos, parácrinos y endócrinos.
- h) Un hepatocito, en respuesta a una infección viral, producirá interferones de tipo I luego de reconocer a los ácidos nucleicos virales, en primer lugar, a través de los receptores tipo Toll (TLR) 7 y 9.

4. Con relación a las selectinas:

- a) Las mismas selectinas pueden ser expresadas por neutrófilos y células endoteliales.
- b) Median la adherencia estable de los neutrófilos al endotelio.
- c) Algunas de ellas son sialomucinas.
- d) Interactúan con integrinas.
- e) Sólo los neutrófilos activados expresan L-selectina.
- f) Sólo los neutrófilos activados expresan sialomucinas.
- g) Presentan en su estructura dominios similares a los expresados por las inmunoglobulinas.
- h) La expresión de E-selectina en las células endoteliales se incrementa al inducir la activación del endotelio.
- i) Las selectinas pueden interactuar entre ellas.

5. Con relación a las integrinas:

- a) La integrina MAC-1 es expresada por los neutrófilos en reposo y presenta una alta afinidad por las moléculas ICAM-1 e ICAM-2 expresadas por el endotelio.
- b) La afinidad de las integrinas por sus ligandos, las moléculas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, puede variar dependiendo del estado de activación de las células que expresan las integrinas.
- c) Las integrinas son capaces de interactuar con quimiocinas.
- d) Median la adherencia estable del neutrófilo al endotelio.
- e) Participan del *rolling* de los neutrófilos sobre el endotelio.
- f) Interactúan con las moléculas de glicosaminoglicanos expresados sobre la superficie luminal del endotelio.
- g) Establecen interacciones homofílicas.

6. Con relación a las quimiocinas:

- a) La secreción de las quimiocinas se produce en respuesta a procesos infecciosos.
- b) No solo median un efecto quimiotáctico, también incrementan la afinidad de las integrinas por sus ligandos.
- c) Las quimiocinas presentan alta carga negativa, lo que les permite interactuar con proteoglicanos expresados en la cara luminal del endotelio.
- d) Entre las quimiocinas, la IL-8 es la que juega el papel más importante como quimioattractante del neutrófilo.
- e) Las quimiocinas pueden, en ocasiones, mediar un efecto quimiocinético.
- f) Participan en el fenómeno de *rolling* de los neutrófilos.
- g) Un mismo receptor de quimiocinas puede reconocer diferentes quimiocinas.

- h) Algunas de ellas son proteínas de fase aguda.
- i) Algunas de ellas pueden activar el sistema del complemento.
- j) Algunas de ellas pueden mediar un efecto citotóxico sobre células infectadas.

7. Con relación a la respuesta inmune innata frente a infecciones virales:

- a) Los principales PAMPs reconocidos son los ácidos nucleicos virales.
- b) Los ácidos nucleicos virales son reconocidos, principalmente, por los TLR 3, 7, 8 y 9 y también por los receptores NOD (NLR).
- c) Los interferones de tipo I incrementan la expresión de moléculas del CMH de clase I, favoreciendo de este modo la activación de las células NK.
- d) Las moléculas del CMH de clase I están integradas por cuatro cadenas diferentes.
- e) La mayoría de las infecciones virales en el hombre son contraídas a través de la piel.
- f) La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, mediada por las células NK contra células infectadas por virus, es activada por anticuerpos que reconocen epítopes virales en la superficie de la célula infectada.
- g) Los principales ligandos inhibidores de las células NK son las moléculas del CMH de clase I.
- h) Todas las células NK presentan una similar expresión de receptores para el fragmento Fc de la IgG (RFc γ).
- i) Los neutrófilos juegan un papel destacado en la defensa contra las infecciones virales.

8. Con relación a las infecciones virales y bacterianas:

- a) Las respuestas inmunes que desencadenan son inducidas por el mismo tipo de PAMPs.
- b) En la respuesta inmune que desencadenan, el sistema complemento juega un papel relevante.
- c) Se inician en puertas de entrada diferentes del organismo.
- d) Sólo en las infecciones virales la continuidad de las membranas mucosas juega un papel protector.
- e) Sólo las infecciones bacterianas suelen acompañarse de la producción de altos tenores de IL-1, TNF- α e IL-6 por parte de los macrófagos.
- f) Sólo las infecciones virales suelen acompañarse de la producción de altos tenores de interferones de tipo I por parte de las células dendríticas plasmacitoides.
- g) Sólo las infecciones virales pueden desarrollar un curso crónico.
- h) Sólo las infecciones bacterianas inducen la migración de las células dendríticas a los ganglios linfáticos por la vía aferente linfática.
- i) Sólo las infecciones virales ofertan PAMPs que puedan ser reconocidos a través de receptores de tipo Toll.
- j) El papel protector mediado por neutrófilos, macrófagos, células NK y células dendríticas plasmacitoides es distinto en cada una de ellas.

9. Con relación a las siguientes afirmaciones:

- a) La adherencia estable de los neutrófilos al endotelio involucra integrinas, miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas y quimiocinas.
- b) Los macrófagos activados en un perfil inflamatorio producen IL-23 e interferón- γ .
- c) Los macrófagos activados en un perfil inflamatorio producen factores que promueven la producción de células mieloides en la médula ósea.
- d) Las proteínas de fase aguda PCR y MBL promueven la fagocitosis de bacterias.
- d) El fibrinógeno es una proteína de fase aguda que actúa como inhibidor de proteasas.
- e) Las células NK producen las citocinas interferón- γ y TNF- α .
- f) A medida que se resuelve el proceso infeccioso bacteriano, los neutrófilos y macrófagos presentes en el mismo abandonan del sitio infeccioso.
- g) Todas las caspasas median un efecto promotor de la apoptosis.
- h) Las perforinas liberadas por las células NK son endocitadas por las células blanco a ser destruidas.
- i) Todos los leucocitos, convenientemente estimulados, producen IROs por activación de la enzima NADPH oxidasa.

- j) El TLR9 reconoce ADN viral mientras que TLR5 reconoce flagelina.
- k) La activación del inflammasoma requiere de la activación de receptores de la familia Nod (NLRs) por PAMPs o DAMPs.
- l) Los neutrófilos infiltran los tejidos, en respuesta a la infección bacteriana, extravasándose a través de un endotelio plano.
- m) Los neutrófilos expresan las siguientes moléculas: L-selectina, sialomucinas, CR1 (receptor de complemento de tipo I) e integrinas.

10. ¿Cuál o cuáles de los siguientes eventos ocurre/n en el transcurso de una infección bacteriana que afecta a la piel?

- a) La citotoxicidad celular dependiente (CCDA) mediada por neutrófilos contra bacterias opsonizadas por anticuerpos IgG.
- b) La fagocitosis de bacterias no opsonizadas por neutrófilos y macrófagos.
- c) La extravasación de monocitos al sitio de infección a las 2-3 hs posteriores al inicio del proceso infeccioso.
- d) La activación de la vía clásica del complemento en el foco infeccioso en las primeras 24 hs de iniciado el proceso infeccioso.
- e) La activación de la vía alterna del complemento para el caso de bacterias que presentan en su superficie un bajo tenor de ácido siálico.
- f) La percepción por parte del macrófago de señales capaces de inducir su diferenciación en un perfil alternativo.
- g) El arribo de precursores de células dendríticas convencionales o mieloides al sitio de infección, durante la primera hora postinfección.
- h) La activación del endotelio local por citocinas inflamatorias producidas por el macrófago.

11. Los granulocitos neutrófilos presentan las siguientes propiedades:

- a) La enzima NADPH oxidasa se encuentra activada en forma constitutiva.
- b) Presentan una vida media en circulación de aproximadamente una semana.
- c) Presentan una gran capacidad de producir y secretar citocinas y quimiocinas.
- d) Los péptidos antimicrobianos contenidos en sus gránulos son capaces de degradar proteínas e hidratos de carbono.
- e) En el individuo sano se encuentran poblando profusamente la dermis.
- f) Cumplen un papel relevante en la defensa frente a las infecciones parasitarias.
- g) Fagocitan microorganismos a través de RRP, receptores del complemento y receptores para el fragmento constante (Fc) de las inmunoglobulinas (RFc).
- h) Su producción en médula ósea se acelera en respuesta a las infecciones bacterianas.

12. En un paciente que sufre una infección bacteriana que se acompaña de fiebre y neutrofilia:

- a) Las proteínas de fase aguda inducen la neutrofilia.
- b) La fiebre es consecuencia de la producción de citocinas inflamatorias producidas por el macrófago.
- c) Las proteínas de fase aguda son secretadas por el hepatocito, en respuesta a su estimulación por citocinas inflamatorias producidas por el macrófago.
- d) Las proteínas de fase aguda pueden mediar por sí solas la destrucción del patógeno.
- e) Las proteínas de fase aguda pueden mediar un efecto protector sobre los tejidos del individuo.
- f) La capacidad microbicida del macrófago se mostrará comprometida si el paciente en cuestión sufre de enfermedad granulomatosa crónica.
- g) Los macrófagos activados producen diferentes familias de quimioattractantes.
- h) La producción de IL-23 por parte de los macrófagos promueve neutrofilia e incremento de la temperatura corporal.
- i) La producción de IL-8 por parte del macrófago promueve la neutrofilia.

- j) La generación de la respuesta inflamatoria inducida por activación del sistema complemento es mediada fundamentalmente por C3a y C5a.

TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 3 INTRODUCCIÓN A LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

PREGUNTAS DISPARADORAS

1. ¿Cómo reconoce la inmunidad adaptativa a los microorganismos?
2. ¿Cómo logra nuestro organismo generar miles de millones de linfocitos con receptores antigénicos distintos cuando nuestro genoma cuenta con una cantidad limitada de genes (20.000 aproximadamente)?
3. ¿Qué se entiende por repertorio linfocitario?
4. ¿Todas las células de nuestro cuerpo tienen el mismo genoma?
5. ¿Cómo se activan los linfocitos T y B vírgenes?
6. ¿Dónde y cómo se produce la activación de la respuesta inmune adaptativa?
7. ¿Cuántas moléculas de CMH clásicas distintas pueden expresar en su membrana los macrófagos de un individuo? Explique los conceptos de poligenismo y codominancia con relación a las moléculas de histocompatibilidad. Explique los conceptos de polimorfismo y haplotipo.
8. ¿Qué utilidad podría tener la existencia de este gran polimorfismo en las moléculas de histocompatibilidad para la especie humana?
9. En una comunidad rural del África subsahariana se observa una discrepancia clínica notable durante una epidemia de malaria por *Plasmodium falciparum*. Mientras que un grupo de niños desarrolló malaria cerebral (forma grave), otro grupo de niños sólo presentó malaria no complicada o permaneció asintomático. Ante esta variabilidad en la presentación clínica, se analizaron los alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) en ambos grupos. Los resultados mostraron que el alelo **HLA-B53** era más frecuente en los niños que cursaron con malaria no complicada que en aquellos que desarrollaron malaria cerebral. Este hallazgo sugirió que la portación de dicho alelo es un factor de protección frente a la forma severa de la enfermedad.
 - a) Explique, teniendo en cuenta la vía endógena de procesamiento antigénico, por qué la presencia de un alelo HLA específico (como el B53) podría marcar la diferencia entre los distintos desenlaces de la infección.

El alelo HLA-B53 es frecuente en África occidental donde la malaria es endémica, pero muy poco frecuente en otras zonas donde la malaria no es común.

- b) Si el alelo HLA-B53 se asocia con protección frente a la malaria cerebral por *Plasmodium falciparum*, ¿por qué en poblaciones donde la malaria ha sido endémica durante años aún persiste una diversidad de alelos HLA y los individuos no son todos homocigotas para ese alelo? En este contexto, analice qué sucedería con la diversidad del repertorio de reconocimiento de otros patógenos si se seleccionara positivamente un solo alelo HLA en toda la población, y la repercusión que esto tendría en la respuesta inmune frente a infecciones diversas o emergentes.

CUESTIONARIO PARA AUTOEVALUACIÓN

En todas las preguntas señale las opciones CORRECTAS (puede haber más de una o ninguna):

1. Con relación a las moléculas del CMH de clase I clásicas:

- a) Todos los individuos expresan los genes de clase I denominados A, B y C.
- b) Tanto los hepatocitos como los macrófagos pueden expresar hasta 6 moléculas diferentes correspondientes a moléculas clásicas del CMH de clase I.
- c) La molécula CD8 interactúa con las moléculas clásicas del CMH de clase I.
- d) Cada molécula del CMH de clase I clásica es capaz de unir un único péptido.
- e) Las moléculas de clase I clásicas están integradas por 4 cadenas.
- f) Se entiende por polimorfismo la capacidad de un individuo de expresar múltiples alelos para cada uno de sus genes clásicos del CMH.
- g) La cadena beta 2 microglobulina no es polimórfica.
- h) El surco que alberga el péptido antigénico involucra dominios que pertenecen solo a la cadena alfa.
- i) Las moléculas de clase I clásicas unen el péptido antigénico en el citosol.

2. Con relación a las moléculas del CMH de clase II:

- a) En un individuo, todos sus macrófagos expresan las moléculas HLA-DP, DQ y DR.
- b) Las moléculas de clase II del CMH se expresan en macrófagos, células NK, células dendríticas y linfocitos B.
- c) Las moléculas de clase II están integradas por dos cadenas diferentes, ambas polimórficas.
- d) Dos hermanos gemelos univitelinos presentarán las mismas moléculas del CMH de clase II.
- e) Las moléculas del CMH de clase II unen el péptido antigénico en endosomas.
- f) En la población pueden existir cientos de miles de haplotipos HLA diferentes.
- g) La biosíntesis de las moléculas de clase II del CMH ocurre en endosomas.
- h) Un linfocito B puede expresar hasta 6 moléculas de clase II diferentes.
- i) La molécula CD4 interactúa con las moléculas de clase II del CMH.

3. Con relación a las células dendríticas convencionales o mieloides:

- a) Ingresarán al área paracortical de los ganglios linfáticos por vía aferente linfática.
- b) Su maduración será inducida por la unión de péptidos antigénicos a sus moléculas del CMH.
- c) Al madurar incrementan la expresión de moléculas de clase II del CMH y su capacidad de procesar antígenos.
- d) Al madurar incrementan la expresión de E-cadherina.
- e) Comparten con los macrófagos su capacidad de activar linfocitos T vírgenes.
- f) Sólo las células dendríticas activadas por PAMPs mostrarán una alta capacidad macropinocítica.
- g) Difieren, en relación con las células dendríticas plasmacitoides, en su patrón de migración.
- h) Cumplen un papel crítico en la inmunidad antibacteriana, pero no en la inmunidad antiviral.
- i) Las células de Langerhans son células dendríticas inmaduras.
- j) La maduración de las células dendríticas puede ser inducida por PAMPs o por citocinas inflamatorias, y tarda aproximadamente 1 semana en completarse.
- k) Las células dendríticas convencionales o mieloides presentes en la epidermis se encuentran en una relación 1:2 con relación a los queratinocitos.

4. Con relación al procesamiento antigénico por vía endógena o biosintética.

- a) Conduce a la generación de péptidos antigénicos que activarán a células T CD8+.
- b) Es operativo en células endoteliales y fibroblastos.
- c) Requiere de la presencia de proteasomas.
- d) Requiere que los transportadores TAP-1/TAP-2 transloquen péptidos antigénicos al interior del retículo endoplásmico.
- e) Requiere que la degradación del antígeno se complete en el interior del retículo endoplásmico.
- f) En ausencia de procesos infecciosos, las moléculas del CMH de clase I se cargarán con péptidos originados de la degradación de proteínas propias.
- g) En el retículo endoplásmico, el surco de la molécula de clase I se encuentra ocupado por la

cadena invariante.

- h) Un paciente deficiente en moléculas TAP mostrará en sus células una menor expresión de moléculas del CMH de clase I.
- i) La maduración de las células dendríticas incrementa la presencia de proteasomas en el citosol.
- j) Es operativa en los eritrocitos.

5. Con relación a los siguientes enunciados:

- a) La presentación cruzada de antígenos permite que antígenos endocitados sean presentados por moléculas del CMH de clase II.
- b) La presentación cruzada de antígenos permite que los antígenos citosólicos sean presentados por moléculas del CMH de clase I.
- c) La presentación cruzada de antígenos permite que los antígenos, sin ser procesados, sean presentados por moléculas del CMH.
- d) La presentación cruzada de antígenos es la única vía que permitirá la activación de células T CD8+ frente a antígenos tumorales.
- e) La presentación cruzada de antígenos permite que una célula dendrítica convencional que no es infectada por un virus particular presente péptidos virales a linfocitos T CD8+ específicos.
- f) Las distintas vías de procesamiento antigénico pueden ocurrir en forma simultánea en una célula dendrítica.
- g) Los fibroblastos son células presentadoras de antígeno.
- h) Una molécula de clase I clásica del CMH puede unir centenares de péptidos antigénicos diferentes, uno por vez.
- i) Diferentes moléculas del CMH diferirán en la afinidad con la que unirán un péptido antigénico particular.

6. Con relación a los siguientes enunciados:

- a) Los linfocitos B, pero no los linfocitos T, podrán reconocer epitopes conformacionales.
- b) Un epitope conformacional es destruido en el transcurso del procesamiento antigénico.
- c) Tanto los linfocitos T como los linfocitos B pueden reconocer epitopes lineales.
- d) Los linfocitos B y T que reconocen un mismo antígeno, suelen reconocer el mismo epitope antigénico del mismo.
- e) Un linfocito B puede presentar péptidos antigénicos al linfocito T.
- f) Un linfocito T puede presentar péptidos antigénicos al linfocito B.
- g) Una célula dendrítica puede presentar simultáneamente péptidos a linfocitos T CD4 y a linfocitos T CD8.

7. Con relación a los siguientes enunciados. Un individuo sufre una infección por virus influenza, agente etiológico de la gripe:

- a) Las células T *naive* tomarán contacto con antígenos virales, por primera vez, en los ganglios drenantes de la mucosa respiratoria.
- b) La maduración de las células dendríticas convencionales presentes en la mucosa respiratoria será inducida, en primer lugar, por los IFN de tipo I producidos por las células dendríticas plasmacitoides.
- c) Las células dendríticas convencionales o mieloides presentarán antígenos a los linfocitos T a la semana de iniciado el proceso infeccioso.
- d) Las células NK migrarán a la mucosa infectada desde la sangre periférica a través de un endotelio plano.
- e) Las células NK activarán una respuesta citotóxica contra células epiteliales infectadas al ser estimuladas, en primer lugar, por ácidos nucleicos virales.
- f) Los IFN de tipo I mediarán un efecto estimulador sobre las células NK y activarán, en células parenquimatosas tanto infectadas como no infectadas, la producción de centenares de proteínas con actividad antiviral.
- g) El haplotipo particular del individuo infectado determinará la eficiencia con la cual la infección

viral será erradicada.

- h) Las células dendríticas convencionales sólo podrán procesar antígenos virales para ser presentados junto con MHC de clase I si los antígenos provienen de virus que las hayan infectado.

8. Con relación a los siguientes enunciados. Un individuo sufre una infección respiratoria bacteriana:

- a) La opsonización de las bacterias capsuladas es necesaria para su efectiva fagocitosis por macrófagos y células dendríticas convencionales inmaduras.
- b) Los ácidos nucleicos bacterianos representan los PAMPs más importantes que reconocerán los RRP's expresados por macrófagos y células dendríticas.
- c) La maduración de las células dendríticas y su migración a los ganglios drenantes de la mucosa respiratoria serán inducidas, en primer lugar, a través de los TLR expresados en la membrana celular.
- d) Las células dendríticas plasmacitoides jugarán un papel relevante en la resolución de la infección.
- e) En la fase aguda del proceso infeccioso la principal opsonina involucrada es C3b.
- f) Los polisacáridos que integran su cápsula podrán ser reconocidos por TLRs expresados por los macrófagos.
- g) Las moléculas del CMH de clase I clásicas pueden presentar hidratos de carbono.
- h) La fagocitosis de bacterias por macrófagos permitirá el procesamiento de antígenos proteicos bacterianos y su presentación a través de moléculas del CMH de clase II.

9. Con relación a las siguientes afirmaciones:

- a) Con relación al CMH, el concepto de polimorfismo refiere a la existencia de múltiples genes.
- b) Una molécula particular del CMH de clase II puede unir centenares de péptidos diferentes, uno por vez.
- c) En cuanto a la expresión de las moléculas de clase II del CMH, una cadena alfa de origen materno puede expresarse junto a una cadena beta de origen paterno.
- d) Los linfocitos B2 pueden reconocer péptidos antigénicos presentados por moléculas del CMH.
- e) La autofagia permite la presentación de antígenos presentes en el citosol a través de moléculas de clase I del CMH.
- f) Las moléculas del CMH de clases I y II comparten, como propiedad estructural, la presencia de una cadena alfa con elevado polimorfismo.

10. Con relación a las siguientes afirmaciones:

- a) Los glucosaminoglicanos unen a las quimiocinas en la superficie luminal del endotelio.
- b) La maduración de los endosomas involucra un incremento en su contenido en enzimas lisosomales y la disminución de su pH interno.
- c) El BCR y el TCR comparten moléculas idénticas que les permiten activar vías de señalización intracelular.
- d) Las vías de procesamiento endógena y exógena podrán conducir a la presentación de péptidos antigénicos tanto a linfocitos T *naive* como a linfocitos T efectoras.
- e) Los neutrófilos, los macrófagos y las células dendríticas convencionales comparten una similar potencialidad microbiostática y microbicida.
- f) Los receptores KIR inhibitorios y estimulatorios pueden compartir idénticos dominios extracelulares (dominios de reconocimiento).
- g) La macropinocitosis es mediada por todas las CPA profesionales e involucra la participación de receptores lectina tipo C.

11. ¿Qué entiende por haplotipo de HLA? Conociendo la forma en que se heredan las moléculas del CMH, ¿Cuál es la probabilidad de que dos hermanos sean histoiénticos (que comparten ambos haplotipos)? ¿Y haploidenticos (que comparten un haplotipo)?

TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 4 LINFOCITOS T

PREGUNTAS DISPARADORAS

1. ¿Cómo y dónde se genera el repertorio de linfocitos T?
2. Una niña de 2 años y 8 meses que es derivada al servicio de inmunología por su pediatra de cabecera. Su historia clínica indica que en los primeros meses de vida sufrió dos episodios de bronquiolitis, uno de ellos grave, por virus sincicial respiratorio, que requirió internación. Además, sufrió infecciones repetidas del tracto respiratorio inferior, una de ellas por parainfluenza, así como varios episodios de neumonía y otitis media a repetición. No presenta infecciones fúngicas ni oportunistas graves. Nació de término, sin complicaciones neonatales. Sus padres son primos hermanos. No hay otros niños afectados en la familia. Al examen físico: luce pequeña para la edad, sin adenopatías, sin hepatoesplenomegalia.

Los exámenes de laboratorio que le practicaron arrojaron los siguientes resultados:

- Linfocitos T CD3+ totales: Número dentro del rango de referencia
- Linfocitos T CD4+: Número dentro del rango de referencia
- Linfocitos T CD8+: Ausentes
- Expresión de CMH de clase I en superficie: Ausente
- Inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM): Dentro del valor de referencia
- Células NK (CD56+CD3-): Número normal.

- a) ¿Qué proceso durante el desarrollo del linfocito T en el timo podría explicar este hallazgo?
 - b) Si las células epiteliales del timo no expresan MHC clase I en su superficie, ¿qué ocurre con los timocitos doble positivos? ¿Qué destino tienen?
 - c) ¿Por qué en este caso los linfocitos T CD4+ y las inmunoglobulinas son normales?
 - d) ¿Qué relación existe entre el defecto molecular que presenta la paciente y las infecciones que padece?
 - e) La deficiencia de MHC clase I presenta un espectro clínico amplio, que va desde pacientes asintomáticos hasta aquellos con enfermedad grave con riesgo para la vida. Aunque todavía no se comprende completamente, algunos estudios han reportado una disfunción en las células NK de estos pacientes. De acuerdo con lo estudiado en el seminario anterior, ¿cuál es el papel de las moléculas de MHC clase I en la regulación de la citotoxicidad de las células NK en individuos sanos?
3. ¿Cómo y dónde se activa un linfocito T virgen?
 4. ¿Cómo reconoce un linfocito T CD8 citotóxico a la célula blanco que debe eliminar? Examine las diferencias entre la estrategia de reconocimiento utilizada por las células NK.
 5. ¿Cuáles son los mecanismos efectores llevados adelante por los linfocitos T CD4 en respuesta a infecciones por a) microorganismos de replicación intracelular, b) bacterias y hongos de replicación extracelular, y c) parásitos tipo helmintos?
 6. ¿En qué mecanismos se encuentra involucrada la molécula CD40L expresada en la superficie de los linfocitos T CD4 activados?
 7. ¿De qué forma el IFN-gamma potencia la respuesta antiviral?
 8. Juan, enfermero de un hospital, entra por primera vez en contacto con aerosoles provenientes de pacientes con neumonía de etiología bacteriana.

- a) ¿Cuáles son los primeros mecanismos de defensa que podrían impedir el ingreso de los patógenos al organismo?
- b) Si estos mecanismos no logran impedir el ingreso de los patógenos al intersticio pulmonar. ¿Qué otros mecanismos tempranos de defensa podrían controlar la propagación de la infección?
- c) Con respecto a los antígenos en el intersticio pulmonar. ¿En qué forma se los puede encontrar, qué camino siguen y cómo son presentados para generar una respuesta inmune adaptativa?
- d) Considerando que se trata de una bacteria de replicación extracelular. ¿Qué tipo de respuesta T (TH1, TH2 o TH17) sería beneficiosa a fin de erradicar la infección? Justifique.
- e) Contestar las preguntas a y b para el caso de una infección viral.

9. X es una bacteria de vida intracelular.

- a) ¿En qué compartimentos de la célula huésped podría albergarse?
- b) ¿Qué tipo de respuesta inmune adaptativa logrará controlar la infección en cada uno de los casos planteados en (a)?
- c) Si se tratase de una bacteria que se alojara en el sistema vesicular, ¿De qué manera podría evadir al sistema inmune, evitando así su destrucción?
- d) Si infectara a un individuo deficiente en la expresión de moléculas de clase II, ¿cree usted que este individuo tendría dificultades para montar una respuesta inmune eficiente contra la misma?

10. El parásito helminto *Brugia malayi* causa filariasis en humanos. Uno de los mecanismos de virulencia de este parásito consiste en la secreción de proteínas homólogas a las cistatinas de los mamíferos. Las cistatinas son proteínas inhibidoras de la acción de diversas proteasas, entre las cuales se encuentran las proteasas endosomales. Una vez secretadas, estas proteínas parasitarias son endocitadas por las células del hospedador cercanas al parásito:

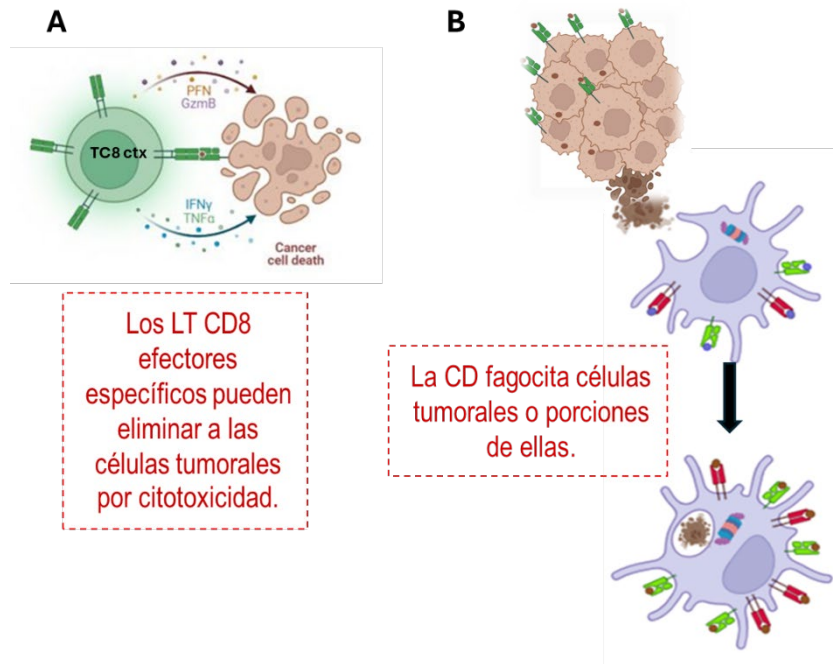
a) ¿Qué consecuencias imagina que tendrá este fenómeno en el desarrollo de la respuesta inmune innata contra bacterias extracelulares y contra el parásito?

b) ¿Si las proteínas parasitarias fuesen endocitadas por células dendríticas, qué vía de procesamiento antigénico se vería afectada por las proteínas secretadas por el parásito? Describa brevemente esta vía de procesamiento antigénico.



c) ¿Cuál será la consecuencia de la inhibición del procesamiento antigénico en el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa contra el parásito?

11. Las células tumorales pueden expresar neoantígenos, cuyos péptidos son presentados en el marco de las moléculas del CMH de clase I que expresa la propia célula maligna. Es así como la respuesta inmune antitumoral puede incluir la activación de una respuesta T CD8 citotóxica efectiva contra péptidos provenientes de esos neoantígenos tumorales (Figura A). Teniendo en cuenta que las células dendríticas (CD) fagocitarán células tumorales o porciones de ellas, procesarán las proteínas y presentarán péptidos en su superficie en el marco de las moléculas del CMH (Figura B), responda las siguientes preguntas:



- ¿Qué vías de procesamiento y presentación empleará la CD luego de la situación planteada en la Figura B? Indique en el marco de qué moléculas del CMH se presentarán los péptidos, a qué linfocitos T vírgenes podrán activar y qué células T efectoras se generarán.
- Explique cómo logra la CD activar a los linfocitos T CD8 vírgenes específicos para péptidos provenientes de los neoantígenos tumorales.

12. Un joven de 19 años, sin antecedentes patológicos relevantes ni registro de viaje reciente, se presenta a la consulta por un cuadro de fiebre persistente, odinofagia intensa y fatiga progresiva de 10 días de evolución. Presenta adenopatías cervicales dolorosas, cefalea y mialgias generalizadas. Niega tos productiva, disnea o síntomas gastrointestinales. Refiere haber compartido mate con un compañero con cuadro similar hace 3 semanas. No registra vacunación reciente. Luego del examen físico y de la evaluación de los estudios complementarios que se le solicitaron, el diagnóstico es de mononucleosis infecciosa producto de una infección por el virus de Epstein-Barr (VEB).

- Considerando que el VEB infecta activamente linfocitos B ¿a través de qué vía de procesamiento antigénico serán presentados los péptidos virales producidos por la célula B infectada? ¿Qué moléculas del CMH estarán implicadas y a qué subpoblación linfocitaria se los presentará?
- Dado que las células dendríticas (CD), a diferencia de los linfocitos B y las células epiteliales, no constituyen el principal blanco de infección por el virus ¿Cuáles son las principales vías de procesamiento y presentación que utilizarán estas células para presentar péptidos virales? ¿a qué poblaciones linfocitarias activarán?
- ¿En qué sitio anatómico ocurrirá la presentación de los antígenos virales por las CD a los linfocitos T CD4 y CD8 vírgenes? Describa las señales necesarias para la activación de dichos linfocitos. ¿Qué ocurriría si la CD sólo aportara la señal 1 en ausencia de coestimulación?

CUESTIONARIO PARA AUTOEVALUACIÓN

En todas las preguntas señale las opciones CORRECTAS (puede haber más de una o ninguna):

1. Con relación a la citoquina interferón- γ :

- a) Es producida por células TH1, células T CD8+ y células NK.
- b) Los macrófagos expresan receptores para el interferón- γ .
- c) Inhibe la diferenciación de las células T CD4+ en un perfil Th17.
- d) Promueve la diferenciación de las células T CD4+ en un perfil Th1.
- e) Inhibe la diferenciación de las células T CD4+ en un perfil Th2.
- f) Promueve la inmunidad antiviral.
- g) Ejerce un efecto quimiotáctico sobre los macrófagos.
- h) Promueve la expansión clonal de las células Th1.
- i) Activa a las células NK y a los mastocitos.

2. Con relación al perfil TH2:

- a) La diferenciación de las células T CD4+ en un perfil TH2 es promovida por las citocinas IL-4, IL-33, TSLP e IL-25.
- b) Las células Th2 median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos inducida por anticuerpos IgE.
- c) El desarrollo de patologías alérgicas se asocia a fuertes respuestas TH2.
- d) La IL-5 promueve la producción de anticuerpos IgE.
- e) Las células TH2 producen IL-22.
- f) Un individuo carente de moléculas del CMH de clase II no podrá desarrollar respuestas TH2.
- g) Un individuo carente de moléculas del CMH de clase I no podrá desarrollar respuestas TH2.
- h) Los anticuerpos IgE pueden inducir la degranulación de los mastocitos a través de su interacción con los receptores de alta afinidad (RFc ϵ I) o de baja afinidad (RFc ϵ II) y su posterior microagregación.
- i) Las células TH2 median una actividad antiviral.

3. Con relación al perfil TH17:

- a) Media una acción protectora frente a bacterias que se reproducen en el compartimento endosomal de los macrófagos.
- b) La IL-22 induce la activación de neutrófilos y células epiteliales.
- c) La IL-17A induce la activación de neutrófilos y células epiteliales.
- d) Las células T CD4+ pueden diferenciarse en un perfil TH17 aún antes de reconocer el antígeno.
- e) Median una acción protectora frente a las infecciones micóticas.
- f) Al arribar al tejido infectado, las células TH17 no deben reconocer el antígeno nuevamente a fin de producir las citocinas IL-17A e IL-22.
- g) En el curso de la respuesta inmune, diferentes células T CD4+ pueden diferenciarse, en forma simultánea, en dos perfiles T CD4+ diferentes (por ejemplo, TFH y TH17).
- h) Para el caso de células TH17 que infiltran el parénquima hepático en respuesta a una infección micótica diseminada, los hepatocitos podrán activar a las células TH17.
- i) La secreción de IL-1 madura por parte de las células dendríticas convencionales (citocina promotora del perfil TH17), requiere del ensamblado del inflamasoma en su citosol.
- j) Luego de diferenciarse en un perfil TH17, las células T CD4 arriban a la mucosa inflamada por vía aferente linfática.

4. Con relación a la ontogenia T:

- a) En el transcurso de la selección positiva serán las células del epitelio tímico cortical las que presenten péptidos propios a través de moléculas del CMH de clases I y II a las células T doble positivas.
- b) Durante la ontogenia T la mayoría de los timocitos mueren por apoptosis en la selección negativa.

- c) El factor de transcripción AIRE permite la expresión de proteínas propias a tejidos extratímicos.
- d) La ontogenia T comienza a desarrollarse luego del nacimiento.
- e) Su objetivo central es generar el repertorio T.
- f) Los fragmentos que codifican los dominios constantes de las cadenas alfa y beta del receptor antigénico T se encuentran codificados en el genoma en la forma de segmentos V, D y J.
- g) Durante la ontogenia, la recombinación de las cadenas β , γ y δ comienzan en forma simultánea.
- h) No existe exclusión alélica para la cadena β del TCR. Las células dendríticas participan, como células presentadoras de antígeno, en la selección positiva.
- i) Dos gemelos homocigotas expresan el mismo repertorio T.

5. Con relación a los siguientes enunciados:

- a) Células T CD4+ con diferentes especificidades podrán diferenciarse en un mismo perfil funcional.
- b) La diferenciación de las células T CD4+ en distintos perfiles genera una mayor amplitud en el repertorio T.
- c) Las células T CD4+ efectoras no requieren de la señal 2 para activarse en tejidos periféricos.
- d) Al arribar al área paracortical de los ganglios linfáticos, las células T *naive* interactuarán con las células dendríticas convencionales presentes en el área paracortical a través de uniones planteadas entre las moléculas LFA-1 e ICAM-1/2.
- e) La molécula CD4 interactúa con las moléculas HLA-DP, DQ y/o DR en el transcurso de la presentación antigénica al linfocito T *naive*.
- f) En la colaboración establecida entre el linfocito B2 y la célula TFH, ambos tipos celulares reconocen el mismo epítopo antigénico.
- g) La célula TFH podrá presentar péptidos antigénicos a través de moléculas del CMH a los linfocitos B2.
- h) Las células TFH migran hacia el folículo guiadas por la quimiocina CXCL13, producida por las células dendríticas foliculares.
- i) Las citocinas IL-4, IL-21 e IL-33 inducen la diferenciación de las células T CD4+ en un perfil TH2.

6. Con relación a las células T CD8+:

- a) Un paciente con mutaciones que originan la pérdida de función de las moléculas TAP-1/TAP-2, no presentará (o presentará un número sumamente reducido) de células T CD8+ *naive* en sangre periférica.
- b) Las células T CD8 efectoras pueden ser activadas por células epiteliales infectadas en tejidos periféricos.
- c) Las células T CD8 *naive* requieren de un mayor tenor de coestimulación sobre las células dendríticas respecto del requerido por las células T CD4 *naive*.
- d) Las células T CD8 *naive* expresan CCR7, L-selectina, LFA-1 y CD3.
- e) Las dos funciones más relevantes de las células T CD8 son: mediación de una respuesta citotóxica y producción de interferón- γ .
- f) Las células T CD8+ pueden presentar péptidos antigénicos a las células T CD4+.
- g) Las células T CD4+ pueden presentar péptidos antigénicos a las células T CD8+.
- h) Las perforinas liberadas por las células T CD8+ activarán al sistema de caspasas proapoptóticas en las células blanco a ser destruidas.

7. Un paciente sufre una infección respiratoria de etiología viral:

- a) La acumulación de neutrófilos en la mucosa infectada contribuirá a la erradicación del agente infeccioso.
- b) Las células dendríticas plasmacitoides reconocerán proteínas de la cápside viral a través de los TLR 7 y 9.
- c) Las células dendríticas convencionales presentes en la mucosa madurarán a consecuencia de endocitar antígenos virales.
- d) Los antígenos virales llegarán a los ganglios linfáticos drenantes del sitio de infección por vía

hemática.

- e) La activación del sistema del complemento en la puerta de entrada de la infección contribuirá a resolver el episodio infeccioso.
- f) Si el virus no infecta a las células dendríticas convencionales, éstas no podrán presentar péptidos antigénicos virales a través de moléculas del CMH de clase I.
- g) En un individuo que se expone por primera vez al virus infectante y que no ha sido previamente vacunado, la producción de interferón- γ durante los primeros tres días de la infección estará mediada, fundamentalmente, por las células NK.
- h) La diferenciación de las células T CD4+ en un perfil TH1 y TFH contribuirá a la erradicación de la infección viral.

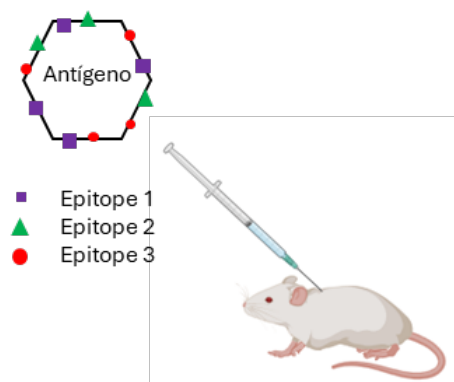
8. ¿Cuáles de las siguientes interacciones o asociaciones se plantean en el curso de la respuesta inmune?

- a) CD80/CTLA-4.
- b) CCR7/sialomucinas.
- c) IL-21/inducción de un perfil TFH.
- d) IL-6/inducción de un perfil TH17.
- e) Factor de transcripción AIRE/delección de clones T autorreactivos.
- f) Interferón- γ /inhibición del perfil TH2.
- g) TH17/activación del epitelio.
- h) IL-5/activación del mastocito.
- i) IL-23/expansión de células TH1.
- j) IL-2/activación del neutrófilo.

TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 5 LINFOCITOS B

PREGUNTAS DISPARADORAS

1. Se cuenta con una muestra de linfocitos B de sangre periférica de un individuo tomada en el año 2018 que ha sido criopreservada. Al analizar la especificidad de los BCR expresados por los LB vírgenes de esa muestra ¿podremos encontrar LB con BCRs específicos para antígenos del SARS-CoV2?
2. ¿El sistema inmune adaptativo es capaz de reconocer moléculas que no existen en la naturaleza?
3. ¿Cómo y dónde se genera la diversidad de receptores antigénicos que presentan los linfocitos B?
4. ¿Cómo reconoce un linfocito B a los antígenos? ¿Cómo se activa un linfocito B virgen? Describa los procesos que ocurren en el centro germinal.
5. ¿En qué momento de su ciclo de vida los linfocitos B modifican su ADN? ¿Y los linfocitos T?
6. Explique brevemente las diferencias entre el proceso de hipermutación somática y cambio de clase. ¿Dónde ocurre cada evento? ¿En qué consisten? ¿Cuáles son sus consecuencias? ¿Afectan al repertorio B?
7. ¿Qué significado clínico tiene la observación de que un individuo tiene en su sangre IgG específica para un microorganismo determinado? ¿Y la presencia de IgM?
8. ¿Cómo nos defienden los anticuerpos de los microorganismos?
9. ¿Cuántos tipos de linfocitos B existen?
10. ¿Cómo es la respuesta de anticuerpos frente a bacterias capsuladas?
11. Se inmuniza a un animal de laboratorio con la molécula de la imagen, un antígeno proteico inmunogénico que posee tres epitopes distintos, y, al cabo de tres semanas, se buscan los anticuerpos específicos contra el antígeno en el suero del animal.



- a) ¿Espera que la producción de anticuerpos específicos sea policlonal o monoclonal?
- b) En el caso de que el antígeno en cuestión fuera una proteína inmunogénica que presentara solamente el epitope 1 repetido varias veces, ¿esperaría que la producción de anticuerpos específicos fuera policlonal o monoclonal?
- c) ¿Es posible que, en los individuos sanos, un antígeno despierte una respuesta de

anticuerpos monoclonal?

d) Mencione algún ejemplo de la utilidad de los anticuerpos monoclonales en la práctica clínica.

12. ¿Qué se entiende por antigenicidad e inmunogenicidad de una molécula? Defina ambos conceptos y explique en qué se diferencian.
13. En relación con los conceptos de antigenicidad e inmunogenicidad, ¿qué características presentan los haptenos? Fundamente su respuesta.
14. La penicilina, por ejemplo, es un hapteno que puede unirse a proteínas propias que actúan como moléculas transportadoras o carrier y, en individuos susceptibles, generar una respuesta inmune específica contra el hapteno. En relación con este enunciado, ¿qué cambios ocurren en el hapteno en términos de antigenicidad e inmunogenicidad al asociarse a una proteína transportadora? Explique qué sucede desde el punto de vista del procesamiento antigénico, la activación de linfocitos T y B y la producción de anticuerpos específicos.
15. El virus del herpes simple (HSV) es un microorganismo que infecta la piel y mucosas produciendo lesiones localizadas eritematosas (rojas) y vesiculosas, muy dolorosas.



El contagio se produce mediante el contacto con lesiones de un paciente infectado y causa habitualmente un cuadro agudo y autolimitado denominado herpes labial o genital. Con menor frecuencia, principalmente en pacientes inmunosuprimidos, el herpes simple puede producir infecciones sistémicas de mayor gravedad y frecuentemente fatales tales como la meningoencefalitis herpética.

El HSV es un virus cuyo genoma está compuesto por ADN de doble cadena, el cual se encuentra cubierto por una cápside proteica y una envoltura lipoproteica. En la envoltura se encuentran las glicoproteínas virales que permiten, mediante la interacción con receptores celulares, la infección de células diana.

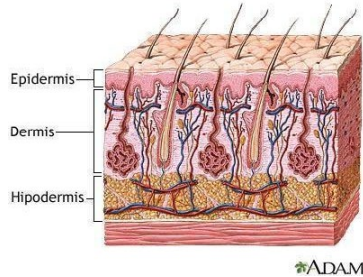
encuentran las glicoproteínas virales que permiten, mediante la interacción con receptores celulares, la infección de células diana.

- a) De acuerdo con la estructura de este virus, ¿qué RRs podrían participar en el reconocimiento del HSV? ¿Qué ocurre luego del reconocimiento del virus por cada uno de estos receptores?
- b) ¿Cuáles son los mecanismos tempranos más importantes para el control de esta infección? ¿Qué células llevan adelante estos mecanismos?
- c) El HSV posee numerosos mecanismos para evadir la respuesta inmune montada por los interferones de tipo I. Por ejemplo, en células infectadas, el HSV induce la expresión de una proteína viral capaz de contrarrestar la inhibición de la síntesis proteica llevada adelante por la PKR, una proteína inducida por interferones de tipo I. A su vez, el HSV también expresa proteínas capaces de inhibir a la 2'5'adenilato sintetasa y a la RNasa L, entre otros efectores de los interferones de tipo I. Sin embargo, se ha observado que pacientes deficientes en la molécula STAT1, una de las proteínas involucradas en la transducción de señales del receptor para los interferones de tipo I (IFNAR), frecuentemente desarrollan infecciones fatales por el HSV. Teniendo en cuenta la gran cantidad de mecanismos que posee el HSV para evadir la respuesta mediada por el IFN, ¿Cree usted que esta citoquina es realmente importante en la inmunidad contra el HSV?
- d) Luego de la infección por HSV se genera una gran cantidad de linfocitos T CD8+ (LT CD8+) específicos, los cuales son responsables de la eliminación del virus en el epitelio. ¿Cómo se produce la activación de los LT CD8+? ¿Cuál es el rol de los LT CD4+? ¿Cómo obtienen las células dendríticas péptidos virales para presentarlos a través de las moléculas del CMH?
- e) El virus HSV inhibe el aumento de la expresión de CCR7 y moléculas coestimuladoras en células dendríticas, ¿qué consecuencias tiene este fenómeno? ¿Cuál cree usted que es la principal vía de procesamiento de antígenos para la activación de LT CD8+ durante la infección con HSV?

¿Por qué?

- f) Describa los mecanismos mediante los cuales los LT CD8+ son capaces de hacer frente a la infección por HSV.
- g) ¿Qué rol cumplen los anticuerpos en la protección frente a las infecciones virales?

16. Concorre a la consulta un chico de 19 años presentando un forúnculo* en el muslo izquierdo. Al examinarlo, se evidencia boca en el centro del forúnculo con drenaje de material purulento a la presión. Su sospecha es una infección por *Staphylococcus aureus*, bacteria extracelular que frecuentemente es causa de infecciones de piel.



- a) ¿Cómo reconoce el sistema inmune innato su presencia? ¿Qué mecanismos de la inmunidad innata son importantes para el control de este tipo de infecciones?
- b) ¿Qué tipo de respuesta adaptativa es la adecuada para la resolución de esta infección? ¿Cuáles son las principales células inmunes responsables de erradicar a esta bacteria?

17. Un niño de 18 meses llega a la guardia pediátrica con fiebre, afectación del estado general, rigidez de nuca y espinal, irritabilidad, vómitos y fotofobia. Se sospecha una meningitis y se ordena una punción lumbar para el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR). Antes de tener el informe completo del laboratorio indicando el agente etiológico preciso, los médicos podrían sospechar si el agente es viral o bacteriano (agentes etiológicos más comunes en niños inmunocompetentes) de acuerdo con las características de las poblaciones de células infiltrantes en el LCR que se muestran en la siguiente tabla

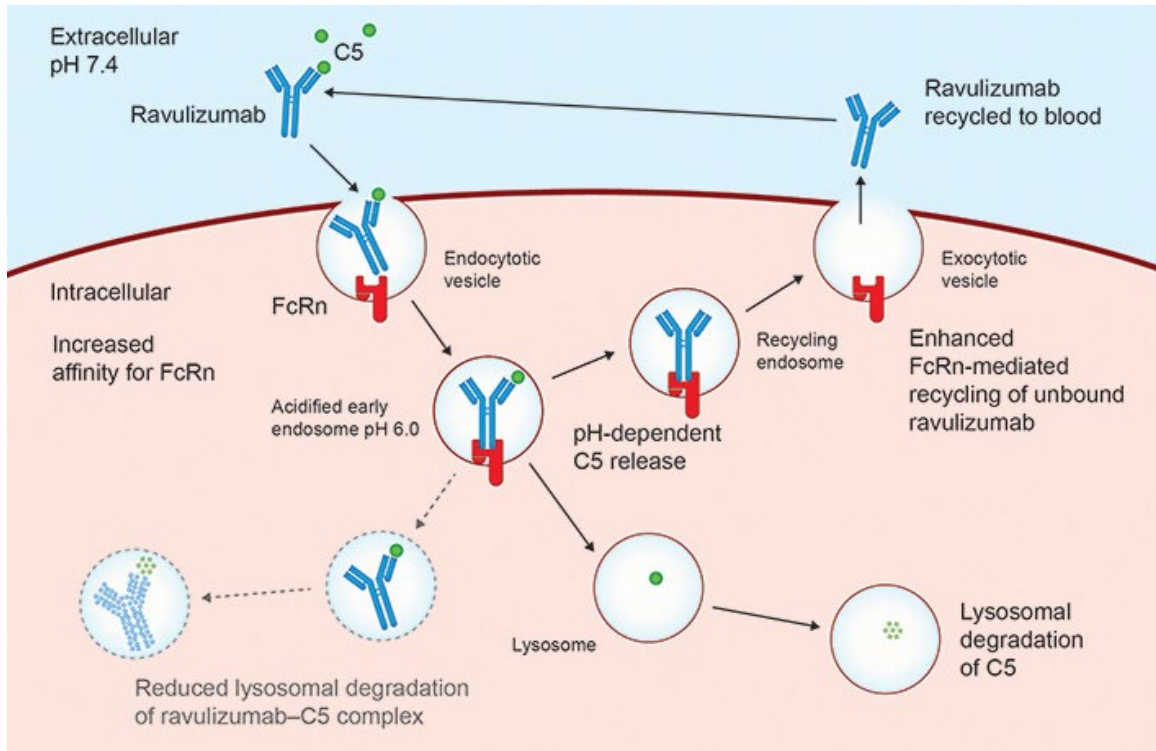
	Células	Tipo	Proteína (mg/dl)	Glucosa (mg/dl)
Valores normales	0-5	Mononucleares	15-45	>60% glucemia
Niño ingresado	Más de 10000	Polimorfonucleares (80%)	>100	Baja o muy baja (<40)

- a) ¿Se sospecha de una meningitis viral, a bacterias extracelulares o a bacterias intracelulares? Justifique.
- b) ¿A qué se debe el aumento en el número de polimorfonucleares en el LCR? ¿Por qué es tan bajo el número de células en condiciones normales?
- c) ¿Por qué baja la concentración de glucosa en el LCR habiendo aumento de la concentración de proteínas totales?

18. El receptor neonatal Fc (FcRn) cumple funciones clave en la homeostasis de las inmunoglobulinas.

- a) Explique cómo el FcRn contribuye a que la vida media de la IgG sea prolongada y por qué esta propiedad es distinta a la de otros isotipos de inmunoglobulinas.
- b) ¿Qué otras funciones cumple el receptor neonatal además del aumento de la vida media de la IgG en el plasma?

- c) En enfermedades autoinmunes mediadas por autoanticuerpos patogénicos (ej: miastenia gravis, lupus), se están desarrollando terapias que bloquean el FcRn. ¿Cuál es el fundamento de inhibir este receptor? ¿Qué consecuencias tiene sobre la concentración sérica de IgG?
- d) Existen también anticuerpos terapéuticos diseñados para potenciar la interacción con FcRn. ¿Con qué objetivo farmacológico se busca aumentar la afinidad de un anticuerpo terapéutico por FcRn? ¿Qué ventaja tendría en comparación con un anticuerpo convencional?



CUESTIONARIO PARA AUTOEVALUACIÓN

En todas las preguntas señale las opciones CORRECTAS (puede haber más de una o ninguna):

1. Con relación a las células foliculares dendríticas:

- Se ubican en los ganglios linfáticos, en el área T.
- Producen CXCL13.
- Inducen la hipermutación de las células B2.
- Tienen origen hematopoyético.
- Presentan antígenos retenidos en su superficie a los linfocitos T.
- Se asocian a los conductos reticulares fibroblásticos.
- Expresan CXCR5.
- No se encuentran en los folículos primarios.
- Endocitan antígenos por macropinocitosis.
- Son células presentadoras de antígeno profesionales.

2. Con relación al proceso de colaboración establecido entre las células TFH y los linfocitos B2:

- Los linfocitos B2 pueden presentar péptidos antigénicos a los linfocitos TFH a través de moléculas del CMH de clases I o II.
- Ocurre en el borde del folículo primario y en el interior del centro germinal.
- Los centrocitos que reconocen el antígeno sobre la superficie de la célula folicular dendrítica

expresan siempre IgM e IgD como receptores antigénicos.

- d) Una vez que reconocieron al antígeno, los linfocitos B2 migran a los sitios de colaboración T-B por los conductos reticulares fibroblásticos.
- e) Cuando el antígeno es un hidrato de carbono, no existe colaboración TFH-B2.
- f) Con relación a la activación de los linfocitos B2 inducida en respuesta a un epítopo antigénico: Las regiones hipervariables de las inmunoglobulinas de superficie expresadas por los linfocitos B en la primera y segunda instancia de colaboración T-B son idénticas.
- g) Un linfocito B2 que percibe la señal 1 de activación, pero no percibe la señal 2, morirá por apoptosis.
- h) La célula TFH reconoce un péptido antigénico presentado por el linfocito B2 que debe ser idéntico al que originalmente reconoció sobre la superficie de una célula dendrítica convencional.
- i) Un hapteno carece de inmunogenicidad pese a ser reconocido por el BCR.
- j) Los haptenos adquieren inmunogenicidad luego de su procesamiento.
- l) Al acoplarse a proteínas propias, los haptenos adquieren inmunogenicidad.

3. Con relación al cambio de isotipo y a la hipermutación somática:

- a) El cambio de isotipo promueve el incremento en la afinidad de los anticuerpos.
- b) El cambio de isotipo transcurre a través de un proceso de *splicing* del ARN.
- c) El cambio de isotipo involucra el clivaje de segmentos de ADN.
- d) El cambio de isotipo contribuye a la diversidad del repertorio B.
- e) La hipermutación somática afecta solo a los dominios variables de los anticuerpos.
- f) En el transcurso de la hipermutación, la enzima AID actúa sobre el ARN.
- g) La hipermutación involucra cambios azarosos en la secuencia nucleotídica del ADN.
- h) La hipermutación es necesaria para el incremento en la afinidad de los anticuerpos IgG.
- i) La hipermutación puede conducir a la apoptosis de los linfocitos B2.

4. Con relación a la reacción de centro germinal:

- a) Es necesaria para que se produzca la hipermutación somática y la generación de memoria B.
- b) Requiere en forma absoluta de la colaboración entre las células TFH y los linfocitos B2.
- c) Ocurre en los órganos linfáticos secundarios.
- d) Es inducida tanto por antígenos proteicos como también por antígenos glicoproteicos, pero no por hidratos de carbono.
- e) La activación de células B1 puede conducir a la formación de centros germinales.
- f) No se observará la formación de centros germinales en pacientes carentes de moléculas del CMH de clase I.
- g) No se observará la formación de centros germinales en pacientes carentes de moléculas del CMH de clase II.
- h) La colaboración establecida entre las células TFH y los linfocitos B2 conduce a la generación de plasmocitos de vida media larga, pero no de vida media corta.
- i) Puede haber formación de centros germinales en el bazo.

5. Con relación a los siguientes enunciados referidos a anticuerpos:

- a) Los anticuerpos IgG presentan una vida media aproximada de 7 días.
- b) Los anticuerpos IgM actúan como pentavalentes.
- c) Todos los isotipos de IgG atraviesan la placenta.
- d) La concentración sérica de los anticuerpos IgE es 10 veces menor respecto de la concentración sérica de los anticuerpos IgM.
- e) Los anticuerpos IgM pueden mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
- f) Dos anticuerpos de diferentes isotipos pueden expresar idénticos paratopes.
- g) Los anticuerpos IgG e IgA son producidos mayoritariamente por plasmocitos localizados en la médula ósea y la lámina propia, respectivamente.
- h) La IgM tiene mayor capacidad que la IgG para activar la vía clásica del sistema del complemento.
- i) Los linfocitos B2 expresan receptores para el fragmento Fc de la IgG (FcγR) y todos ellos median

una acción de naturaleza inhibitoria.

6. Con relación a los linfocitos B1:

- a) Se localizan, preferentemente, en las cavidades pleural y peritoneal.
- b) Se expanden sin necesidad de contactarse con antígenos extraños.
- c) Se originan, en primer lugar, en el hígado fetal.
- d) Los linfocitos B1 *naive* expresan en su superficie IgD, pero no IgM.
- e) Producen anticuerpos de baja afinidad, polirreactivos y dirigidos, fundamentalmente, contra antígenos polisacáridos.
- f) No expresan CD40.
- g) Producen anticuerpos naturales capaces de reconocer epítopes microbianos, sin haber reconocido previamente antígenos foráneos.
- h) El compartimento de linfocitos B1 adquiere su madurez a los 6 meses de vida.
- i) Cumplen un papel relevante en la inmunidad antibacteriana gracias a su capacidad de secretar anticuerpos naturales y de responder produciendo anticuerpos específicos a las 72 horas posinfección.

7. Con relación a los linfocitos B marginales del bazo (BZM):

- a) Cumplen un papel crítico en la defensa frente a infecciones bacterianas que alcanzan la sangre.
- b) Producen importantes niveles de anticuerpos a los 3-4 días posteriores al reconocimiento del antígeno.
- c) No requieren de la colaboración de las células TFH.
- d) Pueden activarse en respuesta al reconocimiento de hidratos de carbono no asociados a proteínas.
- e) Los pacientes esplenectomizados (sin bazo) sufren una mayor incidencia de infecciones por bacterias capsuladas.
- f) No expresan receptores de complemento.
- g) Presentan un repertorio más restringido, al compararlos con los linfocitos B2.
- h) Forman centros germinales.
- i) No requieren diferenciarse a plasmocitos para producir anticuerpos.
- j) En respuesta a su activación por hidratos de carbono asociados a proteínas, producirán anticuerpos de alta afinidad hacia los hidratos de carbono.

8. Con relación a los siguientes enunciados:

- a) Los plasmocitos de vida media corta pueden ser generados a partir de linfocitos B1, linfocitos B2 o BZM.
- b) La quimiocina CXCL12 atrae a los centroblastos hacia la médula ósea.
- c) Los plasmocitos expresan altos niveles de Ig en su membrana.
- d) El cambio de isotipo que da lugar a la secreción de anticuerpos IgE es inducido por la IL-10.
- e) En la colaboración T-B intervienen las siguientes moléculas: CD40, ICOS, L-selectina e IL-4.
- f) Un linfocito B2 particular puede expresar receptores antigénicos que difieran en su especificidad.
- g) En el centro germinal, la zona oscura está ocupada por las células foliculares dendríticas.
- h) Sólo los anticuerpos de isotipo IgG pueden incrementar su afinidad por el antígeno luego de sucesivas inmunizaciones.
- i) La cadena J, que integra las formas poliméricas de los anticuerpos, es sintetizada por los plasmocitos.
- j) El componente C3b juega un papel crítico en la opsonización de bacterias que presentan una cápsula polisacárida.
- k) El receptor neonatal para IgG es una molécula no clásica de clase II.

9. Con relación a los siguientes enunciados:

- a) Sólo la inmunidad adaptativa genera memoria inmunológica.

- b) La inmunidad adaptativa es más específica que la innata.
- c) Sólo las células de la inmunidad innata expresan RRP.
- d) Sólo las células de la inmunidad adaptativa expresan receptores antigénicos.
- e) Sólo las células de la inmunidad adaptativa sufren expansión clonal.
- f) El patrón de migración de las células pertenecientes a la inmunidad innata y adaptativa suele ser diferente.
- g) Los mecanismos a través de los cuales las células de la inmunidad innata y adaptativa reconocen a los agentes infecciosos son diferentes.
- h) Los linfocitos T y B *naive* no se encuentran en la epidermis ni tampoco en la dermis.
- i) Las células de la inmunidad innata no ingresan a los órganos linfáticos secundarios.

TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 6: INTEGRACIÓN Y REPASO

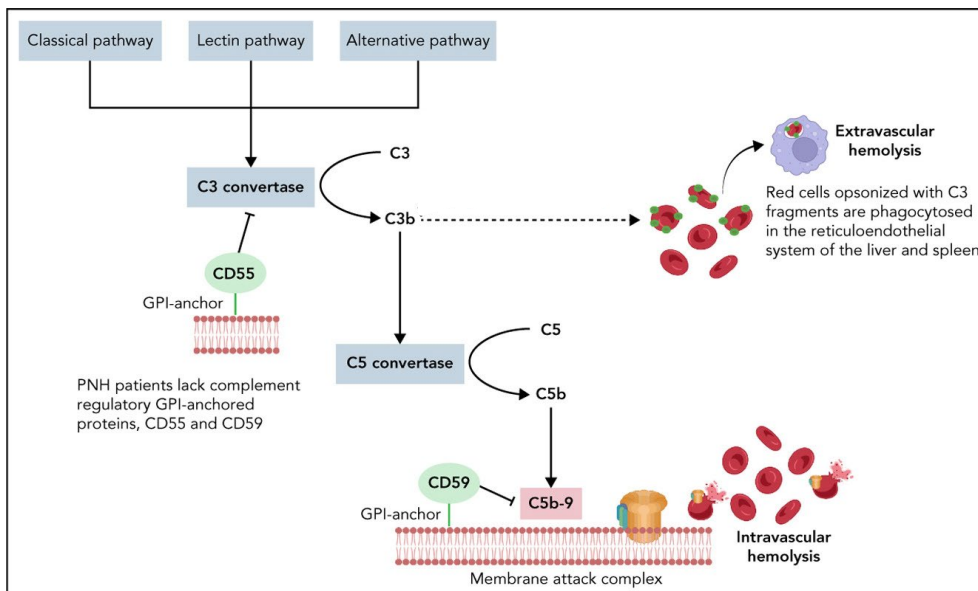
Espacio destinado para consultas antes del parcial y para responder los cuestionarios de autoevaluación

TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 7. HOMEOSTASIS, TOLERANCIA Y AUTOINMUNIDAD

PREGUNTAS DISPARADORAS

1. ¿Qué significa el término tolerancia inmunológica? ¿Cómo nos convertimos en tolerantes a las estructuras de nuestro propio cuerpo?
2. ¿Por qué no se eliminan todos los linfocitos autorreactivos en el timo o la médula ósea? ¿Cómo se logra que los linfocitos autorreactivos no dañen al huésped?
3. ¿Por qué decimos que las células T son autorrestringidas?
4. ¿Qué función desempeña la célula T reguladora? ¿Mediante qué mecanismos ejerce sus funciones?
5. **CASO 1:** Un hombre de 32 años consulta por anemia, ictericia (coloración amarillenta de la piel, mucosas y conjuntiva ocular provocada por un aumento de la bilirrubina en sangre) y episodios recurrentes de orina oscura al despertar. Los estudios de laboratorio confirman anemia hemolítica con hemoglobinuria (presencia de niveles anormalmente altos de hemoglobina libre en la orina) y trombosis venosa abdominal. Ante la sospecha de **hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)**, se le solicita citometría de flujo para evaluar la expresión de CD55 y CD59 en células sanguíneas, lo que permite confirmar el diagnóstico.

La HPN es un trastorno clonal de la médula ósea causado por una mutación adquirida en el **gen PIGA** de las células madre hematopoyéticas. Esta alteración impide la síntesis del anclaje **GPI (glicosil-fosfatidil-inositol)**, necesario para fijar en la membrana diversas proteínas, entre ellas las proteínas reguladoras del complemento **CD55 (DAF)** y **CD59 (MIRL)**. Como resultado, los linajes derivados de la célula madre mutada carecen de estas moléculas. La ausencia de CD55 y CD59 en la superficie de los eritrocitos los vuelve especialmente vulnerables a la destrucción mediada por la activación del complemento.



<https://doi.org/10.1182/blood.2021014868>

- a) Explique la función de CD55 y CD59, y cómo, en condiciones fisiológicas, estas proteínas protegen a las células de la destrucción mediada por el complemento.
- b) ¿Por qué la ausencia de estas moléculas en la superficie de los glóbulos rojos conduce a su destrucción?

- c) ¿Cómo se explica que, en ausencia de infección, los pacientes con HPN presenten hemólisis espontánea? ¿Cree usted que un proceso infeccioso podría exacerbar los episodios de hemólisis? Fundamente su respuesta.
- d) En la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) los eritrocitos pueden ser destruidos por dos mecanismos:
- Hemólisis intravascular (IVH): ocurre en el torrente sanguíneo como consecuencia de la formación del complejo de ataque a membrana (CAM).
 - Hemólisis extravascular (EVH): se produce por la fagocitosis de glóbulos rojos opsonizados con C3b en el bazo y en el hígado.

Uno de los abordajes terapéuticos en HPN consiste en el uso de inhibidores del complemento. Actualmente se dispone de distintos inhibidores entre los que se encuentran, los inhibidores proximales: inhibidor de C3/C3b (pegcetacoplan) e inhibidor del factor B (iptacopan); y los inhibidores terminales del complemento: los anticuerpos monoclonales contra C5 (eculizumab y ravulizumab).

De manera esquemática, indique en qué punto de la cascada del complemento actúa cada uno de estos tratamientos y especifique qué tipo de hemólisis bloquea de forma predominante.

- e) Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes que reciben inhibidores del complemento deben ser vacunados frente a bacterias encapsuladas. Para el tratamiento con los inhibidores proximales (iptacopan y pegcetacoplan) se indican vacunas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b. Para los inhibidores terminales (eculizumab, ravulizumab) se recomienda la vacunación contra *Neisseria meningitidis*.

Explique el fundamento de esta indicación y la diferencia en estas recomendaciones para los distintos tipos de inhibidores.

6. ¿Por qué y de qué manera una infección viral podría contribuir al desarrollo de una enfermedad autoinmune órgano-específica?

7. ¿Cuál es la base biológica para intentar usar anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4 o anti-PD-1 en el tratamiento del cáncer?

8. ¿Cuál es la relación entre el polimorfismo HLA y la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes?

9. Explique por qué la opsonización de los antígenos con complemento potencia la respuesta B, mientras que su opsonización con anticuerpos IgG la inhibe.

10. **CASO 2:** Una paciente de 57 años consulta en la guardia por dolor e inflamación en el codo derecho. La paciente padece artritis reumatoidea desde hace 15 años y es refractaria al tratamiento estándar con inmunosupresores por lo que comenzó a recibir 2 inyecciones semanales de Etanercept (antagonista del receptor para TNF- α) 2 meses previo a la consulta. La paciente reporta que 5 semanas después de iniciado el tratamiento con Etanercept comenzó con fiebre intermitente y anorexia. Al momento de la consulta, el laboratorio mostró aumento en los niveles de proteínas de fase aguda. Los estudios radiográficos mostraron masiva destrucción del hueso a nivel del codo. La biopsia del tejido sinovial local mostró numerosos granulomas compuestos por células epiteloideas y células gigantes. El cultivo del tejido sinovial permitió el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis*. La paciente fue tratada con los antibióticos correspondientes y el tratamiento con Etanercept fue discontinuado.

a) ¿Por qué cree usted que el tratamiento con Etanercept puede asociarse con reactivación de tuberculosis?

b) ¿Cómo se genera el granuloma en tuberculosis, qué tipos celulares participan y cómo se produce la diseminación de la bacteria?

Existen diversos agentes de uso clínico que bloquean la actividad del TNF- α como el antagonista

Etanercept y los anticuerpos monoclonales como Infliximab, Adalimumab, Certolizumab y Golimumab:

c) ¿Cuáles son las principales características de los anticuerpos monoclonales? ¿Qué diferencias hay entre anticuerpos quiméricos y humanizados? ¿Cuáles son los mecanismos inmunes a través de los cuales pueden actuar los anticuerpos monoclonales?

11. **CASO 3:** Un niño de 3 años es llevado al servicio de urgencias de un hospital por febrícula, petequias (lesiones rojas en la piel causadas por extravasación de pequeñas cantidades de sangre) y trombocitopenia (60.000/mm³ plaquetas -se considera trombocitopenia a cualquier recuento de plaquetas inferior a 150.000/mm³). El paciente fue observado durante 48 horas, al cabo de las cuales mostró una recuperación del número de plaquetas sin haber recibido tratamiento. Posteriormente el paciente presenta otros dos episodios de trombocitopenia más severa (< 20.000/mm³ plaquetas) y petequias, ambos precedidos de un proceso febril tratado de manera sintomática con dosis terapéuticas de paracetamol. El cuadro revierte de manera espontánea en menos de 72 h. Los estudios de laboratorio indicaron un título muy elevado (>1/100) de anticuerpos de isotipo IgG anti-plaqueta, evaluado en presencia de glucurónido de paracetamol por citometría de flujo. Mediante una prueba de ELISA modificada se identificó a la glicoproteína GPIIb/IIIa de la membrana plaquetaria como el blanco específico de dicho anticuerpo.

- a) ¿Cómo cree usted que se generó el proceso autoinmune?
- b) ¿Cómo se produce la destrucción de las plaquetas?
- c) ¿Por qué en este caso los episodios de trombocitopenia son intermitentes?

CUESTIONARIO PARA AUTOEVALUACIÓN

En todas las preguntas señale las opciones CORRECTAS (puede haber más de una o ninguna):

1. Con relación al sistema del complemento:

- a) El factor H es una proteína reguladora del complemento producido por el hepatocito capaz de unirse al ácido siálico presente en la superficie de las células del hospedador para evitar la activación del complemento sobre las mismas.
- b) La presencia de ácido siálico sobre su superficie es un mecanismo de evasión que emplean algunas bacterias para bloquear la formación de la C3 convertasa de la vía alterna sobre las mismas.
- c) El receptor de complemento de tipo I (CR1) promueve la formación de las convertasas de C3.
- d) El C1 inhibidor previene la activación de las tres vías del sistema del complemento.
- e) El C1 inhibidor bloquea los sitios a través de los cuales el C1q se une al fragmento Fc de los anticuerpos IgG.
- f) La fagocitosis mediada por C3b requiere que el fagocito exprese receptores capaces de reconocerlo.
- g) La presencia de una cápsula bacteriana promueve la activación de la vía alterna del sistema del complemento.
- h) Todos los receptores celulares para componentes del sistema complemento promueven la fagocitosis del elemento opsonizado.
- i) La opsonización de un antígeno por anticuerpos IgG o por componentes del complemento promoverá la activación de los linfocitos B2.

2. La apoptosis de los neutrófilos se asocia a:

- a) La expresión de fosfatidilserina en su membrana externa.
- b) Inducción de daño en el tejido inflamado.
- c) La activación de la caspasa 1.
- d) Un programa de muerte celular flexible que, en función de los estímulos presentes en su entorno, puede ser acelerado o retardado dramáticamente.

- e) La resolución de los procesos inflamatorios.
- f) Una producción incrementada de las citocinas IL-10 y TGF- β en el tejido inflamado.
- g) La inducción de daño en sus membranas celulares.
- h) La generación de señales quimiotácticas que conducen al reclutamiento de nuevas oleadas de neutrófilos al tejido inflamado.
- i) Su depuración por células fagocitos profesionales.
- j) Su reconocimiento por múltiples receptores expresados por el macrófago.
- k) La liberación de DAMPs.

3. Con relación a los macrófagos:

- a) Al activarse en un perfil clásico producen las citocinas IL-12, IL-23, IL-1, IL-6, TNF- α e interferón- γ .
- b) La ingestión de células apoptóticas, la IL-10 y la IL-4 conducen a su activación en un perfil alternativo o M2.
- c) Un macrófago activado en un perfil clásico puede luego diferenciarse en un perfil alternativo.
- d) El componente C5a induce la activación de los macrófagos.
- e) Al activarse en un perfil alternativo producen IL-10, TGF- β e IL-4.
- f) Presentan una vida media similar a la de los neutrófilos.
- g) Establecen poblaciones en diferentes tejidos, donde adquieren propiedades fenotípicas particulares.
- h) Al igual que los neutrófilos pueden mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos por anticuerpos IgG.
- i) Reconocen a las células apoptóticas a través de receptores de quimiocinas.
- j) Requieren de la generación de C3b a efectos de mediar una efectiva depuración de los complejos inmunes que se forman en el transcurso de la respuesta inmune.

4. El control de la activación de clones T autorreactivos en periferia puede ser mediado por:

- a) Células dendríticas convencionales que expresen un bajo tenor de CD80/CD86.
- b) Células dendríticas convencionales que expresen un bajo tenor de péptidos antigénicos presentados por moléculas del CMH.
- c) Su interacción con células dendríticas convencionales diferenciadas en un perfil tolerogénico.
- d) Por acción de las citocinas IL-10 o TGF- β , producidas por células T reguladoras naturales.
- e) La ausencia de células B2 auto-reactivas.
- f) La ocurrencia de infecciones bacterianas o virales.
- g) El fenómeno de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).
- h) La administración de anticuerpos bloqueantes de IL-2.
- i) La administración de anticuerpos bloqueantes dirigidos contra la molécula PD-1.

5. ¿Cuál de las siguientes variables podría conducir a la ruptura de la tolerancia?

- a) Mutaciones en el gen AIRE.
- b) Mutaciones en el gen FOXP3.
- c) Mutaciones en genes clásicos de clase I del CMH.
- d) Mutaciones en genes de clase II del CMH.
- e) Mutaciones en Fas o FasL.
- f) Mutaciones en CD40 o CD40L.
- g) Mutaciones en TAP-1.
- h) Mutaciones en CTLA-4.
- i) Mutaciones en RAG-1/RAG-2.
- j) Mutaciones en CD80/CD86.

6. ¿Cuáles de los siguientes componentes del sistema inmune participan en la actividad supresora mediada por las células T regulatorias naturales?

- a) Perforinas.
- b) Granzimas.
- c) La enzima IDO.
- d) Los receptores para el fragmento Fc de IgG inhibitorios.
- e) CD25.
- f) IL-4.
- g) IL-10.
- h) Receptores KIR.
- i) CD16.

7. Con relación a las enfermedades autoinmunes:

- a) Presentan una incidencia poblacional menor al 1%.
 - b) Las de mayor frecuencia son aquellas ocasionadas por mutaciones en genes únicos.
 - c) Mutaciones en CD25 ocasionarán el desarrollo de autoinmunidad.
 - d) Se asocian fuertemente a la expresión de ciertos alelos del CMH de clase I.
 - e) Se asocian fuertemente a la expresión de ciertos alelos del CMH de clase II.
 - f) El fenómeno de mimetismo molecular explica que un anticuerpo producido en respuesta a un proceso infeccioso reaccione con una proteína propia.
 - g) La incidencia de enfermedades autoinmunes es mayor en las mujeres.
 - h) En las enfermedades autoinmunes las lesiones suelen resultar de la destrucción de células propias que expresan el autoantígeno.
 - i) Mutaciones con pérdida de función en los genes FOXP3, CTLA-4, PD-1, IL-2, suelen conducir al desarrollo de enfermedades autoinmunes.
8. En los pacientes deficientes en las moléculas Fas o FasL no se observará la formación de centros germinales.

TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 8 EXPLORACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

1. CASO 1

Ud. se encuentra evaluando a un paciente de 7 años, sin antecedentes clínicos de relevancia, que consulta por fiebre persistente y adenopatías (aumento del tamaño de los ganglios linfáticos). Se le realiza un hemograma con los siguientes resultados:

- Hematocrito: 41% Hemoglobina: 13 g/dL
- Leucocitos: 19.700 cel/mm³
- Neutrófilos: 16% Linfocitos: 77% Monocitos: 4% Eosinófilos: 3% Basófilos: 0%
- Plaquetas: 230.000 cel/mm³

Valores normales del hemograma para un niño de 7 años (Referencia A):

Hematocrito: 35 - 45%

Hemoglobina: 11.5 - 15.5 g/dL

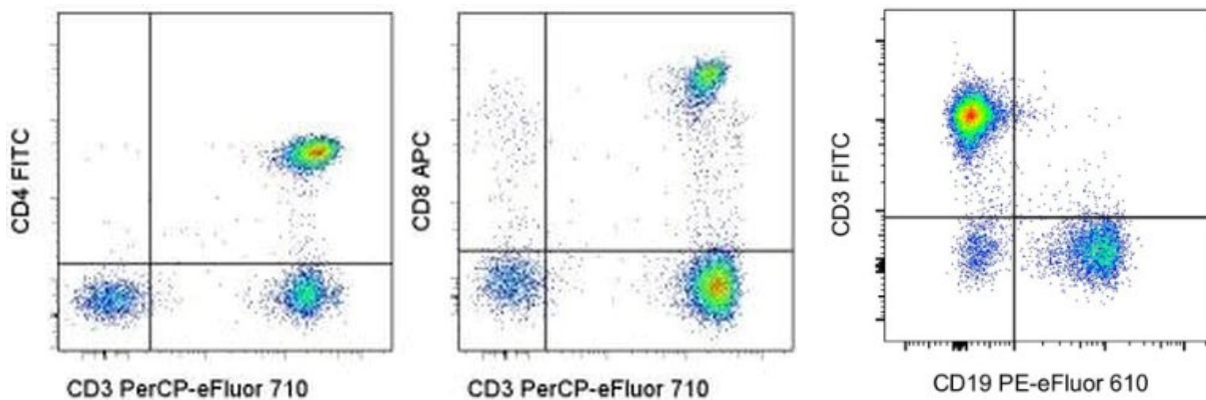
Leucocitos: 4.000 - 13.500 cel/mm³

Neutrófilos: 38-68% / Linfocitos: 25-54% / Monocitos 4% / Eosinófilos 2% / Basófilos < 1%

Plaquetas: 150.000 - 400.000 cel/mm³

a) ¿Qué información le llama la atención? ¿Qué otra información sobre las poblaciones celulares circulantes le parece importante conocer? ¿Qué estudio complementario le permitiría obtener dicha información?

b) Se realiza una citometría de flujo de la muestra de sangre del paciente anterior con los siguientes resultados:



c) ¿Cómo interpreta los gráficos? ¿Qué significan las leyendas en cada eje? ¿Qué representan las nubes de puntos?

d) Ud. recibe el informe de la citometría de flujo de células mononucleares de sangre periférica del paciente, que arrojó los siguientes resultados:

- CD19: 21%
- Cadena Kappa: 14%
- Cadena Lambda: 7%
- CD3: 60%
- CD4: 40%
- CD8: 20%
- CD56: 9%
- CD14: 10%

Valores de referencia para un niño de 7 años:

(Referencia B)

CD19+: 8 - 23%

CD3+: 61 - 84%

CD4+: 26 - 53%

CD8+: 19 - 35%

CD16+ CD56+: 6 - 21%

Sobre la base de estos resultados y los gráficos de la pregunta anterior ¿qué conclusiones puede sacar sobre las relaciones entre las poblaciones celulares? ¿Qué podría estar padeciendo la niña? ¿Considera usted que podría tratarse de una neoplasia de estirpe linfocítica?

2. CASO 2

a) Ud. se encuentra atendiendo a un paciente de 32 años que concurre para un control de salud. En el mismo, el paciente le indica que quiere realizarse "las serologías".

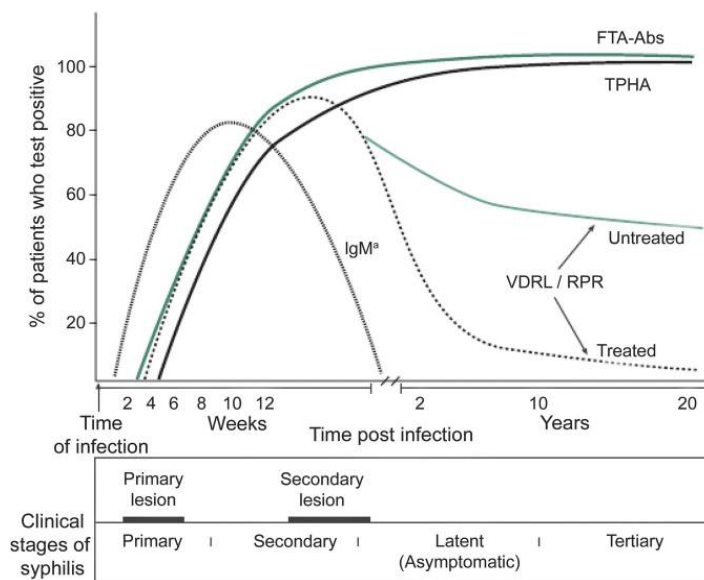
¿A qué se refiere el paciente? ¿Qué tipo de técnicas se usan en el laboratorio de serología?

b) Dentro de las serologías como screening de infecciones de transmisión sexual que le solicita al paciente, se encuentra la VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). Se trata de una prueba de aglutinación que se utiliza para el diagnóstico de sífilis. El resultado que se obtiene indica un título de **256**.

¿Qué son las pruebas de aglutinación? ¿Qué ventajas y desventajas tienen respecto de otras técnicas? ¿Cómo se interpreta el resultado del paciente?

c) El paciente le trae los resultados de un laboratorio que se realizó el año pasado, en el cual tenía un valor de VDRL **negativo**. ¿Cómo se denomina al cambio del título (de negativo a 256 en este caso) que experimentó el paciente?

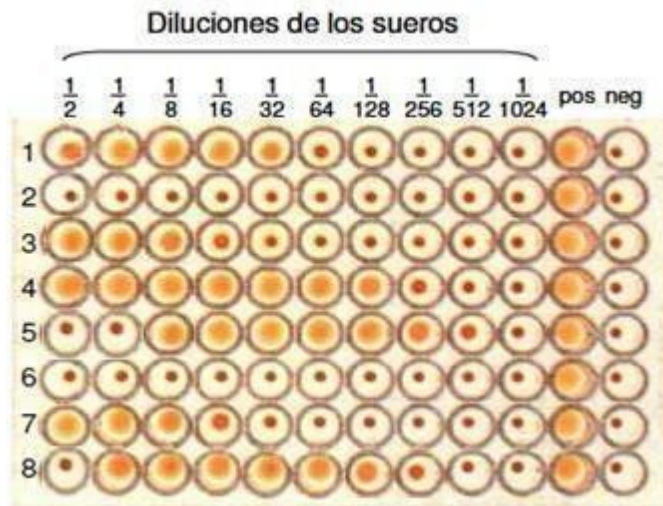
d) El paciente recibe el tratamiento completo para la sífilis. A los 3 meses de completado el mismo, le trae un resultado de VDRL de **8**. ¿A qué se puede deber el cambio en el resultado? ¿Cómo se conoce ese fenómeno?



<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4999316/#:~:text=Treponemal%20tests%20detect%20an%20tibody%20to,cells%2C%20and%20possibly%20from%20treponemes.>

e) Dentro de las serologías, también se solicitó una hemaglutinación indirecta para Enfermedad de Chagas. En la imagen se observan los resultados de las pruebas del día. La de nuestro paciente

corresponde a la fila 5. ¿A qué se debe la negatividad en las primeras diluciones? ¿Qué título tienen



las muestras de los demás pacientes analizados?

f) Otro de los resultados obtenidos es un test de ELISA indirecto negativo para VIH. ¿Cómo interpreta el resultado? ¿Qué significa que el ELISA sea indirecto? ¿Qué componente busca dicha prueba de ELISA en la muestra?

3. CASO 3

Un paciente de 37 años concurre a la guardia por fiebre persistente de 3 semanas de evolución y pérdida de peso significativa. Al examen físico se observan lesiones cutáneas violáceas en el tronco que impresionan compatibles con Sarcoma de Kaposi y adenopatías generalizadas. Entre sus antecedentes refiere no haber realizado controles médicos en los últimos años. Ud. le solicita, entre otros estudios, un ELISA para VIH.

El paciente concurre a una nueva consulta luego de realizar los estudios, presentando un resultado positivo por ELISA para VIH.

a) ¿Qué otra prueba realizaría para confirmar el diagnóstico?

El paciente concurre con resultado de CV 580.000 cop/mm³ y recuento de linfocitos T CD4 de 80 cel/mm³. Relación de linfocitos T CD4:CD8 de 0,5

b) ¿Cómo serían los gráficos de dot plot de CD4 vs. CD8, CD3 vs. CD4 y CD3 vs. CD8 que Ud. esperaría del paciente comparado con los de un individuo sin infección por VIH?

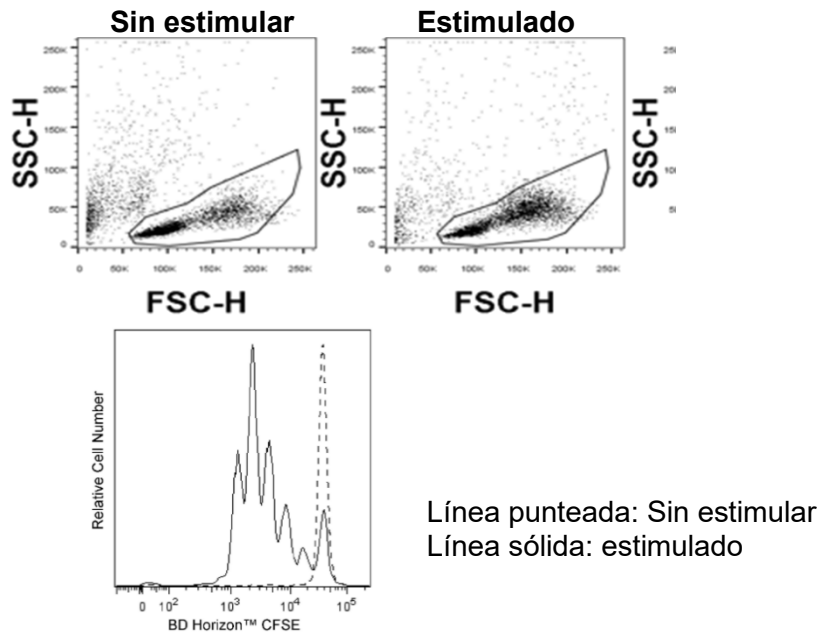
c) ¿Cómo explicaría el bajo recuento de los linfocitos T CD4 y la alteración en la relación de linfocitos T CD4:CD8?

4. CASO 4

Juan, de 8 años, consulta por infecciones respiratorias a repetición desde la infancia, incluyendo varios episodios de neumonía y otitis media. No presenta malformaciones congénitas ni retraso del crecimiento. En el laboratorio inicial se observa recuento total de linfocitos dentro de valores normales y niveles séricos de inmunoglobulinas levemente disminuidos. El inmunofenotipo por citometría de flujo muestra linfocitos T CD3⁺ en número conservado.

Dado que la ontogenia de los linfocitos parece preservada, pero persiste la sospecha de un defecto funcional de la inmunidad celular, se plantea la necesidad de realizar estudios funcionales para evaluar la capacidad de activación y proliferación de los linfocitos T.

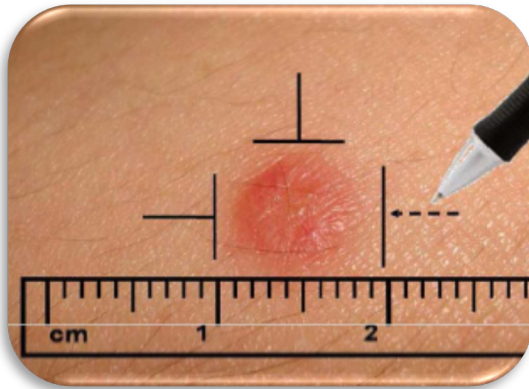
¿Qué técnica permitiría evaluar de manera directa la capacidad funcional de proliferación de los linfocitos T en este paciente?



5. CASO 5

Lucía, de 15 años, es llevada a consulta porque su padre fue recientemente diagnosticado con tuberculosis pulmonar bacilífera. La paciente se encuentra asintomática, sin fiebre ni tos, y presenta un examen físico normal. No tiene antecedentes patológicos relevantes y recibió la vacuna BCG al nacer. Dado el antecedente de contacto estrecho con un caso índice de tuberculosis activa, se requiere evaluar si la paciente presenta infección tuberculosa.

¿Qué técnica contribuiría a determinar la presencia de infección tuberculosa activa en esta paciente?



6. CASO 6

Un lactante varón de 11 meses consulta por infecciones respiratorias recurrentes (otitis media y bronquiolitis de repetición) desde los 7 meses de edad. En el examen físico se constata buen estado general entre episodios infecciosos, sin dismorfias ni adenopatías y con calendario de vacunación al día. No posee antecedentes familiares de inmunodeficiencia.

El laboratorio muestra:

- IgG: marcadamente disminuida para la edad
- IgA: normal baja

- IgM: normal
- Recuento de linfocitos B (células CD19⁺): normal
- Subpoblaciones T: normales
- Respuesta adecuada a vacunas previas (tétanos y *Haemophilus influenzae* tipo b)

No presenta infecciones oportunistas ni bacteriemias. El pediatra plantea el diagnóstico presuntivo de hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia (THI).

La hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia representa un retraso en la maduración de la producción endógena de IgG tras el descenso fisiológico de la IgG materna. Durante los primeros meses de vida, el lactante depende principalmente de IgG transferida por vía transplacentaria; esta disminuye progresivamente entre los 3 y 6 meses, mientras el niño comienza a sintetizar sus propias inmunoglobulinas. En THI, este aumento de producción de IgG está retrasado, generando niveles séricos persistentemente bajos después de los 6 meses. El mecanismo exacto no está completamente dilucidado, pero se ha propuesto una disfunción transitoria de la cooperación T-B, con número normal de linfocitos B pero capacidad reducida de diferenciación hacia células plasmáticas productoras de IgG. Se define como niveles bajos de IgG (<2 desvíos estándar para la edad) después de los 6 meses, con o sin disminución de IgA y/o IgM, una vez excluidas otras inmunodeficiencias primarias. Puede persistir hasta los 5 años, aunque la mayoría normaliza antes de los 2 años. Si bien la HTI se caracteriza por niveles disminuidos de IgG, no está del todo claro por qué algunos lactantes no presentan infecciones graves y muestran una adecuada respuesta a la vacunación. La forma clínicamente significativa corresponde a aquellos casos en los que el descenso de inmunoglobulinas se acompaña de infecciones recurrentes y/o una respuesta deficiente a la vacunación.

- ¿Qué técnica de laboratorio se utiliza habitualmente para la cuantificación de inmunoglobulinas séricas totales? ¿Qué metodología emplearía para evaluar las poblaciones de linfocitos B y T?
- Represente esquemáticamente cómo se esperaría que se observe el dot plot CD19/CD3 correspondiente a una muestra de sangre periférica evaluada por citometría de flujo en este paciente.
- ¿Qué técnica utilizaría para evaluar la respuesta a la vacuna antitetánica? Indique qué tipo de muestra obtendría.
- ¿Qué hallazgos inmunológicos permiten diferenciar este cuadro de una agammaglobulinemia ligada al X?

Conducta terapéutica: El manejo de la THI es principalmente conservador y se basa en la vigilancia clínica. Las infecciones se tratan de forma precoz y, en pacientes con infecciones recurrentes, puede considerarse profilaxis antibiótica. La terapia de reemplazo con inmunoglobulina intravenosa se reserva para casos con infecciones graves o persistentes pese al tratamiento convencional. La mayoría de los pacientes no requieren tratamiento a largo plazo, ya que la producción de IgG se normaliza espontáneamente.

- ¿En caso de requerirse terapia de reemplazo con gammaglobulinas, considera que sería apropiado el uso de gammaglobulinas standard o hiperinmunes? ¿Por qué?

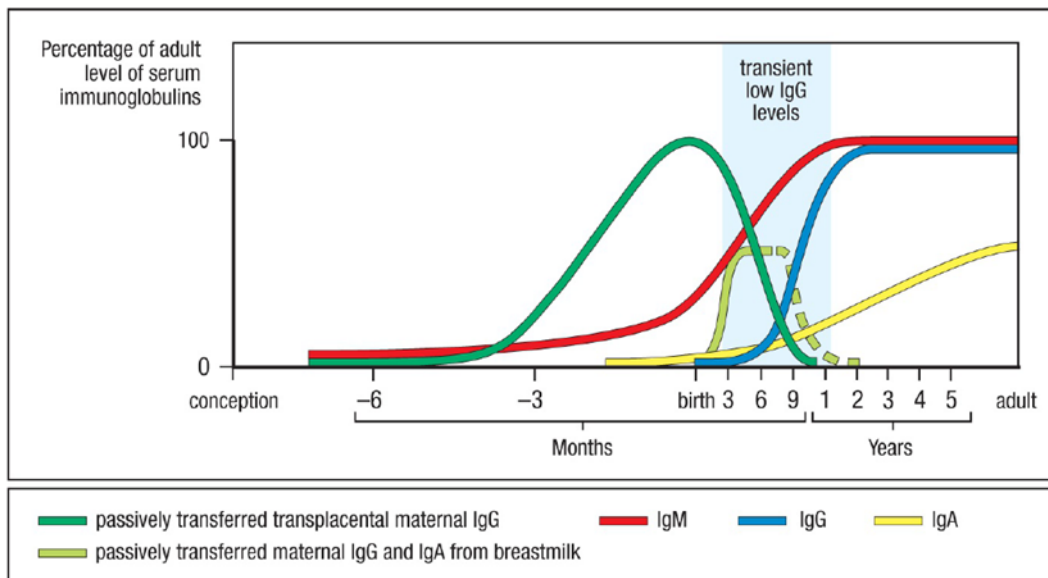
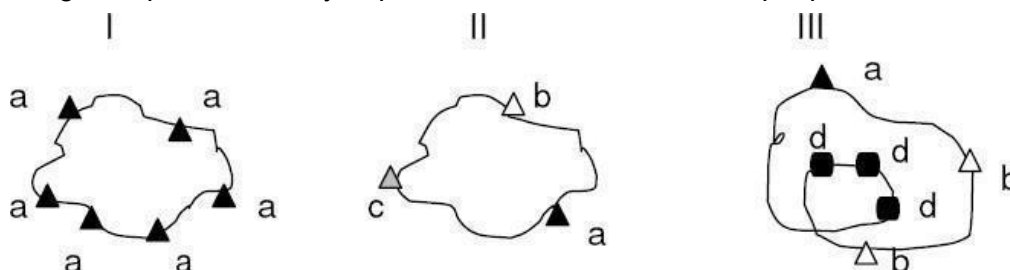


Fig. 13.5 Immunoglobulin levels in newborn infants are primarily contributed by passive transfer from the mother. Babies are born with high levels of maternal IgG, which is transported across the placenta from the mother during gestation. After birth, the production of IgM by the newborn increases almost immediately; the production of IgG by the infant, however, does not begin for about 6 months, during which time the maternal IgG that had been transferred transplacentally falls and is supplemented by maternal IgG in breast milk that is taken up in the neonatal gut. Maternal IgA is also supplied in breast milk and contributes to immune protection and establishment of the intestinal microbiome in the newborn. In infants that are not breast-fed, IgG levels are low from about the age of 3 months to 1 year, which can lead to heightened susceptibility to disease.

CUESTIONARIO PARA AUTOEVALUACION

- Qué técnicas utilizaría a fin de:
 - Cuantificar IL-2 en un sobrenadante de cultivo de linfocitos.
 - Realizar una determinación de grupo sanguíneo y Factor Rh.
 - Detectar anticuerpos depositados en la membrana basal del riñón en una biopsia practicada a un paciente que se sospecha que padece un Síndrome de Goodpasture.
 - Determinar los niveles de expresión de la molécula CD18 en los granulocitos de un niño que padece un cuadro compatible con una inmunodeficiencia LAD1 (infecciones recurrentes, neutrofilia marcada y ausencia de neutrófilos observables en lesiones de piel).
- Los antígenos proteicos I, II y III presentan la distribución de epítopes señalada a continuación:



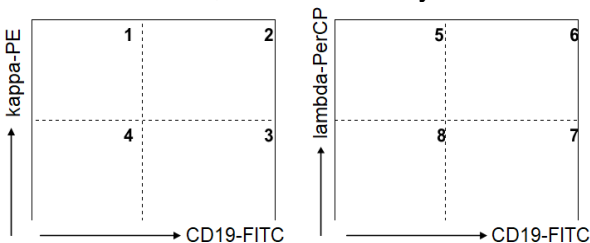
- ¿Puede utilizar un anticuerpo monoclonal anti-a para realizar una inmunodifusión radial simple a fin de cuantificar al antígeno I? ¿Y al antígeno II?
- Si usted quiere determinar el peso molecular del antígeno III, ¿qué técnica emplearía? ¿Qué reactivos necesitaría?

3. Señale si los siguientes enunciados son verdaderos o falsos justificando en todos los casos su respuesta.

- a) La interacción de antígenos monovalentes y anticuerpos específicos bivalentes llevará a la formación de complejos inmunes precipitantes.
- b) La inmunodifusión radial (IDR) es la técnica de elección para el dosaje de IgE sérica.
- c) Los arcos de precipitación que se observan a simple vista en una inmunoelectroforesis (IEF) corresponden a la zona de exceso de anticuerpos.
- d) ¿Es posible realizar reacciones de aglutinación con Ag solubles?
- e) En la técnica utilizada para determinar el grupo sanguíneo, los glóbulos rojos de grupo O aglutinarán frente a sueros de pacientes de grupo-A o grupo-B.
- f) La reducción del colorante Nitroblue Tetrazolium (NBT) permite evaluar la funcionalidad de los linfocitos T citotóxicos.
- g) La citometría de flujo es una técnica sencilla y económica para evaluar la fórmula leucocitaria de un paciente.
- h) La técnica de inmunodifusión radial es cuantitativa y presenta alta sensibilidad.

4. Usted desea evaluar en un paciente la proporción de linfocitos B circulantes (CD19⁺) que expresan cadena liviana κ en comparación a los que expresan cadena λ (relación $\kappa:\lambda$ normal 65:35).

- a) ¿Qué muestra toma del paciente?
- b) ¿Qué elementos necesita para realizar la inmunomarcación directa y el análisis por citometría de flujo? Explique brevemente cómo realizaría la técnica.
- c) ¿Cómo serían los gráficos de *dot-plot* CD19 vs kappa y CD19 vs lambda de las células mononucleares de sangre periférica de un individuo normal en comparación a un paciente con leucemia clonal B? Indique para cada *dot-plot* en qué cuadrantes se encontrarán los linfocitos B, los linfocitos T, los monocitos y las células NK.



TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 9

MEMORIA INMUNOLÓGICA

CUESTIONARIO

En todas las preguntas señale las opciones CORRECTAS (puede haber más de una o ninguna):

1. Con relación a las células T de memoria:

- a) Sus TCR presentan mayor afinidad hacia el epítipo antigénico respecto de las células T *naive* de las cuales derivan.
- b) El pool de células T de memoria efectoras presenta una vida media superior respecto del pool de células T de memoria centrales.
- c) Las células T de memoria centrales expresan CCR7, L-selectina, CD3, CD4 y CD21.
- d) No es posible generar células T de memoria específicas hacia hidratos de carbono.
- e) La frecuencia de células T de memoria frente a un epítipo antigénico particular es de 100 a 1000 veces mayor respecto de la frecuencia de células T *naive* frente al mismo epítipo.
- f) La expresión persistente de PD-1 en las células T de memoria se asocia con un deterioro funcional.
- g) Las células T de memoria centrales pueden diferenciarse en células T de memoria efectoras.
- h) Las células T de memoria centrales que devienen de la activación de células T CD4+ *naive* en los ganglios mesentéricos expresan en altos niveles la integrina alfa4/beta7.
- i) La IL-7 previene la apoptosis de las células T de memoria centrales.
- j) La IL-15 induce la proliferación de las células T de memoria centrales en órganos linfáticos.
- k) El porcentaje de células T de memoria en sangre periférica es mayor en los ancianos respecto de los niños.
- l) La generación de memoria T CD8+ requiere de la colaboración T-B.
- m) La generación de memoria T CD4+ requiere de la presencia de células T CD8+.
- n) La generación de memoria T CD8+ requiere de la presencia de células T CD4+.

2. Con relación a las células B de memoria:

- a) Su producción requiere de la formación de centros germinales.
- b) No co-expresan IgM e IgD como parte de sus BCR.
- c) Expresan CCR7.
- d) Expresan inmunoglobulinas que han sufrido hipermutación somática.
- e) Expresan altos niveles de moléculas del CMH de clase II.
- f) Pueden establecer nuevas colaboraciones con las células TFH, incrementando aún más la afinidad de los anticuerpos que producirán.
- g) Como parte de sus BCR expresan inmunoglobulinas con idénticas secuencias aminoacídicas a las portadas por las células B *naive* que las originaron.
- h) Los plasmoblastos pueden dar lugar a células B de memoria.
- i) Presentan activas las enzimas RAG-1 y RAG-2.
- j) Pueden originarse a partir de células B marginales del bazo.
- k) Los nichos de supervivencia en la médula ósea capaces de albergar plasmoblastos, no suelen ser ocupados en su totalidad.
- l) La memoria B puede extenderse a lo largo de toda la vida aún sin mediar re-exposiciones al antígeno.

3. Los linfocitos B de memoria difieren de los linfocitos B *naive* de los que derivan, en los siguientes aspectos:

- a) Expresan mayores niveles de moléculas HLA-DP, DQ y DR.
- b) No expresan IgD como parte de sus BCR.
- c) Están presentes en mayor frecuencia en la sangre periférica proveniente de personas adultas en

comparación con sangre periférica de niños.

- d) Expresan receptores tipo Toll.
- e) Sus BCR presentan mayor afinidad por el antígeno.
- f) Expresan CD40 en forma constitutiva.
- g) Pueden actuar como CPA profesionales.
- h) Presentan una mayor vida media.
- i) Producen CXCL12.

4. La interacción CD40-CD40L se encuentra involucrada en:

- a) La activación de células T CD8+ efectoras en tejidos periféricos.
- b) La generación de memoria B.
- c) La formación de centros germinales.
- d) La activación de células B2 *naive*.
- e) La activación de los macrófagos por células TH1.
- f) La maduración de las células dendríticas convencionales.
- g) La migración de las células dendríticas convencionales a lo largo de los conductos reticulares fibroblásticos.
- h) La contracción del clon T expandido.
- i) La diferenciación de las células dendríticas convencionales en un perfil tolerogénico.

5. Con relación a una persona que ha sufrido una infección por un patógeno A que ingresa a través de la mucosa intestinal:

- a) Frente a la re-infección por el patógeno A se podrían activar células B2 *naive*.
- b) Frente a la re-infección por el patógeno A se podrían activar células T *naive*.
- c) Frente a la re-infección por el patógeno A se podrían activar células T_{ME} presentes en la lámina propia.
- d) Frente a la re-infección por el patógeno A se podrían expandir el pool de células T_{MC} específicas hacia el patógeno.
- e) Frente a la re-infección por el patógeno A podrían expandirse células B de memoria específicas hacia un patógeno no relacionado con A.
- f) Frente a la re-infección por el patógeno A podrían reclutarse en lámina propia células T_{MC} específicas hacia un patógeno no relacionado con A.
- g) Frente a la re-infección por el patógeno A podrían reclutarse en lámina propia células T_{ME} específicas hacia un patógeno no relacionado con A.
- h) Las células T_{ME} presentan, Con relación a las células T efectoras, la capacidad de producir citocinas más rápidamente luego de reconocer péptidos antigénicos presentados por moléculas del CMH de clase II.
- i) Las células T_{ME} presentan una vida media más larga, respecto de las células T efectoras.
- j) Las células T_{ME} pueden activarse en tejidos periféricos sin necesidad de reconocer péptidos antigénicos.

INMUNIDAD EN MUCOSAS

1. CASO 1

Ud. se encuentra atendiendo a una paciente de 22 años que consulta por dolor abdominal de meses de evolución asociado a pérdida de peso. No refiere antecedentes de relevancia y no presenta otra sintomatología. Sospecha una patología de origen infeccioso.

- ¿Qué mecanismos de defensa pueden actuar desde la luz intestinal para prevenir este tipo de infecciones?
- ¿En qué se diferencian dichos mecanismos de los mecanismos efectores de la respuesta inmune en territorios estériles del organismo?

Se realizan cultivos de materia fecal en busca de bacterias patógenas y parásitos, con resultados negativos. Sospecha entonces que la causa de la sintomatología podría ser una enteropatía asociada al gluten (enfermedad celíaca), por lo que solicita serologías que arrojan los siguientes resultados:

IgA total: 7 mg/dl (VN*: 40-250 mg/dl)
IgG total: 957 mg/dl (VN: 700-1600 mg/dl)
IgA Anti-Transglutaminasa tisular: 0.1 U/ml (VN: <10 U/ml)
IgG Anti-Transglutaminasa tisular: 124 U/ml (VN: <10 U/ml)
IgA Anti-Gliadina: 0 U/ml (VN: <10 U/ml)
IgG Anti- Gliadina: 94 U/ml (VN: <10 U/ml)

*VN: Valores normales

- ¿Qué interpreta de los resultados arriba expuestos? ¿A qué podrían deberse?
- ¿Qué técnica se utiliza para la determinación de las inmunoglobulinas arriba mencionadas?
- ¿Qué diferencias existen entre la IgG y la IgA? ¿Y entre la IgA plasmática y la IgAs?

Con los resultados obtenidos, se decide realizar una videoendoscopia digestiva alta (VEDA) con toma de muestra de duodeno, que muestra atrofia vellositaria, hiperplasia de criptas y aumento de los linfocitos intraepiteliales, confirmando el diagnóstico de enfermedad celíaca.

- ¿Qué son los linfocitos intraepiteliales?
- ¿Qué tipo de linfocitos son?
- ¿Cuáles son sus funciones?

La enfermedad celíaca presenta asociación con los alelos del HLA-II DQ-2 y DQ-8.

- ¿Qué podría explicar dicha asociación?
- ¿En qué situación sería útil estudiar el HLA del paciente en búsqueda de los alelos mencionados?

2. CASO 2.

Ud. se encuentra atendiendo a una paciente de 32 años que hace unas semanas presenta episodios de diarrea sanguinolenta e incontinencia fecal. Se realiza una videocolonoscopia flexible (VCC) que evidencia múltiples ulceraciones en recto y colon sigmoides, con signos de sangrado reciente. Se toman muestras que evidencian compromiso mucoso, con microabscesos, confirmando el diagnóstico de Colitis Ulcerosa, una Enfermedad Inflamatoria Intestinal en la que se observa una pérdida de la tolerancia a la microbiota.

- ¿Qué mecanismos fisiológicos evitan, en un individuo sano, que se genere una respuesta inflamatoria contra la microbiota?
- ¿Qué mecanismos intervienen en la tolerancia a los antígenos alimentarios?
- ¿Cómo pueden acceder los microorganismos, o sus antígenos, al tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)? ¿Cómo se organiza el mismo?

La paciente realizó tratamiento con mesalazina tópica* (un fármaco con actividad antiinflamatoria), corticoides tópicos y luego sistémicos**, sin mejoría. Se interpreta como una colitis ulcerosa

refractaria, por lo que se plantean tratamientos de segunda línea: infliximab (anticuerpo monoclonal anti-TNF α) y vedolizumab (anticuerpo monoclonal anti-integrina $\alpha 4\beta 7$)

- d) ¿Qué tipos celulares podrían producir el TNF α en las mucosas? ¿Cuál es la base racional para la indicación del tratamiento con anti-TNF en este paciente?
- e) ¿Qué rol cumple esta integrina en la inmunidad del GALT? ¿Qué beneficio podría traer el bloqueo de la integrina $\alpha 4\beta 7$ en esta paciente?

* Aplicación tópica: Administración directa de un fármaco sobre la superficie corporal (piel o mucosas) donde se desea ejercer la acción terapéutica, buscando un efecto local y minimizando la absorción al torrente sanguíneo. Ejemplos: cremas dérmicas, colirios oftálmicos, gotas óticas.

** Uso sistémico: Administración de un fármaco por una vía que permite su ingreso al torrente sanguíneo, para ser distribuido a través de la circulación hacia los distintos tejidos y órganos del cuerpo, alcanzando su sitio de acción que suele estar distante del sitio de entrada. Ejemplos: vía oral, vía endovenosa, vía intramuscular.

3. Con relación a las siguientes afirmaciones:

- a) La integrina alfa4/beta7 se expresa en el epitelio intestinal.
- b) La integrina alfa4/beta7 se expresa en las vénulas de endotelio plano que irrigan la lámina propia de la mucosa intestinal.
- c) La expresión de MadCAM-1 en el endotelio se incrementa por acción del ácido retinoico.
- d) La interacción CCR9-CCL25 incrementa la afinidad de alfa4/beta 7 por MadCam-1.
- e) La E-cadherina expresada en la cara basolateral del epitelio intestinal participa en la unión de los linfocitos intraepiteliales.
- f) Las células T *naive* expresan altos niveles de la integrina alfa4/beta7.
- g) La extravasación de los linfocitos T *naive* a través de las HEV, que permitirá su posterior acceso a las placas de Peyer no requiere de la interacción CCR7/CCL19 o CCR7/CCL21.
- h) Los plasmoblastos que infiltran la lámina propia del intestino delgado expresan la integrina alfa4/beta 7.
- i) Los linfocitos T *naive*, que se activen en las placas de Peyer, accederán a la circulación general antes de extravasar como células efectoras en la lámina propia.
- j) Los linfocitos T efectoras acceden a la lámina propia por vía aferente linfática.

4. Con relación a las células M:

- a) Presentan una alta capacidad endocítica.
- b) Presentan un importante glucocalix.
- c) Presentan un origen hematopoyético.
- d) Presentan una alta capacidad de presentar péptidos antigénicos a través de moléculas del CMH de clase I.
- e) Expresan una mayor capacidad de translocar IgA al lumen intestinal que los enterocitos.
- f) Representan la principal vía de acceso de antígenos luminales a los folículos B que integran las placas de Peyer.
- g) Los antígenos translocados desde el lumen intestinal por las células M podrán ser procesados por células dendríticas inmaduras y transportados a las áreas T de las placas de Peyer o a las áreas T de los ganglios mesentéricos.
- h) Las células M expresan, en su cara basolateral, MadCam-1.
- i) Las células M establecen uniones estrechas con los enterocitos adyacentes.
- j) Las células M presentan una alta capacidad a fin de fagocitar y destruir bacterias presentes en el lumen intestinal.

5. Con relación a los linfocitos intraepiteliales:

- a) Representan, aproximadamente, el 50% del total de los linfocitos T del organismo.
- b) Son mayormente células T CD8+.
- c) Median funciones citotóxicas contra células epiteliales infectadas o estresadas.

- d) Cumplen un papel relevante en el mantenimiento de la continuidad e integridad del epitelio.
- e) Expresan las integrinas alfa4/beta7 y alfaE/beta7.
- f) Pueden expresar como TCR el heterodímero alfa/beta o el heterodímero gama/delta.
- g) Pueden actuar como CPA profesionales.
- h) Expresan CCR7.
- i) Acceden al epitelio luego de extravasar como células T efectoras a través de las HEV.
- j) Median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

6. Con relación a la IgA secretoria:

- a) Actúa en la luz intestinal como anticuerpo neutralizante.
- b) El péptido J le confiere resistencia a la acción proteolítica de enzimas presentes en la luz intestinal.
- c) Al reconocer antígenos es capaz de mediar la activación de la vía clásica del sistema del complemento.
- d) Reconoce epitopes presentes en la flora comensal.
- e) Es producida por plasmocitos derivados tanto de células B1 como de células B2.
- f) El componente secretorio es producido por la célula epitelial, no por el plasmocito.
- g) La IgA representa el isotipo de inmunoglobulina que es producido en mayor cantidad en el ser humano.
- h) En las secreciones mucosas presentes en la luz intestinal la concentración de IgA es superior a la concentración de IgG.
- i) La IgA puede integrar el BCR de linfocitos B *naive*.

7. Al comparar a los ganglios mesentéricos con las placas de Peyer usted observará que:

- a) Sólo los primeros presentan un seno subcapsular.
- b) Sólo los primeros presentan células dendríticas foliculares.
- c) En ambos casos, el acceso de las células T *naive* se produce a través de las HEV.
- d) En ambos casos, las células T efectoras accederán a la circulación general emigrando por vía eferente linfática.
- e) En ambos casos, la activación de las células T CD4+ *naive* conducirá a una producción incrementada de CCL25 por la células T
- f) Antígenos internalizados a través de las células M podrán activar a los linfocitos *naive* tanto en los ganglios mesentéricos como en las placas de Peyer.
- g) Las células dendríticas presentes en las placas de Peyer, pero no aquellas presentes en los ganglios mesentéricos, producirán ácido retinoico.
- h) Las células M estarán presentes en ambas estructuras.
- i) Los conductos reticulares fibroblásticos se encuentran presentes en ambas estructuras.
- j) Ambas constituyen estructuras linfáticas secundarias.

8. Con relación a la citocina TSLP:

- a) Es producida mayormente por los enterocitos.
- b) Inhibe el desarrollo de respuestas TH1 en la mucosa intestinal.
- c) Media una acción anti-inflamatoria sobre la mucosa intestinal.
- d) Media una acción anti-inflamatoria sobre la mucosa intestinal, antagonizando la acción ejercida por la PGE2.
- e) Es producida por las células dendríticas convencionales.
- f) Es producida por células TH2.
- g) Es capaz de inducir la diferenciación de las células T CD4+ en un perfil TH2.
- h) La producción de la forma activa de TSLP requiere del inflammasoma.
- i) Estimula la producción de la enzimaIDO por las células dendríticas convencionales.

9. Con relación al sistema inmune propio a la mucosa intestinal:

- a) Las células epiteliales expresan una mayor densidad de receptores tipo Toll en su cara luminal.
- b) Las citocinas TNF- α e interferón- γ relajan las uniones estrechas establecidas entre células epiteliales adyacentes incrementando la permeabilidad intestinal.
- c) La flora comensal promueve el desarrollo de respuestas TH1 y TH17 en la mucosa intestinal.
- d) Las células epiteliales activadas son capaces de producir IL-8 promoviendo de este modo el reclutamiento de neutrófilos a nivel de la lámina propia.
- e) Las células dendríticas convencionales inmaduras pueden capturar antígenos presentes tanto en la lámina propia como en la luz intestinal.
- f) La lámina propia es un sitio inductivo.
- g) En la lámina propia podemos encontrar, normalmente, plasmocitos de vida media larga y plasmocitos de vida media corta.
- h) La IgA secretoria puede neutralizar infecciones virales que afectan al enterocito, actuando como anticuerpo intracelular.
- i) La flora comensal contribuye al desarrollo del GALT.
- j) Las células dendríticas convencionales expresan ocludina.

10. Con relación a los siguientes enunciados:

- a) Podemos encontrar linfocitos T *naive* en los sitios efectores.
- b) Podemos encontrar linfocitos T efectores en los sitios inductivos.
- c) La IL-4 promueve el switch conducente a la producción de anticuerpos IgA.
- d) Los plasmocitos productores de IgG se encuentran, fundamentalmente, en la lámina propia pero no en la médula ósea.
- e) Tanto los anticuerpos IgA como los anticuerpos IgE pueden mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
- f) En los ganglios mesentéricos, la contracción del clon T expandido se observa luego de 8 semanas de producida la presentación antigénica.
- g) Las células foliculares dendríticas presentes en las placas de Peyer expresan moléculas del CMH de clase II.
- h) El receptor neonatal para IgG, presente en la mucosa intestinal, es una molécula de clase II del CMH no clásica.
- i) Las citocinas IL-1, IL-6 e IL-23 promueven el desarrollo de respuestas TH17 en la mucosa intestinal.
- j) Los microorganismos comensales suelen no activar a las células epiteliales del intestino ya que expresan una baja densidad de PAMPs.
- k) Las mucinas integran el glicocalix.
- l) La vida media de las secreciones mucosas que recubren el epitelio intestinal es de 48 hs aproximadamente.
- m) Las células de Paneth se especializan en la producción y secreción de mucinas.
- n) Los péptidos antimicrobianos son producidos en forma constitutiva por el epitelio intestinal.

11. Con relación al epitelio:

- a) Las uniones estrechas establecidas entre enterocitos adyacentes cumplen un papel crítico en la función de "barrera" del epitelio frente a los agentes infecciosos. Las citocinas inflamatorias como el TNF- α fortalecen las uniones estrechas impermeabilizando a la barrera epitelial.
- b) En pacientes con enfermedad de Crohn el tratamiento con Etanercept (molécula recombinante que bloquea el receptor para TNF- α) tiende a restaurar la funcionalidad de la barrera epitelial.
- c) El epitelio intestinal presenta una alta tasa de recambio, renovándose prácticamente por completo en un plazo menor a una semana.
- d) Las mucinas expresan una actividad enzimática que les permite degradar componentes microbianos.
- e) El 1% de los linfocitos totales de nuestro organismo se encuentra asociado a células epiteliales.

TUTORIA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 10 VACUNAS

PROBLEMAS

1. CASO 1

Ud. se encuentra atendiendo un recién nacido, parto vaginal normal, sin complicaciones, con embarazo controlado. Luego de dejarlo con la madre y de realizar los controles necesarios, procede a la indicación de las vacunas que, de acuerdo con el calendario nacional de vacunación, corresponden aplicar al recién nacido: la vacuna de la Hepatitis B (dentro de las 12 horas de nacido) y la BCG (antes de salir de la maternidad).

- ¿Qué patología previenen las mismas?
- ¿En qué se diferencian sus mecanismos de acción?
- ¿Qué precauciones se deben tener antes de la aplicación de estas vacunas? ¿Por qué?
- ¿Por qué la vacuna BCG sólo está indicada en los neonatos?

El paciente concurre a su control de 2 meses, donde se le indican las vacunas correspondientes: vacuna conjugada 20-valente del neumococo*, la vacuna pentavalente (DTP-HBV-Hib), la vacuna antipoliomielítica parenteral (IPV) y la vacuna del rotavirus vía oral.

- ¿Contra qué enfermedades protegen estas vacunas? ¿Cómo se compone la vacuna pentavalente o quíntuple? ¿Qué tipo de vacuna es? ¿Cómo clasificarían cada uno de sus componentes?
- ¿Qué tipo de vacuna es la del rotavirus? ¿Qué diferencia tiene con el resto de las vacunas del calendario? ¿Qué diferencias creen que genera en cuanto a la memoria inmunológica?

* Recientemente la vacuna conjugada 20-valente de neumococo reemplazó a la utilizada anteriormente, la vacuna conjugada 13-valente. Para más información sobre la transición: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/vacuna_neumococo_transicion_26022025.pdf

2. CASO 2

Ud. se encuentra atendiendo un recién nacido, parto vaginal normal, sin complicaciones. La madre llegó al hospital en trabajo de parto, no habiéndose realizado los controles durante la gestación. Se realizan serologías en el momento, con un resultado positivo para hepatitis B, por lo que se plantea indicar al recién nacido gammaglobulina anti-hepatitis B como profilaxis postexposición.

- ¿Qué tipo de inmunidad confiere la administración de gammaglobulinas? ¿Qué diferencias tiene con la vacunación? ¿Cuál es la diferencia entre la gammaglobulina estándar y la hiperinmune?
- ¿Qué otros tipos de inmunizaciones conoce? ¿Qué ejemplos puede citar en este caso?

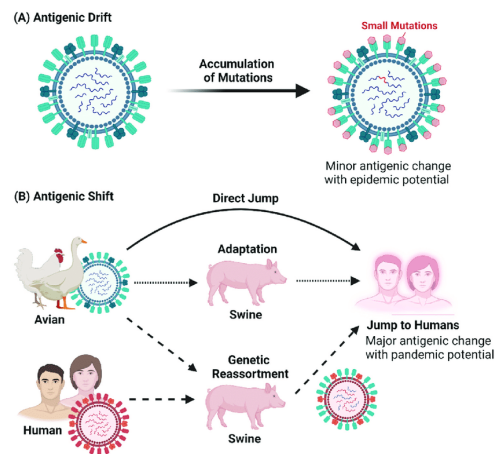
El paciente concurre a su control de 2 meses, donde se le indican las vacunas correspondientes: la vacuna conjugada 20-valente del neumococo, la vacuna pentavalente, la vacuna antipoliomielítica parenteral (IPV) y la vacuna del rotavirus.

- ¿Qué tipo de vacuna es la antineumocócica que se le indicó al paciente? ¿Cómo está compuesta? ¿Qué características presenta dicha vacuna que, a pesar de ser aplicada a un niño incapaz de responder eficientemente a las bacterias capsuladas, puede conferir protección? ¿Cuál es el mecanismo que permite a dicha vacuna activar una respuesta humoral contra los polisacáridos capsulares del neumococo? ¿Cuál es su relevancia en esta población?
- ¿Cómo está compuesta la vacuna antipoliomielítica parenteral (IPV)? ¿Qué tipo de vacuna es? ¿Qué otros tipos de vacunas antipoliomielíticas existen? ¿Por qué en el calendario de vacunación está indicada la IPV y no la OPV?

3. **CASO 3.** A una mujer de 67 años su médico le indicó aplicarse, como todos los años, la vacuna antigripal.

- ¿Por qué debe aplicarse nuevamente esta vacuna, si ya recibió dosis años

anteriores? ¿Cuáles son las posibles causas, propias del huésped y propias del virus, que podrían explicar este fenómeno?



Dado que transcurrieron más de 12 meses de la última dosis que recibió de la vacuna contra el SARS-CoV2, también le indicó la aplicación de un refuerzo. Ella recibió dosis previas de Sputnik-V, Sinopharm y la vacuna ARNm de Pfizer.

- b) ¿A qué tipo de vacuna corresponde cada una de ellas? ¿Cuáles son sus mecanismos de acción? ¿Qué ventajas y desventajas tiene cada una de las plataformas? ¿En qué se diferencian de la vacuna nacional ARVAC? ¿Por qué es necesaria la vacunación periódica de grupos de riesgo contra COVID-19?
- c) ¿Considera Ud. que la vacunación para COVID-19 ha sido exitosa?

La paciente le pregunta al médico si debe aplicarse la vacuna del neumococo porque vio en la televisión que salió “una vacuna nueva”. Luego de consultar la historia clínica de la paciente, le indica la aplicación de la vacuna antineumococcica conjugada 20-valente.

- d) ¿Cuál es el fundamento de esta indicación?
- e) ¿Qué diferencias existen entre la vacuna antineumocócica conjugada y la vacuna polisacárida?

Asimismo, la paciente le comenta que está preocupada porque en el barrio supo que hubo un caso de sarampión. Ella dice que no recordaba haber escuchado sobre esa enfermedad desde que era muy joven. Por eso, le pregunta al médico si debe vacunarse contra el sarampión y si tienen que vacunar a su nieto de dos meses en esta oportunidad.

- f) ¿Qué vacuna del calendario confiere inmunidad contra el sarampión? Teniendo en cuenta el calendario nacional de vacunación, ¿qué le respondería a la abuela del paciente?
- g) ¿Qué es la inmunidad de rebaño o inmunidad colectiva? ¿Cuál es su importancia? ¿Considera que la inmunidad colectiva brinda algún grado de protección a las personas que por razones médicas no pueden recibir la vacuna? ¿Cuáles podrían ser esas razones?

Calendario Nacional de Vacunación

Las vacunas **están disponibles** en centros de salud y hospitales públicos de todo el país y no requieren una orden médica.

Vacunas Edad	EXCLUSIVO ZONAS DE RIESGO																	
	BCG (1)	Hepatitis B	Neumococo Conjugada (2)	Quintuple o Pentavalente (3)	IPV (4)	Rotavirus	Meningococo ACYW	Antigripal	Hepatitis A	Triple Viral (5)	Varicela	Triple Bacteriana Celular (6)	Triple Bacteriana Acelular (7)	Virus Papiloma Humano	Doble Bacteriana (8)	Virus Sincicial Respiratorio (9)	Fiebre Amarilla (+)	Fiebre Hemorrágica Argentina
Recién nacido	única dosis (A)	dosis neonatal (B)																
2 meses			1º dosis	1º dosis	1º dosis	1º dosis (D)												
3 meses							1º dosis											
4 meses			2º dosis	2º dosis	2º dosis	2º dosis (E)												
5 meses							2º dosis											
6 meses				3º dosis	3º dosis													
12 meses			refuerzo						única dosis	1º dosis								
15 meses							refuerzo				1º dosis							
18 meses				1º refuerzo					dosis anual (F)	2º dosis							1º dosis (P)	
5 años							refuerzo			Nacidos 2021/22/23/24 (J)	2º dosis	2º refuerzo						
11 años							única dosis					refuerzo	única dosis (I)				refuerzo (Q)	
A partir de los 15 años										iniciar o completar esquema (K)								única dosis (R)
Adultos		iniciar o completar esquema (C)	única dosis (G)					única dosis (G)							refuerzo cada 10 años			
Embarazadas								una dosis (H)				una dosis (L)				única dosis (O)		
Puérperas								una dosis (I)		iniciar o completar esquema (K)								
Personal de salud												una dosis (M)						

(1) Previene formas graves de tuberculosis.
 (2) Previene meningitis, neumonía y sepsis por meningococo.
 (3) DTP-Hib: previene Difteria, Tétanos, Tos Convulsiva, Hepatitis B, Haemophilus Influenzae b.
 (4) Vacuna antipoliomielítica inactivada tipo Salk.
 (5) Previene sarampión, rubéola y paperas.
 (6) DTP previene difteria, tétanos y tos convulsiva.
 (7) DTP previene difteria, tétanos y tos convulsiva.
 (8) DT previene difteria y tétanos.
 (9) VSR previene bronquiolitis y neumonía hasta los 5 meses de edad.

(A) Antes de egresar de la maternidad.
 (B) En las primeras 12 horas de vida.
 (C) Vacunación Universal. Si no hubiera recibido el esquema completo, deberá completarlo. En caso de tener que viajar, aplicar 1º dosis, 2º dosis al mes de la primera y 3º dosis a los seis meses de la primera.
 (D) La 1ª dosis debe administrarse antes de las cuatro semanas y seis días o tres meses y medio de vida.
 (E) La 2ª dosis debe administrarse antes de las veintiocho semanas o los seis meses de vida.
 (F) Deberán recibir 2 dosis de la vacuna separadas al menos por cuatro semanas.
 (G) Recomendada en adultos de 65 años o más.
 (H) En cada embarazo deberán recibir la vacuna antigripal en cualquier trimestre de la gestación.
 (I) Puérperas deberán recibir vacuna antigripal si no la hubiesen recibido durante el embarazo, antes del egreso de la maternidad y hasta un máximo de diez días después del parto.

(J) 2º dosis, en el año en que cumplen 5 años, para quienes nacieron en 2021, 2022, 2023 y en los primeros 6 meses de 2024.
 (K) Si no hubiera recibido dos dosis de triple viral o una dosis de triple viral + 1 dosis de doble viral, después del año de vida para los nacidos después de 1965.
 (L) Aplicar a partir de la semana 28 de gestación en cada embarazo independientemente del tiempo transcurrido desde la dosis previa.
 (M) Personal de salud que asista menores de 12 meses. Revacunar cada 5 años.
 (N) Varones y mujeres.
 (O) Se aplica entre las semanas 32 y 36.6 del embarazo durante la temporada de circulación del VSR.
 (P) Residentes en zonas de riesgo.
 (Q) Residentes en zona de riesgo o la 1ª dosis la recibió antes de los 2 años.
 (R) Residentes y/o trabajadores con riesgo ocupacional en zona de riesgo y que no hayan recibido anteriormente la vacuna.
 (S) Toda persona entre 2 y 59 años residente en zona de riesgo debe recibir 1 dosis (consultar previamente con el equipo de salud las contraindicaciones para esta vacuna).

0800 222 1002
 argentina.gob.ar/
 salud/vacunas

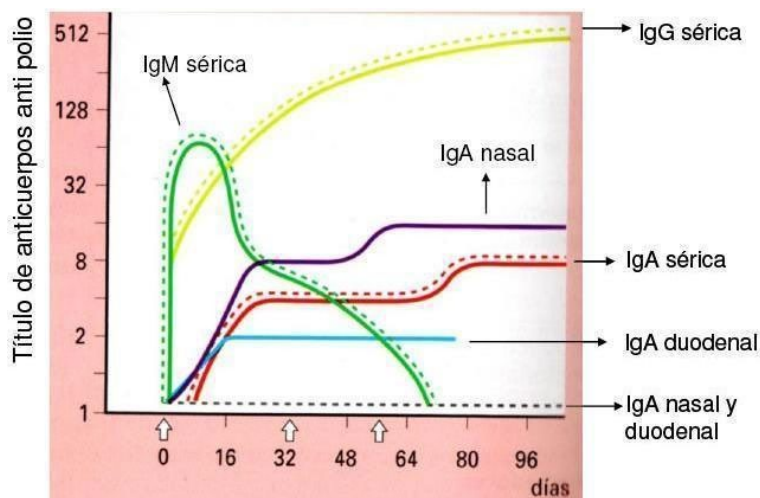


Ministerio de Salud
 República Argentina

4. CASO 4.

La rabia es una de las pocas enfermedades en que la inmunización activa se puede llevar a cabo una vez que el sujeto está infectado. ¿Qué característica particular de la rabia hace que la inmunización activa después de la infección constituya un tratamiento razonable?

5. El siguiente gráfico muestra los títulos de los anticuerpos IgG, IgM e IgA específicos para el virus de la polio que se obtuvieron de dos individuos vacunados con diferentes formas de vacunación anti-polio. Considerando que los resultados de uno de ellos se han graficado con la línea punteada y los del otro con la línea continua, ¿Cuál de ellos recibió la Salk y cuál la Sabin?



6. Un individuo adulto accede a un servicio de vacunación para recibir una dosis de la vacuna

antitetánica. Realizada la vacunación, el técnico le confiesa con estupor que por un error en los frascos de vacunas que tenía sobre la mesada, no le puede asegurar que le hubiera inyectado la vacuna solicitada. ¿Qué ensayo debería realizar a fin de constatar que el individuo mencionado haya recibido realmente la vacuna antitetánica?

7. La infección por *Haemophilus influenzae* b puede provocar meningitis en niños pequeños. La inmunidad protectora contra esta bacteria está mediada por anticuerpos dirigidos contra sus polisacáridos capsulares.

a) ¿Por qué cree Usted que la infección en los adultos no suele acarrear mayores consecuencias, pero puede ser mortal en niños pequeños?

b) Las vacunas más exitosas para prevenir la enfermedad por este patógeno en los niños constan de una molécula conjugada entre el polisacárido bacteriano y la proteína del toxoide tetánico. ¿Cómo explica usted que la molécula conjugada sea más eficiente que el polisacárido aislado para inducir protección?

CUESTIONARIO PARA AUTOEVALUACIÓN

En todas las preguntas señale las opciones CORRECTAS (puede haber más de una o ninguna):

1. ¿Cuáles de las siguientes vacunas no administraría a una paciente inmunocomprometido?

- a) MMR (paperas, rubéola y sarampión).
- b) BCG.
- c) Sabin (polio).
- d) Antirrábica.
- e) Antitetánica.
- f) Antidiftérica.
- g) Anti-hepatitis B.
- h) Conjugada frente a H. influenza.
- i) Triple bacteriana.
- j) Doble bacteriana.

2. Con relación a vacunas frente a polisacáridos capsulares (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*):

- a) La incorporación de adyuvantes permite la producción de plasmocitos de vida media larga frente a la inmunización con hidratos de carbono capsulares.
- b) La afinidad de los anticuerpos IgM en respuesta a sucesivas inmunizaciones con polisacáridos capsulares se incrementa con el correr del tiempo.
- c) La conjugación de polisacáridos capsulares con proteínas permite la generación de células B de memoria específicas para el polisacárido.
- d) La conjugación con proteínas permite la generación de células T de memoria específicas para el polisacárido.
- e) Las vacunas conjugadas no generan memoria inmune en niños menores de dos años.
- f) Las células TFH pueden reconocer epitopes compuestos por hidratos de carbono.
- g) Las células B2 reconocen epitopes compuestos por hidratos de carbono.
- h) Las células B1 pueden originar plasmocitos de vida media larga en respuesta a su activación por vacunas conjugadas.
- i) La respuesta de anticuerpos IgG dirigida contra epitopes de los polisacáridos capsulares exhibirá maduración de la afinidad ante sucesivas inmunizaciones con vacunas conjugadas.
- j) A fin de inducir memoria inmune, las vacunas conjugadas deberán inducir la formación de centros germinales.

3. Con relación a las siguientes afirmaciones:

- a) Las vacunas anti-virales incluidas en el calendario de vacunación obligatorio confieren protección, fundamentalmente, mediante la producción de anticuerpos neutralizantes.
- b) Los adyuvantes actúan, en primer lugar, activando RRP.
- c) Los adyuvantes incrementan la inmunogenicidad de los antígenos vacunales.
- d) Los adyuvantes confieren inmunogenicidad a los haptenos.
- e) Los polisacáridos capsulares son haptenos.

TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 11 INMUNODEFICIENCIAS

1. CASO 1

Ud. se encuentra atendiendo a un niño de 18 meses, con calendario de vacunación al día, que consulta por una otitis media. La madre le refiere que es el cuarto episodio del año y que además, estuvo internado el mes anterior por una neumonía. Asimismo, presentó múltiples episodios de diarrea. En el examen clínico, el paciente se encuentra en el percentil 3 de talla y peso para la edad (retraso del crecimiento). Es el hijo de una pareja sin antecedentes clínicos de relevancia, no consanguíneos. Tiene una hermana mayor de 3 años sin antecedentes de infecciones recurrentes u otro tipo de enfermedades.

- a) ¿A qué se pueden deber las manifestaciones clínicas del paciente?
- b) Teniendo en cuenta que las inmunodeficiencias secundarias son más frecuentes que las primarias, ¿qué características tienen estas últimas que pueden apoyar su sospecha? ¿Cuál es la prevalencia de las inmunodeficiencias primarias?
- c) ¿Qué tipos de inmunodeficiencias secundarias conocen? ¿Alguna podría estar relacionada con el cuadro del paciente? ¿Cuáles son las inmunodeficiencias secundarias más frecuentes?

Después de descartar en el interrogatorio causas comunes de inmunodeficiencia secundaria, se realiza el siguiente laboratorio:

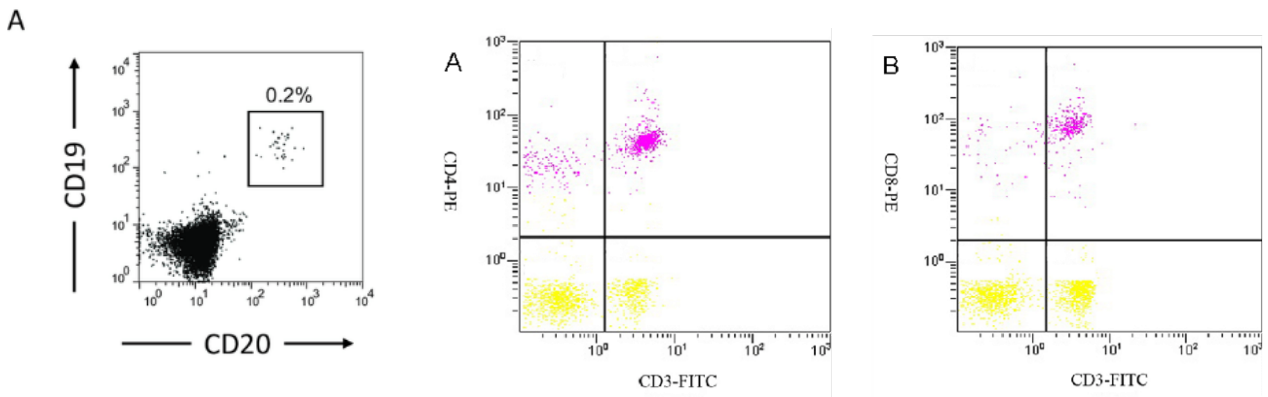
HIV	No reactivo	IgG	10 mg/dl
Leucocitos	9930/mm ³	IgA	0 mg/dl
Fórmula (NLMEB)	48/32/6/14/0%	IgM	7 mg/dl
Hemoglobina	10 g/dl	IgE	0 UI/ml
Plaquetas	170000/mm ³		

Valores normales para un niño de 18 meses

HIV	No reactivo	IgG (mg/dl)	330-1.160
Leucocitos (/mm ³)	6000 - 17.500	IgA (mg/dl)	10-100
Fórmula (%)	Neu: 15-45 Li: 44-74 Mon: 5 Eo: 3 Bas: <1	IgM (mg/dl)	40-170
Hemoglobina (g/dl)	10,5 - 13,5	IgE (UI/ml)	2-97
Plaquetas (/mm ³)	150.000 - 400.000		

- d) ¿Cómo interpreta estos resultados? ¿Qué tipo de enfermedad sospecha que podría tener el paciente? ¿Por qué? ¿Qué diagnósticos diferenciales se plantean? ¿Qué otros estudios solicitaría para confirmar sus sospechas?

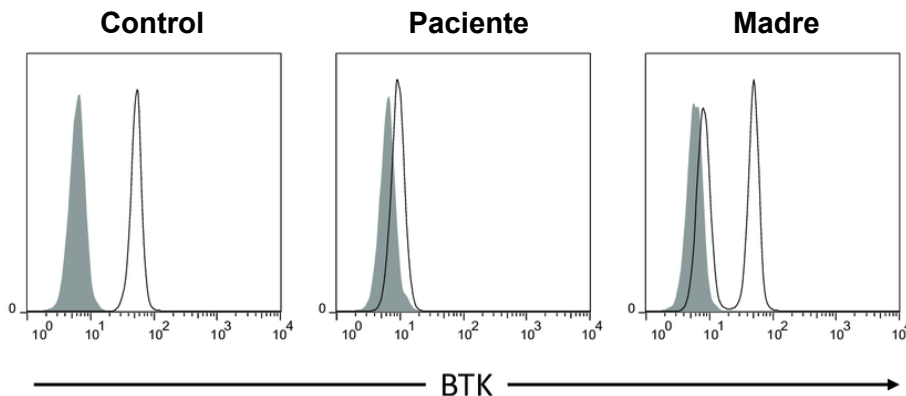
Decide solicitar una citometría de flujo de células mononucleares de sangre periférica para realizar un recuento de las poblaciones linfocitarias:



e) ¿Cómo interpreta estos gráficos? ¿Qué tipo de enfermedad podría padecer el niño? ¿A qué se deben este tipo de enfermedades?

Debido a sus sospechas, le indica la determinación de poblaciones linfocitarias de sangre periférica por inmunomarcación y citometría de flujo. ¿Cómo serán los gráficos dot-plot de CD19 versus CD3 y CD56 versus CD3 si el niño padeciera agammaglobulinemia ligada al X? ¿Y los de un niño sano?

Dado que la citometría de flujo de células mononucleares marcadas con anticuerpos anti-CD19 y anti-CD20 arrojó el resultado de la figura A izquierda, Ud. decide solicitar una prueba para evaluar la expresión de la tirosinkinasa de Bruton tanto en la muestra del niño como en una muestra de su madre, obteniéndose los siguientes resultados:



- f) ¿Considera Ud. que puede confirmar el diagnóstico con la información obtenida? ¿De qué enfermedad se trata?
- g) ¿Qué otras causas de agammaglobulinemia conoce? ¿Cómo se diferencian las agammaglobulinemias del síndrome de Hiper-IgM?
- h) ¿Qué resultados se habrían obtenido en los estudios realizados en el paciente si el diagnóstico hubiera sido síndrome de Hiper-IgM? ¿Realizaría algún otro estudio en ese caso?

2. CASO 2

La paciente del TP 9 con diagnóstico de enfermedad celíaca volvió al consultorio. Tiene preguntas sobre su otro diagnóstico, el déficit de IgA. Quiere saber más sobre esta enfermedad y si puede generarle algún problema.

- a) ¿Qué tipo de inmunodeficiencia es el déficit de IgA? ¿A qué grupo de patologías pertenece?
- b) ¿Cómo se pueden clasificar las inmunodeficiencias primarias? ¿Qué criterios se usan para su clasificación? ¿Cuál es la utilidad de esta clasificación?
- c) ¿Cuál es el tipo más frecuente de inmunodeficiencias primarias? ¿Cuál es la IDP más común?

- d) Los pacientes con déficit de IgA pueden progresar a Inmunodeficiencia Común Variable. ¿Qué características tiene esta enfermedad? ¿Por qué se produce? ¿Qué tratamiento plantearían?

3. CASO 3

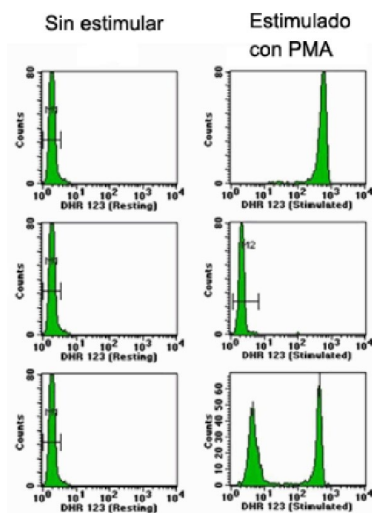
Un niño de 11 meses internado cursa internación en un hospital pediátrico de alta complejidad por una infección pulmonar severa por un hongo. El niño sufrió previamente tres episodios de otitis media y una neumonía severa, en todos los casos de origen bacteriano.

Los estudios de laboratorio que le realizaron al ingresar al hospital mostraron:
Recuento y fórmula normal.

Niveles de IgG, IgA e IgM elevados pero dentro de los límites normales.

- a) Teniendo en cuenta la información que posee, ¿qué clase de inmunodeficiencia sospecha que podría tener el paciente? ¿Qué diferencias de susceptibilidad tiene este tipo de IDP en contraste con las de la pregunta anterior?
- b) ¿A qué se debe la enfermedad de la que sospecha? ¿Qué tipo de susceptibilidad a infecciones tienen los pacientes con esta enfermedad?

Debido a su sospecha, se realiza la citometría de flujo de neutrófilos marcados con dihidrorodamina 123 estimulados o no con el agonista de la NADPH oxidasa PMA (ácido forbol mirístico), obteniéndose el siguiente resultado:



El resultado del paciente corresponde a la segunda fila.

- c) ¿En qué consiste esta prueba? ¿Qué se evalúa con esta prueba?
- d) ¿Cómo interpreta los resultados de los pacientes de la fila 1 y de la fila 3? ¿A quiénes podría corresponder?

4. CASO 4

Se encuentra atendiendo un paciente de 5 meses que cursa internación por una infección sistémica por el hongo *Candida spp.* En el interrogatorio a los padres recaba la siguiente información:

Desde el nacimiento presentó múltiples infecciones respiratorias altas y bajas y otitis media recurrente. Presentó una neumonía bilateral a los 3 meses de edad y retraso del crecimiento y de la curva de peso.

Ante la sospecha de una inmunodeficiencia, se realizan los siguientes estudios:

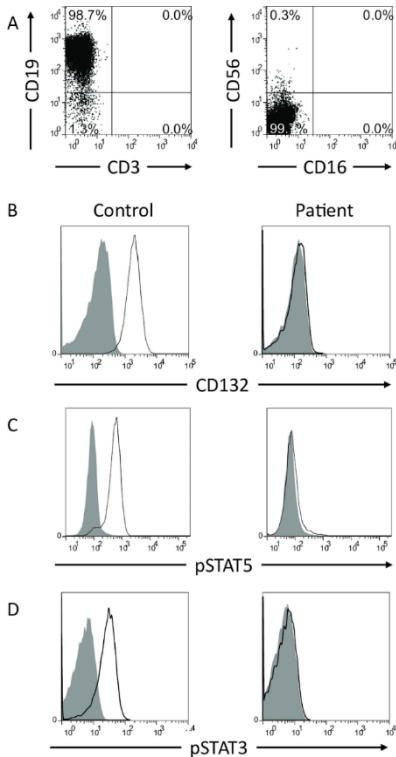
- Intradermoreacción con tuberculina: negativa pese a haber recibido la vacuna BCG antes

de egresar de la maternidad.

- Recuento leucocitario: debajo de los valores normales.
- Fórmula leucocitaria: linfocitos muy debajo de los valores normales.
- Inmunoglobulinas séricas: IgG muy por debajo de los valores normales, IgA e IgM en límite inferior del rango normal.
- Respuesta de las células mononucleares del paciente a mitógenos como PHA, PWM o ConA: Negativa.
- Respuesta de las células mononucleares del paciente a candidina: Negativa

a) ¿Qué técnica inmunológica se utilizó para el dosaje de IgG, IgM e IgA? ¿Cómo se evalúa la respuesta de las células mononucleares a mitógenos? ¿Por qué se escogió a candidina como antígeno?

Se realiza entonces una evaluación de las poblaciones linfocitarias por citometría de flujo, obteniéndose entre otros resultados los mostrados en los dot plots de la parte A de la siguiente figura. También se realizó la determinación de la expresión de CD132 en los linfocitos del paciente y de un control (histogramas B) y de la fosforilación de STAT3 (histogramas C) y STAT5 (histogramas D) tras la estimulación (histogramas vacíos) o no (histogramas rellenos) de células mononucleares.



- b) ¿Qué poblaciones linfocitarias se encuentran afectadas en este paciente?
- c) Usando el histograma B se evalúa la expresión de CD132. ¿A qué molécula corresponde CD132 y cuál es su función? ¿Cómo se relaciona la expresión de CD132 que muestra el paciente con sus manifestaciones clínicas?
- d) ¿Por qué se estudió la fosforilación de STAT3 y 5? ¿Cómo interpreta el resultado de dicha citometría?
- e) ¿Qué diagnóstico tiene el paciente? ¿Qué tipo de tratamiento se podría plantear?
- f) Si el paciente tuviera IPEX o APECED ¿se podría usar el mismo tratamiento? Brevemente, ¿en qué consisten estas enfermedades?

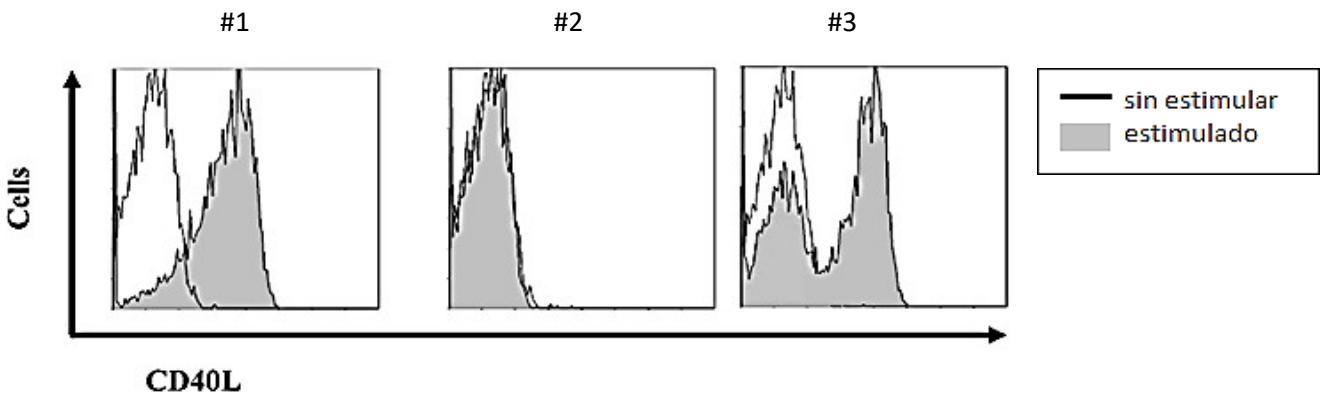
CUESTIONARIO PARA AUTOEVALUACIÓN

En todas las preguntas señale las opciones CORRECTAS (puede haber más de una o ninguna):

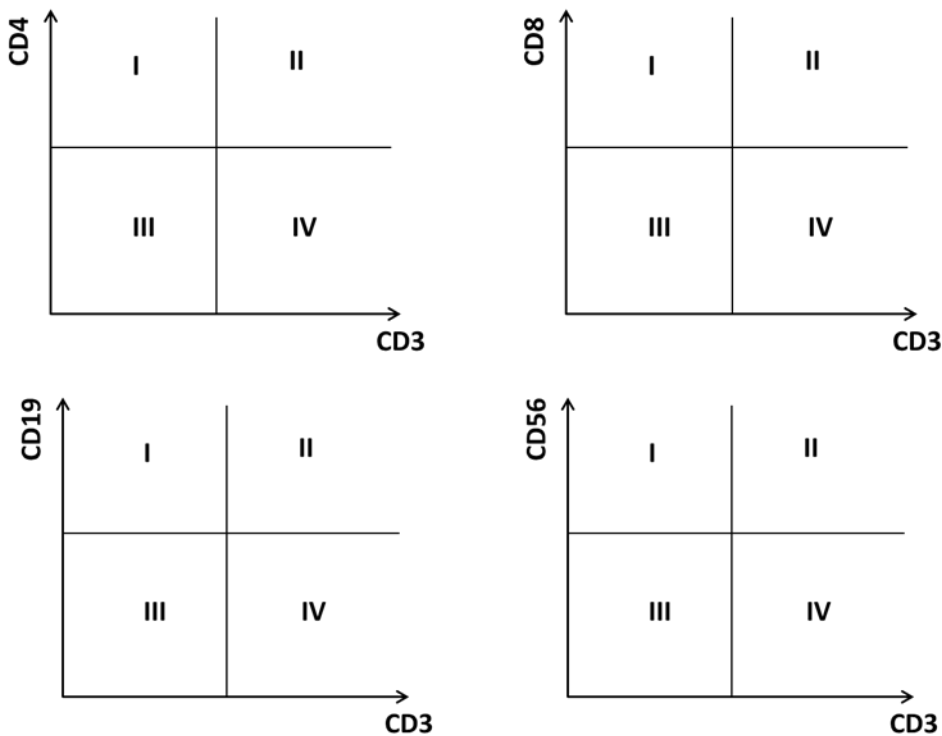
1. Con relación a las inmunodeficiencias primarias:

- a) Presentan una mayor frecuencia poblacional respecto de las inmunodeficiencias secundarias.
- b) Su incidencia media poblacional es menor al 0.1%.
- c) Las que comprometen la producción de anticuerpos son las que presentan una mayor incidencia.
- d) Presentan una mayor incidencia en los hombres.
- e) Sus principales manifestaciones clínicas se relacionan con infecciones que suelen afectar un único órgano o localización tisular.
- f) Suelen ser diagnosticadas en el primer mes de vida.
- g) Se explican por mutaciones en un único gen.
- h) Algunas entidades se asocian al desarrollo de autoinmunidad.
- i) El tratamiento de elección es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- j) Suelen presentar una mayor incidencia de enfermedades neoplásicas.

2. Interprete los siguientes gráficos obtenidos en estudios de citometría de flujo en pacientes y/o familiares de individuos inmunodeficientes. El estudio fue desarrollado con células T purificadas de sangre periférica, estimuladas, o no, con anticuerpos anti-CD3 inmovilizados, estímulo que normalmente conduce a la activación de más del 80% de las células T.



- a) ¿A qué individuo corresponde cada histograma? Justique.
 - b) ¿Cuál sería el diagnóstico presuntivo?
 - c) ¿Qué otras alteraciones genéticas pueden conducir al mismo diagnóstico?
3. Grafique cómo se verían los *dot-plots* CD4 versus CD3, CD8 versus CD3, CD19 versus CD3 y CD56 versus CD3, de una muestra de células de sangre periférica de un individuo sano. Ubique en cada uno de estos cuatro *dot-plots* las siguientes poblaciones celulares: neutrófilos, linfocitos B, células NK, linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+.



4. Con relación a las siguientes afirmaciones:

- Mutaciones en CD40 producen inmunodeficiencia común variable.
- Mutaciones en TAP-1/TAP-2 originan inmunodeficiencia severa combinada (IDSC).
- Las agammaglobulinemia pueden, o no, estar asociadas al cromosoma X.
- La enfermedad granulomatosa crónica puede ocasionarse por mutaciones en diferentes genes.
- Con relación al diagnóstico de portadores en la enfermedad granulomatosa crónica (EGC) el fenómeno de mosaicismo refiere a la existencia de individuos que presentan una producción disminuida de intermediarios reactivos del oxígeno en todos sus neutrófilos sin que tengan una mayor incidencia de procesos infecciosos.
- La inmunodeficiencia común variable suele ser diagnosticada durante el primer año de vida.
- La extravasación de neutrófilos al foco infeccioso se observará comprometida tanto en LAD-1 como en LAD-2.

5. Con relación a las siguientes afirmaciones:

- Las mutaciones en RAG1/RAG2 representan la causa más frecuente de IDSC.
- Mutaciones en CD19 causan inmunodeficiencia común variable.
- Mutaciones en AID causan inmunodeficiencia común variable.
- Pacientes con enfermedad de Bruton presentarán un compromiso en su capacidad de enfrentar infecciones por enterovirus, aun cuando reciban tratamiento con gammaglobulinas.
- Los pacientes con enfermedad de Bruton suelen ser refractarios a la infección por el virus de Epstein-Barr.
- La inmunodeficiencia común variable puede cursar con bajos niveles de IgG y niveles normales o incrementados de los otros isotipos.
- Los pacientes con mutaciones en los componentes C3 o C5 padecerán enfermedades producidas por el depósito tisular de complejos inmunes.
- Mutaciones en los genes que codifican para las citocinas IL-12 o interferón- γ producirán una susceptibilidad incrementada a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*.
- En la primera semana de iniciada la infección por HIV-1 se produce una masiva depleción del compartimento de células T CD4+ efectoras y memoria/efectoras en el MALT.
- La inoculación intradérmica de tuberculina o candidina permite evaluar la respuesta T CD4+ *in*

vivo en un paciente sospechado de padecer una inmunodeficiencia.

TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 12 HIPERSENSIBILIDAD

1. CASO 1

Ud. se encuentra atendiendo un paciente de 30 años con antecedente de asma en la infancia. Consulta por múltiples episodios de tos y disnea¹, asociados a rinitis². Ha presentado también múltiples episodios de dermatitis asociados a la exposición al pelo de animales. Refiere que su madre es asmática y que su padre ha presentado manifestaciones dermatológicas similares durante toda su vida.

- a) ¿A qué pueden deberse las manifestaciones del paciente? ¿Por qué se producen reacciones inflamatorias contra antígenos inocuos en este caso?
- b) ¿Qué relevancia tienen los antecedentes familiares que nos relata el paciente? ¿Cómo definirían la atopía? ¿Qué factores condicionan el desarrollo de la atopía?
- c) ¿Cómo podría estudiar la causa del cuadro del paciente?

Usted interpreta que el paciente se encuentra sensibilizado ante algún/os antígeno/os ambientales, por lo que le plantean el estudio de su atopía. Decide solicitar una prueba de reactividad cutánea para múltiples alérgenos ambientales y una evaluación de la concentración de IgE plasmática total.

- d) ¿Por qué decimos que el paciente se encuentra “sensibilizado”? ¿En qué consiste este proceso? ¿Qué manifestaciones del paciente se relacionan con la fase efectora temprana? ¿Y con la fase efectora tardía? ¿En qué consisten estas fases?
- e) ¿Qué es un alérgeno? ¿Qué es la prueba de reactividad cutánea? ¿Cómo se relaciona con el concepto de taquifilaxia?
- f) ¿Cómo se determinan los niveles de IgE total en plasma? ¿Cuál es la utilidad de esta evaluación?

El paciente se encuentra de viaje en el delta del Tigre, donde sufre una mordida por una Yarárá (*Bothrops alternatus*) en una pierna. Es llevado al hospital más cercano, en donde, debido a la gravedad del cuadro, deciden administrar suero antiofídico³ endovenoso. A los pocos minutos de la infusión, el paciente presenta eritema⁴ generalizado en la piel, disnea, tos, desaturación e hipotensión arterial. Se interpreta como una reacción anafiláctica y se administra adrenalina endovenosa, con mejoría del cuadro.

- g) ¿Qué es la anafilaxia? ¿Por qué se produce? ¿A qué se debe la dificultad respiratoria y la hipotensión arterial?

Utilizando una infusión de adrenalina, el paciente puede completar el tratamiento con el suero antiofídico, y el resto del tratamiento propio del accidente ofídico. Finalmente es dado de alta. A los 10 días del alta, el paciente consulta nuevamente por episodios de fiebre de 2 días de evolución, asociados a astenia⁵, dolor e hinchazón de ambas muñecas, rodillas y tobillos, con limitación de la movilidad y lesiones eritematosas cutáneas en tronco y raíz de miembros.

- h) ¿A qué pueden deberse las manifestaciones del paciente? ¿Por qué se producen?
- i) ¿Qué otros ejemplos de este tipo de hipersensibilidad conocen?
- j) ¿Qué otros órganos diana estudiarían en este paciente?

¹ Sensación subjetiva de falta de aire o dificultad respiratoria

² Inflamación de la mucosa nasal, que se manifiesta como secreción mucosa, obstrucción, picazón y estornudos

³ Concentrado de anticuerpos dirigidos contra el veneno de una serpiente, producidos en caballos

⁴ Coloración rojiza de piel o mucosas

⁵ Cansancio

2. CASO 2

Usted se encuentra atendiendo a un paciente de 32 años sin antecedentes clínicos de relevancia, que consulta por fiebre, pérdida de peso y tos de 4 meses de evolución. Se realiza una radiografía de tórax (Código QR), y por sospecha de infección por *Mycobacterium tuberculosis* se realiza directo y cultivo de esputo e intradermoreacción con tuberculina (PPD). A las 48 horas el paciente presenta un nódulo indurado⁶ en la piel de 11 mm de diámetro.



- ¿Qué es la intradermoreacción con tuberculina? ¿Por qué se esperan 48 horas para realizar la lectura?
- ¿Cómo se relaciona la prueba de tuberculina con la lesión cavitada en el pulmón del paciente? ¿Qué mecanismos fisiopatológicos explican ambos procesos?
- ¿Qué células y moléculas median estos cambios?

La inspección directa del esputo muestra bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), por lo que se decide iniciar tratamiento antifímico⁷ con Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida y Etambutol. A las dos semanas de iniciado el tratamiento, el paciente presenta una erupción cutánea morbiliforme⁸ en tronco y raíz de miembros, pruriginosa⁹, asociada a fiebre y adenopatías. Se interpreta como una reacción de hipersensibilidad a las drogas.

- ¿Por qué se produce esta reacción dos semanas después de la exposición a las drogas? ¿Qué diferencias en el mecanismo de acción presenta este tipo de reacción de hipersensibilidad, respecto de lo desarrollado en el caso anterior? ¿En qué se diferencian los mecanismos de acción con la hipersensibilidad inmediata?

3. CASO 3. Una paciente fue diagnosticada recientemente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), una enfermedad autoinmune en la que se producen, entre otras cosas, autoanticuerpos contra diferentes moléculas propias. La paciente presenta principalmente dos manifestaciones clínicas: artritis¹⁰ y anemia.

- ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico de estas manifestaciones clínicas? ¿Cuál es el mediador de la respuesta inmune involucrado?
- ¿Qué otros órganos podrían ser diana en esta patología??

La paciente concurre a sus controles de rutina, donde le realizan un perfil tiroideo, diagnosticándole hipertiroidismo. Su médica le dice que es de probable causa autoinmune, y que tener una

enfermedad autoinmune predispone a padecer otras.

- c) ¿Por qué se puede producir hipertirodismo inmunomediado en esta paciente?
- d) ¿Qué diferencia el tipo de hipersensibilidad que presenta la paciente con la hipersensibilidad de tipo III?
- e) ¿Qué otras enfermedades inmunomediadas comparten este mecanismo de acción?

⁶ Duro, con aumento de la consistencia

⁷ Antituberculoso

⁸ Similar al exantema del sarampión

⁹ Que produce picazón

¹⁰ Inflamación de las articulaciones

4. CASO 4

La Sra. Pérez tiene grupo sanguíneo A factor Rh(-) y su marido también tiene A pero es Rh(+). El matrimonio tiene dos hijos. El primer embarazo no presentó inconvenientes y nació Luis en perfecto estado de salud. En el segundo embarazo, la señora presentó un título de Coombs indirecta de 16 (valor normal 8). El parto fue normal; nació María. Actualmente la señora se encuentra cursando su tercer embarazo.

Se le realizan los siguientes estudios de laboratorio:

- Coombs indirecta: aumento progresivo del título.
- Bilirrubina en líquido amniótico (indicador de hemólisis fetal): aumento progresivo.
- Hematocrito en vena umbilical: 6,2% (valor normal 45%).

- a) ¿A qué se debería la hemólisis fetal?
- b) ¿Cuál es el fundamento de la prueba de Coombs?
- c) ¿Qué entiende por título?

Se indicó como tratamiento (de acuerdo con los valores obtenidos del laboratorio) una transfusión intrauterina.

- d) ¿Qué grupo y factor deberían tener los glóbulos rojos a transfundir?

Se realizaron controles periódicos y el embarazo llegó felizmente a término. Nació Manuel.

- e) ¿Por qué cree Ud. que este cuadro no se observó en los embarazos anteriores? ¿Podría haber ocurrido en el primer embarazo?
- f) ¿Cómo podría haberse evitado este cuadro clínico?

5. CASO 5

Diego, de 8 años, es traído a la consulta, diagnosticándose **NEUMONÍA** (fiebre, tos, dificultad respiratoria). Se internó y recibió tratamiento con penicilina iv los 10 días presentó el siguiente cuadro:

- Fiebre
- Rash generalizado (urticaria)
- Dolor y tumefacción articular
- Signos de daño renal (nefritis)
- Púrpura
- Dolor abdominal
- Edema bipalpebral

Se le realizaron estudios de laboratorio, los cuales mostraron:

- Hipocomplementemia (disminución de C3)
- Aumento de reactantes de fase aguda (aumento de la eritrosedimentación y proteína C

reactiva)

- a) ¿Cuál sería diagnóstico presuntivo?
- b) ¿Cómo explicaría los síntomas?
- c) ¿Qué estudios le permitirían realizar el diagnóstico de enfermedad por inmunocomplejos?
- d) ¿Qué entiende por proteínas de fase aguda?

6. CASO 6

A las 48 hs. de regresar de una quinta, Pablo, de 7 años, presentó en miembro superior derecho: urticaria, ampollas y tumefacción; las cuales luego se extendieron a cara, tronco y genitales. Es traído a la guardia del hospital. La madre refiere que el niño ha estado jugando con ciertas plantas que ella no había visto antes.

- a) ¿Cuál sería el diagnóstico presuntivo?
- b) ¿Cuál sería el mecanismo de producción?
- c) ¿Cómo explicaría la aparición de lesiones en cara, tronco y genitales?

Se le administró el tratamiento correspondiente, indicando a los padres:

- Bañar al niño
- Cortarle las uñas

- d) ¿Cuál sería el fundamento de esta indicación?
- e) ¿Cómo confirmaría la causa de la dermatitis?
- f) Un amigo de Pablo, Brian, padece agammaglobulinemia ligada al X. ¿Cuál sería la probabilidad de que este niño desarrolle la misma enfermedad?
- h) ¿Cuáles son otras causas comunes de HR por contacto?

CUESTIONARIO PARA AUTOEVALUACIÓN

En todas las preguntas señale las opciones CORRECTAS (puede haber más de una o ninguna):

1. Con relación a los mecanismos partícipes de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I:

- a) Los alérgenos suelen presentar las siguientes propiedades: alta solubilidad, ser proteínas o glicoproteínas y expresar actividad enzimática.
- b) Los RFc ϵ 1 presentan las siguientes propiedades: alta afinidad por el fragmento Fc de la IgE, se expresan en un altísimo número en la superficie de los mastocitos, tanto en individuos atópicos como no atópicos y median la CCDA.
- c) Las siguientes citocinas promueven el desarrollo de los fenómenos alérgicos: IL-4, IL-10, IL-13, IL-33, TSLP.
- d) La depleción de anticuerpos IgE séricos, en un paciente asmático bronquial severo, conducirá a una notoria disminución en la expresión de RFc ϵ 1 sobre la superficie de mastocitos y basófilos.
- e) Los RFc ϵ 11 potencian el desarrollo de los fenómenos alérgicos, al incrementar la captación y pasaje transepitelial de alérgenos desde el lumen respiratorio y al promover la producción de anticuerpos IgE.
- f) Los hijos de parejas donde ambos padres son atópicos presentan una incidencia de atopía cercana al 80%.
- g) El fenómeno de taquifilaxia refiere a una manifestación exacerbada de las reacciones alérgicas, inducida por exposiciones sucesivas al alérgeno.
- h) Tanto en los pacientes atópicos como en los no atópicos, los RFc ϵ 1 expresados por los mastocitos se encuentran siempre saturados por anticuerpos IgE.
- i) Una subfamilia de alérgenos se encuentra constituida íntegramente por hidratos de carbono.

2. Con relación a los mecanismos de hipersensibilidad de tipos II y III:

- a) En todas las reacciones de hipersensibilidad de tipos II y III participan los neutrófilos y el sistema

del complemento..

- b) Un paciente carente de C3 no desarrollará reacciones de hipersensibilidad de tipo III.
- c) La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) transcurre a través de una reacción de tipo II.
- d) Un paciente neutropénico severo no desarrollará reacciones de hipersensibilidad de tipo III.
- e) Las enfermedades que cursan con altos niveles de complejos inmunes circulantes y/o depósito tisular de complejos inmunes cursan con hipocomplementemia.
- f) En las reacciones de hipersensibilidad de tipo III, pero no en las de tipo II, el antígeno desencadenante se encuentra soluble en el plasma o en fluidos.
- g) En la eritroblastosis fetal, los anticuerpos IgG maternos promueven la captura y destrucción de los eritrocitos del feto por macrófagos esplénicos y células de Kupffer del propio feto.
- h) Una reacción de Coombs indirecta positiva revela la presencia de eritrocitos sensibilizados por anticuerpos IgG en la sangre materna.
- i) Los niveles de C3 y C4 séricos pueden ser cuantificados por inmunodifusión radial.
- j) El depósito renal de complejos inmunes en un paciente con LES puede ser analizado en biopsias renales por citometría de flujo.

3. Señale cuáles de las siguientes moléculas participan en la inducción o generación de reacciones de hipersensibilidad de tipo IV:

- a) CCR7.
- b) CD40.
- c) CD21.
- d) Interferón- γ .
- e) IL-12.
- f) IL-4.
- g) TAP-1/TAP-2.
- h) Perforinas.
- i) IL-8.
- j) LFA-1.

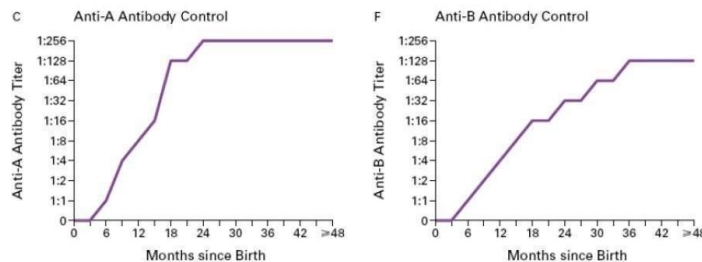
4. ¿Cuáles de las siguientes técnicas están empleadas correctamente?

- a) IDR para la cuantificación de la IgE sérica específica frente a un alérgeno.
- b) Inmunodifusión radial para la cuantificación de IgE sérica en el paciente atópico.
- c) Citometría de flujo para la cuantificación de neutrófilos en sangre.
- d) Citometría de flujo para la cuantificación de linfocitos T CD4+ en sangre.
- e) Inmunolectroforesis para la cuantificación de IgG sérica.
- f) Citometría de flujo para la determinación de RFc ϵ I expresados por basófilos circulantes.
- g) ELISA para la cuantificación de IL-4 sérica.
- h) Estudios de polimorfismos en el RFc ϵ I que pudieran predisponer al desarrollo del estado atópico, por citometría de flujo.
- i) Inmunodifusión radial para la cuantificación de anticuerpos IgG anti-toxide tetánico en un paciente vacunado.
- j) Hemograma completo para la cuantificación de linfocitos T CD4+ en sangre periférica.

TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 13 TRASPLANTES

1. **Caso 1.** Durante un periodo de 5 años se realizaron en el Hospital Pediátrico de la Universidad de Toronto 20 trasplantes de corazón en niños menores de 2 años. El protocolo se propuso comparar la efectividad del trasplante ABO compatible con el incompatible. Todos los niños recibieron terapia inmunosupresora con metilprednisolona, ciclosporina y azatioprina hasta lograr una función normal del órgano. Los niños con trasplante ABO incompatible recibieron además tacrolimus y micofenolato mofetil. Ninguno de los pacientes sufrió un rechazo hiperagudo. Los episodios de rechazo agudo fueron levemente más frecuentes en los que recibieron el trasplante ABO compatible probablemente porque el tratamiento inmunosupresor fue menos agresivo. Estos episodios fueron controlados con aumento de la terapia inmunosupresora. Al momento del análisis de datos (2 años después del trasplante) no se observó rechazo crónico. La morbilidad fue similar en los dos grupos. Sólo en dos de los 15 niños con trasplante ABO incompatible se generaron anticuerpos contra los antígenos del grupo sanguíneo del trasplante. En este hospital, el 60% de los niños en lista de espera de un corazón ABO compatible moría antes de la operación. La implementación de este protocolo redujo ese porcentaje a 7%.

Cinética de la aparición de Acs anti-A y anti-B después del nacimiento



- a) Siendo que en los adultos el trasplante ABO incompatible provoca rechazo hiperagudo ¿Por qué cree Usted que en niños menores de 2 años es exitoso?
- b) ¿Qué son los anticuerpos naturales? ¿Cómo se generan? ¿Qué funciones cumplen?
- c) ¿Qué tipos de rechazo de trasplante conoce? ¿Cómo se pueden controlar?

2. **CASO 2.** Se realiza una tipificación HLA (clase I y clase II) de un paciente que requiere un trasplante de riñón y del probable dador del mismo, estableciéndose que los individuos son histocompatibles.

- a) ¿Qué estudio deberá realizarse previo al trasplante para prevenir el rechazo hiperagudo?
- b) ¿Cuál es la posible causa de este tipo de rechazo?
- c) ¿Cómo realizaría el estudio?

3. **CASO 3.** Un hombre de 34 años, tras varios años en diálisis, recibe un trasplante renal de donante fallecido. El donante y el receptor presentaban compatibilidad parcial en el sistema HLA, con dos antígenos discordantes. La prueba cruzada (crossmatch) pretrasplante resultó negativa y el procedimiento quirúrgico transcurrió sin incidencias.

A los 12 días del trasplante, el paciente consulta por disminución progresiva del volumen urinario y leve sensibilidad a la palpación sobre el injerto. No presenta fiebre ni signos de infección evidente.

Los estudios de laboratorio muestran: elevación de la creatinina (indicador de disminución de la función renal) y presencia en suero de anticuerpos donante-específicos (DSA) de novo dirigidos contra los antígenos HLA-DR del donante.

El nefrólogo tratante sospecha un episodio de rechazo e inicia el estudio inmunológico

completo.

La biopsia renal revela infiltrado inflamatorio en el intersticio con presencia de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ perivasculares, daño endotelial y depósito de C4d en capilares peritubulares. Las células del infiltrado expresan marcadores de activación reciente.

- a) Considerando los hallazgos descritos, ¿a qué tipo de rechazo corresponde este cuadro? Explique en qué se diferencia de otros tipos de rechazo de órganos sólidos vascularizados que Ud. conozca.
- b) ¿Qué significa que el cross-match pretrasplante diera negativo?
- c) Si se hubiera realizado una biopsia del ganglio drenante del injerto y se hubieran identificado células dendríticas del receptor presentando péptidos del donante a linfocitos T. ¿A qué vía de alorreconocimiento correspondería ese hallazgo? Describa además cómo operan las otras vías de alorreconocimiento, indicando qué tipo celular protagoniza cada una.
- d) ¿Cuál es el papel de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ en el daño del injerto? Explique cómo cada subpoblación contribuye a los mecanismos efectores del rechazo celular, incluyendo las moléculas del CMH que reconocen preferentemente.
- e) Los DSA detectados en suero están dirigidos contra antígenos HLA-DR del donante. ¿Cómo pueden estos anticuerpos causar daño tisular en el injerto? Mencione al menos dos mecanismos efectores distintos que involucren o no al sistema del complemento.
- f) El hallazgo de depósito de C4d en capilares peritubulares es considerado un marcador de rechazo mediado por anticuerpos. ¿Por qué? Explique el papel de la vía clásica del complemento en este contexto y qué productos de su activación contribuyen al daño endotelial.
- g) La compatibilidad HLA incompleta entre donante y receptor es el punto de partida de la respuesta aloinmune. ¿Por qué las moléculas HLA son los principales blancos del rechazo?

4. CASO 4. Un paciente leucémico de 22 años es evaluado para trasplante alogénico de CPH. Se realiza tipificación HLA del paciente y de sus hermanos para los loci HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP mediante técnicas de biología molecular de resolución intermedia. Se identifica un hermano que comparte un haplotipo HLA, quien es seleccionado como donante. El paciente recibe un régimen de acondicionamiento mieloablativo y posteriormente la infusión de CPH del hermano compatible. Antes de la infusión, el equipo médico evalúa realizar depleción de linfocitos T maduros del injerto con el objetivo de disminuir el riesgo de enfermedad injerto contra huésped (EICH).

- a) Explique qué es la enfermedad injerto contra huésped (GVH/EICH). ¿Qué células la median y cuáles son los principales órganos afectados?
- b) Si se eliminaran los linfocitos T maduros del injerto antes de su infusión, ¿Se esperaría un engraftment óptimo? ¿Qué podría ocurrir con la enfermedad de base si el régimen de acondicionamiento dejó células malignas residuales? Justifique su respuesta.

5. CASO 5. Infusión preventiva de linfocitos del donante (DLI) luego de un trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) provenientes de un dador haploidentico relacionado.

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es un tipo de cáncer de la sangre que se caracteriza por una gran diversidad genética. Se produce por la proliferación anormal de células precursoras hematopoyéticas que pierden su capacidad normal de maduración y se acumulan en la médula ósea, pudiendo también infiltrar otros órganos. Esto provoca una alteración en la producción normal de células sanguíneas y genera una enfermedad potencialmente grave. La LMA es más frecuente en adultos mayores. Representa aproximadamente 15–20% de las leucemias agudas en niños y adolescentes, y hasta 80% de las leucemias agudas en adultos.

El **tratamiento** consta de dos fases:

- **Inducción:** busca lograr la remisión, es decir, que desaparezcan los signos visibles de la enfermedad.
- **Consolidación:** tiene como objetivo eliminar las células tumorales residuales.

El tratamiento puede incluir quimioterapia y/o trasplante alogénico, según el riesgo del paciente. Para evaluar la respuesta al mismo se utilizan la microscopía de médula ósea, para

detectar blastos (células leucémicas) y el estudio de la enfermedad residual medible (ERM), que detecta pequeñas cantidades de células leucémicas que permanecen después del tratamiento, aunque el paciente esté sin síntomas y no se observen al microscopio.

Caso clínico: Un varón de 42 años diagnosticado con LMA con cariotipo de alto riesgo, recibió quimioterapia de inducción logrando remisión completa para luego consolidar el tratamiento con la realización de un aloTPH de un donante haploidéntico relacionado (su hermano).

Evolución post-trasplante

Día +30: quimerismo completo.

Día +90: no se observan blastos en la médula ósea.

Día +120:

- Médula ósea sin blastos.
- ERM positiva.
- Quimerismo mixto: 85% células del donante, 15% del receptor.

a) ¿En qué tipos de TCPH es necesario realizar el estudio de quimerismo? ¿Qué muestras toma para realizarlo? ¿Qué entiende por quimerismo completo y quimerismo mixto?

Considerando que el paciente está asintomático, sin signos de recaída clínica y sin enfermedad injerto contra huésped (EICH), el equipo médico decide realizar una infusión preventiva de linfocitos del donante (DLI) debido a la aparición de ERM positiva, la pérdida progresiva del quimerismo completo y el alto riesgo de recaída por las características biológicas de la enfermedad de base (LMA con cariotipo de alto riesgo).

Se administra una dosis baja inicial de linfocitos del donante y a las seis semanas la ERM se negativizó, se detectó quimerismo completo y el paciente no desarrolló EICH significativa (solo rash cutáneo leve grado I).

- b) ¿Cuál es el mecanismo de acción de la DLI? ¿Por qué en este caso los médicos mencionan que la DLI fue preventiva?
- c) Una de las complicaciones frecuentes luego de la DLI es el desarrollo de EICH. Explique.