



## TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 1

2017

### CUESTIONARIO

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

#### 1. En 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 sobrevivencia y/o patogenicidad de los microorganismos.
- i) El TLR9 reconoce ADN viral mientras que TLR5 reconoce flagelina.
- j) La activación del inflamasoma requiere de la activación de receptores de la familia NOD (NLRs) por PAMPs o DAMPs.

#### 2. En relación a los receptores de reconocimiento de patrones (RRPs):

- a) Los receptores de tipo Toll (TLRs) pueden localizarse en la membrana celular, en el compartimento endosomal y en el citosol.
- b) Los receptores lectina tipo C reconocen ácidos nucleicos virales.
- c) Los TLRs median la endocitosis de los microorganismos que reconocen.
- d) Los TLRsendosomales presentan su dominio de reconocimiento en el interior del endosoma.
- e) Los receptores lectina tipo C se expresan en el citosol y reconocen hidratos de carbonos en glicoproteínas expresadas por los microorganismos.
- f) Los receptores NOD (NLRs) se expresan en el citosol y reconocen tanto PAMPs como DAMPs.
- g) Los receptores RIG-1 se expresan en el citosol y reconocen ADN viral.
- h) El reconocimiento de LPS por TLR4 requiere de proteínas accesorias, entre ellas, CD14.
- i) Los RRP's expresados por células humanas pueden reconocer y ser activados por componentes propios a células humanas.

### **3. En 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 es la principal función del sistema complemento.
- d) La activación de la vía alternativa del complemento conduce a la activación de la vía clásica.
- e) Las convertasas de C3 de las vías clásica y alternativa presentan una estructura similar.
- f) La presencia de ácido siálico en la superficie de un microorganismo promueve la activación de la vía alternativa.
- g) La activación de la vía de la lectinas es iniciada por un receptor de reconocimiento de patrones secretado por los hepatocitos.
- h) Un individuo carente de C5 manifestará una mayor incidencia de infecciones por bacterias capsuladas y lesiones tisulares asociadas al depósito tisular de complejos inmunes.
- i) 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.
- j) En una persona sana, los macrófagos presentan factor H asociado a su membrana celular.

### **4. 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 un 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's, receptores del complemento y receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas (RFC).
- h) Infiltran los tejidos, en respuesta a la infección bacteriana, extravasándose a través de un endotelio plano.
- i) Su producción, en médula ósea, se acelera en respuesta a las infecciones bacterianas.
- j) Expresan las siguientes moléculas: L-selectina, sialomucinas, CR1 (receptor de complemento de tipo I) e integrinas.

### **5. En relación a los macrófagos:**

- a) Al activarse en un perfil clásico producen las citocinas IL-12, IL-23, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e interferón- $\gamma$ .
- b) La ingestión de células apoptóticas, la PGE2 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- $\beta$  e IL-4.
- f) Presentan una vida media similar a la de los neutrófilos.
- g) Establecen poblaciones estables 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) Expresan diferentes receptores capaces de reconocer fosfatidilserina.
- 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.

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

- a) La neutrofilia es causada a expensas de la producción de proteínas de fase aguda.
- b) La fiebre es causada merced a 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 participar directamente en 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 neutrofilia.
- j) Los macrófagos acceden al tejido infectado extravasándose a través de un endotelio plano.

### **7. En 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 la inmunidad innata emplea RRP.
- d) Sólo la inmunidad adaptativa emplea 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 es diferente.
- g) Los mecanismos a través de los cuales reconocen a los agentes infecciosos son diferentes para las células de la inmunidad innata y adaptativa.
- 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.
- j) Los neutrófilos y macrófagos no proliferan en los tejidos periféricos.

**8. En relación a los siguientes enunciados:**

- a) La generación de una respuesta inflamatoria inducida por activación del sistema complemento es mediada por C3a y C5a.
- b) Las células epiteliales del intestino (enterocitos) expresan RRP.
- c) Ciertos componentes del complemento son reconocidos por RRP.
- d) Los receptores lectina tipo C median la fagocitosis de los microorganismos que reconocen.
- e) Los RRP de la familia RIG-1 se expresan en endosomas.
- f) El componente C3b juega un papel crítico en la opsonización de bacterias que presentan una cápsula polisacárida.
- g) Los linfocitos B expresan receptores para componentes del sistema complemento.
- h) Los linfocitos T expresan receptores para el fragmento Fc de la IgG (RFc $\gamma$ ).
- i) Los linfocitos B naïve humanos expresan TLR.
- j) Los receptores RIG-1 pueden participar en la estructura de los inflamosomas.

**9. En relación a los queratinocitos y a la piel:**

- a) Son células pertenecientes a la inmunidad innata.
- b) Expresan E-cadherina.
- c) Expresan RRP.
- d) Pueden ser activados por PAMP, DAMP y citocinas inflamatorias.
- e) Al activarse, los queratinocitos producen péptidos antimicrobianos (defensinas y catelicidinas) y citocinas inflamatorias.
- f) Los neutrófilos se extravasan al interior de la epidermis atravesando un endotelio plano.
- g) Las células dendríticas convencionales o mieloides presentes en la epidermis se encuentran en una relación 1:10 en relación a los queratinocitos.
- h) La dermis, pero no la epidermis, presenta vasos linfáticos.
- i) Los péptidos antimicrobianos hidrolizan macromoléculas presentes en la superficie bacteriana, mediando de este modo un efecto protector frente al desafío infeccioso.

**10. En 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- $\alpha$  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- $\alpha$ ) tiende a restaurar la funcionalidad de la barrera epitelial.
- b) El epitelio intestinal presenta una alta tasa de recambio, renovándose prácticamente por completo en un plazo menor a una semana.
- c) Las mucinas expresan una actividad enzimática que les permite degradar componentes microbianos.
- d) Los microorganismos comensales suelen no activar a las células epiteliales del intestino ya que expresan una baja densidad de PAMP.
- e) El 1% de los linfocitos totales de nuestro organismo se encuentran asociados a células epiteliales.
- f) Las mucinas integran el glicocalix.
- g) La vida media de las secreciones mucosas que recubren el epitelio intestinal es de 48 hs aproximadamente.
- h) Las células de Paneth se especializan en la producción y secreción de mucinas.
- i) Los péptidos antimicrobianos son producidos en forma constitutiva por el epitelio intestinal.

## **TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 2 2017**

### **CUESTIONARIO**

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

#### **1. En relación a las células dendríticas plasmacitoides:**

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

#### **2. En relación a las células NK:**

- a) La mayoría de las células NK presentes en sangre periférica expresan altos tenores 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 estimulatorias en las células NK.
- e) Un mismo receptor KIR puede mediar señales inhibitorias o estimulatorias 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 estimulatoria 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 el conjunto de células NK presentes en sangre periférica de un individuo sano.

#### **3. En 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) Inducen un incremento en la temperatura corporal.

- g) Inducen la transformación de las células NK CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>bright</sup> en CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>dim</sup>.
- h) Juegan un papel importante en la protección contra infecciones virales, tumores e infecciones causadas por bacterias capsuladas.
- i) Ejercen efectos autócrinos, parácrinos y endócrinos.
- j) 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 Toll de tipo 7 y 9.

#### **4. En 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 requiere que las mismas estén activadas.
- i) Las selectinas pueden interactuar entre ellas.
- j) Las selectinas pueden reconocer quimiocinas.

#### **5. En 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) Presentan una alta carga positiva.
- g) Interactúan con las moléculas de glicosaminoglicanos expresados sobre la superficie luminal del endotelio.
- h) Establecen interacciones homofílicas.

#### **6. En relación a las quimiocinas:**

- a) Las quimiocinas CCL19 y CCL21 son producidas en los ganglios linfáticos 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, es la IL-8 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. En 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 es contraída 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 epitopes virales en la superficie de la célula infectada.
- g) Los principales ligandos inhibitorios 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 $\gamma$ ).
- i) Los neutrófilos juegan un papel destacado en el curso de la respuesta inmune anti-viral.
- j) Frente a una infección viral crónica las células dendríticas plasmacitoides suelen ser capaces de mantener una alta y sostenida producción de interferones de tipo I por semanas y meses.

**8. Las infecciones virales y bacterianas suelen diferenciarse por:**

- a) La naturaleza de los PAMPs que inducen la activación de la respuesta inmune.
- b) Sólo en las infecciones bacterianas el complemento juega un papel relevante.
- c) Su puerta de entrada al organismo.
- d) El papel protector que juega, en cada caso, la continuidad de las membranas mucosas.
- e) Sólo las infecciones bacterianas suelen acompañarse de la producción de altos tenores de IL-1, TNF- $\alpha$  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 Toll.
- j) El papel protector mediado por neutrófilos, macrófagos, células NK y células dendríticas plasmacitoides.

**9. En 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- $\gamma$ .
- c) Los macrófagos activados en un perfil inflamatorio producen factores que promueven la producción de células mieloides en médula ósea.
- d) Las proteínas de fase aguda PCR y MBL promueven la fagocitosis de bacterias.
- d) La ceruloplasmina es una proteína de fase aguda que actúa como inhibidor de proteasas.
- e) Las células NK producen las citocinas interferón- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ .
- f) En la medida que se resuelve el proceso infeccioso bacteriano, los neutrófilos y macrófagos presentes en el mismo podrán egresar 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.

**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 a las 24hs posteriores al inicio de la infección.
- 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) La migración de células dendríticas convencionales desde el sitio de infección a los ganglios drenantes, en las primeras 24 hs posteriores al inicio de la infección.
- h) El arribo de precursores de células dendríticas convencionales o mieloides al sitio de infección, durante las primeras 6 horas post-infección.
- i) La activación del endotelio local por citocinas inflamatorias producidas por el macrófago.
- j) La activación de células T naive en el foco infeccioso.



## **TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 3 2017**

### **CUESTIONARIO**

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

#### **1. En 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 reconocer 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) La enorme variabilidad que muestran las moléculas del CMH de clase I se genera durante la ontogenia.
- j) Las moléculas de clase I clásicas unen el péptido antigénico en el citosol.

#### **2. En relación a las moléculas del CMH de clase II.**

- a) En un individuo, todos sus macrófagos expresan las moléculas 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 se integran 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 millones de haplotipos 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.
- j) En ocasiones, las moléculas del CMH de clase II pueden reconocer PAMPs.

#### **3. En 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 naive.
- f) Sólo las células dendríticas activadas por PAMPs mostrarán una alta capacidad macropinocítica.
- g) Difieren, en relación a las células dendríticas plasmacitoides, en su patrón de migración.
- h) Cumplen un papel crítico en la inmunidad anti-bacteriana, pero no en la inmunidad anti-viral.
- 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 demora aproximadamente 1 semana en completarse.

**4. En 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 proteosomas.
- d) Requiere que los transportadores TAP-1/TAP-2 transloquen el antígeno 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 proteosomas en el citosol.
- j) Es operativa en los eritrocitos.

**5. En 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 antígenos presentes en el citosol sean presentados por moléculas del CMH de clase I.
- c) La presentación cruzada de antígenos permite que 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+ en la inmunidad anti-tumoral.
- e) La presentación cruzada de antígenos permite que una células dendrítica convencional, que no es infectada por un virus particular, presente péptidos virales a linfocitos T CD8+ específicos.
- f) Las tres 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.
- j) El receptor neonatal para IgG es una molécula no clásica de clase II.

**6. En 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) Epitopes lineales pueden ser reconocido tanto por linfocitos T como por linfocitos B.
- d) Un mismo epitope puede ser reconocido por linfocitos B y T.
- e) Un linfocito B puede presentarle péptidos antigénicos al linfocito T.
- f) Un linfocito T puede presentarle péptidos antigénicos al linfocito B.
- g) Una célula dendrítica puede presentar simultáneamente péptidos a linfocitos T CD4 y a linfocitos T CD8.
- h) Un hapteno carece de inmunogenicidad pese a ser reconocido por el BCR.
- i) Los haptenos adquieren inmunogenicidad luego de su procesamiento.

j) Al acoplarse a proteínas propias los haptenos adquieren inmunogenicidad.

**7. 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 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, infectadas, o no, la producción de centenares de proteínas con actividad anti-viral.
- g) El particular haplotipo del individuo infectado determinará la eficiencia con la cual la infección viral es erradicada.
- h) Las células dendríticas solo podrán procesar antígenos virales para ser presentados junto con MHC de clase I, si los antígenos provienen de virus que las hayan infectado.

**8. 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 inducidos, en primer lugar, a través de los TLRs expresados en la membrana celular.
- d) Las células dendríticas plasmacitoides jugarán un papel relevante en la resolución de la infección.
- e) Los niveles séricos del componente C3 del sistema complemento se incrementarán en el transcurso de los primeros días de transcurrido el proceso infeccioso.
- f) En la fase aguda del proceso infeccioso la principal opsonina involucrada es C3b.
- g) Los polisacáridos que integran su cápsula podrán ser reconocidos por TLRs expresados por los macrófagos.
- h) Las moléculas del CMH de clase I clásicas pueden presentar hidratos de carbono.
- i) 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. En relación a las siguientes afirmaciones:**

- a) En 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) Los glicosaminoglicanos unen a las quimiocinas en la superficie luminal del endotelio.
- g) La maduración de los endosomas involucra un incremento en su contenido en enzimas lisosomales y la disminución de su pH interno.

**10. En relación a las siguientes afirmaciones:**

- a) Las moléculas del CMH de clases I y II comparten, como propiedad estructural, la presencia de una cadena alfa con elevado polimorfismo.
- b) El BCR y el TCR comparten moléculas idénticas que les permiten activar vías de señalización intracelular.
- c) Las vías de procesamiento endógena y exógena podrán conducir a la presentación de péptidos antigénicos tanto a linfocitos T naive como a linfocitos T efectores.
- d) Los neutrófilos, los macrófagos y las células dendríticas convencionales comparten una similar potencialidad microbiostática y microbicida.
- e) Los receptores KIR inhibitorios y estimulatorios pueden compartir idénticos dominios extracelulares (dominios de reconocimiento).
- f) Los anticuerpos pertenecen a la superfamilia de las integrinas.
- g) La macropinocitosis es mediada por todas las CPA profesionales e involucra la participación de receptores lectina tipo C.

## **TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 4 2017**

### **A. CUESTIONARIO**

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

#### **1. En relación a la citocina interferón- $\gamma$ :**

- a) Es producida por células Th1, células T CD8+ y células NK.
- b) Los macrófagos expresan receptores para el interferón- $\gamma$ .
- 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 anti-viral.
- 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.
- j) Expresa una actividad análoga a la ejercida por la citocina TSLP.

#### **2. En relación al perfil Th2:**

- a) La diferenciación de las células T CD4+ en un perfil Th2 es promovido 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 $\epsilon$ I) o de baja afinidad (RFc $\epsilon$ II) y su posterior entrecruzamiento.
- i) La IL-12 inhibe el desarrollo del perfil Th2.
- j) Las células Th2 median una actividad anti-viral.

#### **3. En 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 a la mucosa infectada, las células Th17 no deben reconocer el antígeno nuevamente a fin de producir las citocinas IL-17A e IL22.
- g) En el curso de de la respuesta inmune, diferentes células T CD4+ que integren un mismo clon 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; podrán los hepatocitos activar a las células Th17?
- i) La producción de IL-1 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. En 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) En el transcurso de la selección negativa la mayoría de las células T mueren por apoptosis.
- c) El factor de transcripción AIRE permite la expresión de proteínas propias a tejidos extratímicos en el epitelio tímico cortical.
- 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  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  comienzan en forma simultánea.
- h) No existe exclusión alélica para la cadena  $\beta$  del TCR.
- i) Las células dendríticas participan, como células presentadoras de antígeno, en la selección positiva.
- j) Dos gemelos homocigotas expresan el mismo repertorio T.

#### **5. En relación a los siguientes enunciados:**

- a) Células T CD4+ con diferentes especificidades podrán diferenciarse en un mismo perfil funcional.
- b) Aquellas células T CD4+ que expresen baja afinidad por el antígeno, tenderán a desarrollarse preferencialmente en un perfil TFH.
- c) La diferenciación de las células T CD4+ en distintos perfiles genera una mayor amplitud en el repertorio T.
- d) Las células T CD4+ efectoras no requieren de la señal 2 a fin de activarse en tejidos periféricos.
- e) 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.
- f) La molécula CD4 interactúa con las moléculas DP, DQ y/o DR en el transcurso de la presentación antigénica al linfocito T naive.
- g) En la colaboración establecida entre el linfocito B2 y la célula TFH, ambos tipos celulares reconocen el mismo epítopo antigénico.
- h) La célula TFH podrá presentar péptidos antigénicos a través de moléculas del CMH a los linfocitos B2.
- i) Las células TFH migran hacia el folículo guiadas por la quimiocina CXCL13, producida por las células dendríticas foliculares.
- j) Las citocinas IL-4, IL-21 e IL-33 inducen la diferenciación de las células T CD4+ en un perfil Th2.

#### **6. En 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 activarse por células epiteliales infectadas en tejidos periféricos.
- c) A fin de activarse, las células T CD8 naive requieren de un tenor de coestimulación, en las células dendríticas, mayor al 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- $\gamma$ .
- 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 pro-apoptóticas 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 receptiva de la infección 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) Diferencias en el haplotipo, en dos individuos infectados, podrían explicar un diferente curso del episodio infeccioso.
- g) 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.
- h) En un individuo que se expone por primera vez al virus infectante, y que no ha sido previamente vacunado, la producción de interferón- $\gamma$  durante los primeros tres días de la infección estará mediada, fundamentalmente, por las células NK.
- i) 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 autoreactivos
- f) Interferón- $\gamma$ /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

## B.PROBLEMAS

1. Mónica L., 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?

2. 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- Debido a que Juan no respondía satisfactoriamente al tratamiento a que fue sometido, se decidió estudiarle algunos parámetros inmunológicos. ¿Cómo haría para cuantificar neutrófilos de sangre periférica? ¿Cómo evaluaría su funcionalidad in vitro?
- f- Contestar las preguntas a y b para el caso de una infección viral.

3. 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?

4. El parásito helminto *Brugiamalayica* causa filariasis en humanos.



Uno de los mecanismos de virulencia de éste 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?

## **TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 5 2017**

### **A. CUESTIONARIO**

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

#### **1. En relación a las células foliculares dendríticas:**

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

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

- a) Las células TFH expresan en forma constitutiva CD40L.
- b) La célula B2 puede presentar péptidos antigénicos a los linfocitos TFH a través de moléculas del CMH de clases I o II.
- c) Se plantea en dos ocasiones. La primera ocurre en el borde del folículo primario y la segunda en el interior del centro germinal.
- d) Los centrocitos que reconocen el antígeno sobre la superficie de la célula folicular dendrítica expresan IgM e IgD como receptores antigénicos.
- e) Una vez que reconocieron al antígeno, las células B2 migran a los sitios de colaboración T-B por los conductos reticulares fibroblásticos.
- f) No existe colaboración TFH-B2 para el caso de antígenos representados por hidratos de carbono.
- g) En 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.
- h) Un linfocito B2 que percibe la señal 1 de activación, pero no percibe la señal 2, morirá por apoptosis.
- i) La célula TFH reconoce un péptido antigénico presentado por la célula B2 que debe ser idéntico al que originalmente reconoció sobre la superficie de una célula dendrítica convencional.
- j) Los centroblastos sufren cambio de isotipo y los centrocitos, hipermutación somática.

#### **3. En relación al cambio de isotipo y a la hipermutación somática:**

- a) El cambio de isotipo ocurre en forma posterior a la primera instancia de colaboración T-B y en forma previa a la segunda instancia de colaboración T-B.
- b) El cambio de isotipo promueve el incremento en la afinidad de los anticuerpos.
- c) El cambio de isotipo transcurre a través de un proceso de "splicing" del ARN.
- d) El cambio de isotipo involucra el clivaje de segmentos de ADN.
- e) El cambio de isotipo contribuye a la diversidad del repertorio B.
- f) La hipermutación somática afecta solo a los dominios variables de los anticuerpos.
- g) En el transcurso de la hipermutación, la enzima AID actúa sobre el ARN.
- h) La hipermutación involucra cambios azarosos en la secuencia nucleotídica del ADN.

- i) La hipermutación es necesaria para el incremento en la afinidad de los anticuerpos IgG.
- j) La hipermutación puede conducir a la apoptosis de las células B2.

**4. En relación a la reacción de centro germinal:**

- a) Es requerida para el cambio de isotipo, 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, únicamente, 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 pueden 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.
- j) En los pacientes deficientes de las moléculas Fas o FasL no se observará la formación de centros germinales.

**5. En 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) Los anticuerpos IgE poseen 4 dominios constantes en sus cadenas H.
- d) Todos los isotipos de IgG atraviesan placenta.
- e) La concentración sérica de los anticuerpos IgE es 10 veces menor respecto de la concentración sérica de los anticuerpos IgM.
- f) Los anticuerpos IgM pueden mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
- g) Dos anticuerpos de diferentes isotipos pueden expresar idénticos paratopes.
- h) Los anticuerpos IgG e IgAs son producidos, en primer lugar, por plasmocitos localizados en la médula ósea y la lámina propia, respectivamente.
- i) La IgM presenta una capacidad superior a la IgG a fin de activar la vía clásica del sistema del complemento.
- j) Los linfocitos B2 expresan receptores para el fragmento Fc de la IgG (FcγR) y todos ellos median una acción de naturaleza inhibitoria.

**6. En 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) Las células B1 naïve expresan en su superficie IgD, pero no IgM.
- e) Producen anticuerpos de baja afinidad, polireactivos y dirigidos, fundamentalmente, contra antígenos polisacáridos.
- f) Reconocen antígenos timo-independientes de tipo II.
- g) No expresan CD40.
- h) Producen anticuerpos naturales capaces de reconocer epitopes microbianos, sin haber reconocido previamente antígenos foráneos.

- i) El compartimento de células B1 adquiere su madurez a los 6 meses de vida.
- j) Cumplen un papel relevante en la inmunidad anti-bacteriana, merced a su capacidad de producir tanto anticuerpos naturales como también anticuerpos no naturales a las 72 hs post-infección.

**7. En 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 post-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 sufren una mayor incidencia de infecciones por bacterias capsuladas.
- f) No expresan receptores de complemento.
- g) Presentan un repertorio más restringido, al compararlos con las células 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. En relación a los siguientes enunciados:**

- a) Los plasmocitos de vida media corta pueden ser generados a partir de células B1, células B2 y BZM.
- b) La quimiocina CXCL12 atrae a los centroblastos hacia la médula ósea.
- c) Los plasmocitos expresan altos niveles de BCR.
- d) El switch, conducente a la producción 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) Una célula 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) Los nichos de supervivencia en la médula ósea, capaces de albergar plasmoblastos, no suele ser ocupados en su totalidad.

**PROBLEMAS**

1. El virus del herpes simple (HSV) es un microorganismo que infecta la piel y mucosas produciendo lesiones localizadas eritematosas (rojas) y vesiculosas, muy dolorosas.



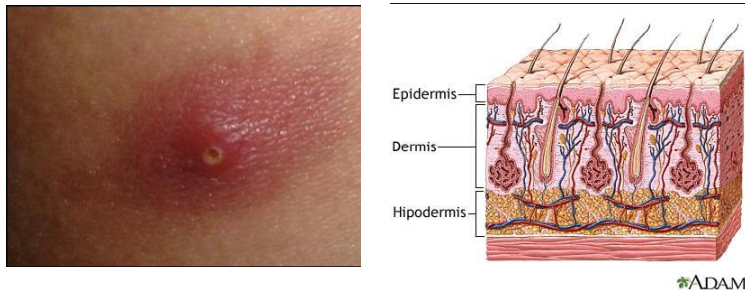
El contagio se produce mediante el contacto con lesiones de un paciente infectado y causa habitualmente un cuadro agudo y autolimitado denominado herpes labial o genital. Con menor frecuencia, principalmente en pacientes inmunosuprimidos, el herpes simple puede producir infecciones sistémicas de mayor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

- 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 STAT-1, una de las proteínas involucradas en la transducción de señales del receptor para los interferones  $\alpha/\beta$  (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 HSV?
- d- Luego de la infección por HSV se generan una gran cantidad de linfocitos T CD8+ (LTCD8+) específicos los cuales son responsables de la eliminación del virus en el epitelio. ¿Cómo se produce la activación de los LTCD8+? ¿Cuál es el rol de los LTCD4+? ¿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 LTCD8+ durante la infección con HSV? ¿Por qué?
- f- Describa los mecanismos mediante los cuales los LTCD8+ son capaces de hacer frente a la infección por HSV.
- g- ¿Qué rol cumplen los anticuerpos en la protección frente a las infecciones virales?

**2.** 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 infección?
- 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?

Se trata exitosamente el cuadro con antibióticos y drenaje de material purulento. Concorre el mismo chico después de dos meses de la primera consulta con un cuadro similar junto con su hermano menor con el mismo cuadro.

- c- ¿Puede ser el mismo germen que causó el cuadro anterior? ¿Es el mismo germen en ambos hermanos el causante del cuadro clínico?
- d- ¿En qué enfermedades se vería afectada la respuesta contra este patógeno?

**3.** 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 a 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)
<b>Valores normales</b>	0-5	Mononucleares	15-45	>60% glucemia
<b>Niño ingresado</b>	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 PMN en el LCR? ¿Por qué es tan bajo el número de células en condiciones normales?

Meningococo B y C ( <i>Neisseria meningitidis</i> )	Coco Gram -, cápsula polisacárida
Neumococo ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> )	Coco Gram + cápsula polisacárida
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B	Coco bacilo Gram -, hay cepas con cápsula y sin ella, las peligrosas son las capsuladas

¿Por qué baja la concentración de glucosa en el LCR habiendo aumento de la concentración de proteínas totales?

## **TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 6 2017**

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

**1. ¿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.

**2. En relación al sistema del complemento:**

- a) El factor H es un inhibidor del complemento producido por el hepatocito que, uniéndose al ácido siálico presente en la superficie de microorganismos, permite el clivaje de C3b por la proteasa plasmática I.
- b) El receptor de complemento de tipo I (CR1) promueve la formación de las convertasas de C3.
- c) El C1 inhibidor previene la activación de las tres vías del sistema del complemento.
- d) El C1 inhibidor bloquea los sitios a través de los cuales el C1q se une al fragmento Fc de los anticuerpos IgG.
- e) La actividad opsonizante de C3b requiere de la expresión, por parte del fagocito, de receptores para el mismo.
- f) La presencia de una cápsula bacteriana promueve la activación de la vía alterna del sistema del complemento.
- g) Todos los receptores celulares para componentes del sistema complemento promueven la fagocitosis del elemento opsonizado.
- h) La opsonización de un antígeno por anticuerpos IgG o por componentes del complemento promoverá la activación de los linfocitos B2.

**3. La apoptosis de los neutrófilos se asocia a:**

- a) La expresión de fosfatidilserina en su membrana externa.
- b) La activación de la caspasa 1.
- c) Un programa de muerte celular que, en función de los estímulos presentes en su entorno, puede ser acelerado o retardado dramáticamente.
- d) La resolución de los procesos inflamatorios.
- e) Una producción incrementada de las citocinas IL-10 y TGF- $\beta$  en el tejido inflamado.
- f) La inducción de daño en sus membranas celulares.
- g) La generación de señales quimiotácticas que conducen al reclutamiento de nuevas oleadas de neutrófilos al tejido inflamado.
- h) Su depuración por células fagocitos profesionales.
- i) Su reconocimiento por múltiples receptores expresados por el macrófago.
- j) La liberación de DAMPs.



- 4. El silenciamiento de clones T autorreactivos en periferia puede ser inducido 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- $\beta$ , producidas por células T regulatorias naturales.
  - e) La ausencia de células B2 autorreactivas.
  - 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. ¿Cuáles de los siguientes elementos no participan en la actividad supresora mediada por las células T regulatorias naturales?**

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

**6. En 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 en los genes FOXP3, CTLA-4, PD-1, IL-2, Fc $\gamma$ RIIb suelen conducir al desarrollo de enfermedades autoinmunes.

**Problema 1:**

Una paciente de 57 años consulta en la guardia por dolor e inflamación en el codo derecho. La paciente padece artritis reumatoidea desde hacer 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 $\alpha$ ) 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 epitelioides 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.

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

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

3) Actualmente están autorizados para su uso clínico 5 drogas que bloquean la actividad del TNF $\alpha$ : el antagonista Etanercept y 4 Acs monoclonales distintos: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab y Golimumab. ¿Cuáles son las principales características de los Acs monoclonales? ¿Cómo se producen? ¿Qué diferencias hay entre Acs quiméricos y humanizados? ¿Cuáles son los mecanismos inmunes a través de los cuales pueden actuar los Acs monoclonales?

## Problema 2:

Un niño de 3 años de edad 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/mm<sup>3</sup> plaquetas -se considera trombocitopenia a cualquier recuento de plaquetas inferior a 150.000/mm<sup>3</sup>-). El paciente fue observado durante 48 hs, al cabo de las cuales mostró una recuperación en el número de plaquetas sin haber recibido tratamiento. Posteriormente el paciente presenta otros dos episodios de trombocitopenia más severa (< 20.000/mm<sup>3</sup> 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 antiplaqueta, evaluado en presencia de glucurónido de paracetamol por citometría de flujo. Mediante un test de ELISA modificado 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?

## TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 7

2017

**En todas las preguntas indique la opción CORRECTA**

### **1. En relación al sistema complemento:**

- a) Los eritrocitos humanos expresan receptores para C3b.
- b) El componente C1q integra la convertasa de C3 de la vía clásica.
- c) La acción protectora mediada por el sistema del complemento frente a las infecciones bacterianas reside, en primer lugar, en su capacidad de ejercer un efecto citotóxico a través del complejo de ataque a la membrana o complejo de ataque lítico.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

### **2. En relación al sistema complemento:**

- a) El componente C5a potencia la respuesta B frente a un antígeno.
- b) Una alta concentración de ácido siálico en la superficie de un microorganismo promueve su capacidad de activar la vía alterna del sistema del complemento.
- b) C3b funciona como opsonina y anafilotoxina.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

### **3. En relación a las células NK:**

- a) Sus receptores KIR reconocen moléculas del CMH de clase I y pueden mediar efectos estimulatorios o inhibitorios sobre las células NK.
- b) La mayoría de las células NK presentes en sangre periférica expresan altos niveles del receptor de quimiocinas CCR7.
- c) Juegan un papel destacado frente a las infecciones por bacterias capsuladas.
- d) Las perforinas secretadas por las células NK activan el sistema de caspasas en la célula blanco a ser destruida.

### **4. En relación a los macrófagos activados en un perfil inflamatorio:**

- a) Producen IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , estimulando la producción de proteínas de fase aguda e induciendo linfocitosis.
- b) Producen interferón- $\gamma$ .
- c) Producen IL-23, favoreciendo la expansión de células T CD4+ ya diferenciadas en un perfil Th17.
- d) Adquieren capacidad de activar linfocitos T CD4+ naive.

### **5. En relación a la citocina IL-4:**

- a) Es producida por macrófagos activados en un perfil alternativo o anti-inflamatorio.
- b) Promueve la producción de eosinófilos en la médula ósea y su supervivencia.
- c) Promueve la diferenciación de las células T CD4+ en un perfil Th17.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

### **6. En relación a las células Th1:**

- a) Su diferenciación es inducida por IL-2.

- b) Producen interferón- $\gamma$  e IL-2.
- c) Median una acción protectora frente a bacterias extracelulares productoras de exotoxinas.
- d) Expresan CCR7.

**7. En relación a las células dendríticas convencionales o mieloides.**

- a) Como células dendríticas inmaduras presentan una alta capacidad de mediar la macropinocitosis, fenómeno que no involucra la participación de receptores expresados en su membrana celular.
- b) Al madurar incrementan su capacidad de procesar antígenos.
- c) Ingresan a los folículos linfoides de los ganglios linfáticos guiados por la quimiocina CXCL13.
- d) Al madurar incrementan la expresión de E-cadherina.

**8. En relación a las moléculas del CMH:**

- a) La mayoría de los individuos expresa dos alelos diferentes que codifican para la cadena  $\beta 2$  microglobulina, que integra la estructura de las moléculas del CMH de clase I.
- b) En la presentación cruzada de antígenos (*cross-presentation*) la molécula de clase I del CMH se carga con el péptido antigénico en el interior de endosomas.
- c) La presencia de la cadena invariante impide que péptidos producidos a partir de proteínas endocitadas se unan al surco de las moléculas del CMH de clase II.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**9. En relación a las moléculas no clásicas del CMH de clase I:**

- a) Presentan un nivel de polimorfismo similar al de las moléculas clásicas de clase I.
- b) HLA-G es una molécula no clásica del CMH de clase I y actúa como ligando inhibitorio de células NK.
- c) CD1 está integrado por una única cadena peptídica.
- d) MICA y MICB presentan un patrón de expresión restringido a células presentadoras profesionales de antígeno.

**10. En relación a la quimiocina CXCL12:**

- a) Es producida por los plasmoblastos.
- b) Es producida por las células foliculares dendríticas.
- c) Es producida en el área paracortical del ganglio linfático.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**11. ¿Cuál de las siguientes moléculas no juega un papel relevante en la respuesta inmune protectora frente a infecciones virales?:**

- a) L-selectina.
- b) IL-21.
- c) IL-12.
- d) Proteína C reactiva.

**12. ¿Cuál de las siguientes moléculas juega un papel relevante en la respuesta inmune protectora frente a la infección por *M. Tuberculosis* (bacteria intravesicular)?**

- a) CXCR4.
- b) IL-5.
- c) CD40.
- d) CXCL13.

**13. ¿Cuál de las siguientes moléculas no participa en la inmunidad frente a bacterias capsuladas:**

- a) Heterodímero TAP-1/TAP-2.
- b) CCR7.
- c) CD40L.
- d) IL-21.

**14. ¿Cuál de los siguientes elementos juega un papel relevante en la respuesta inmune protectora frente a bacterias extracelulares productoras de exotoxinas?**

- a) TAP1.
- b) CD40L.
- c) Células NK.
- d) Células dendríticas plasmacitoides.

**15. Los linfocitos T CD4+ naive expresan:**

- a) CD25.
- b) CTLA-4.
- c) Los genes que codifican al receptor antigénico T (heterodímero  $\alpha\beta$ ) en su configuración germinal.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**16. Los linfocitos B2 naive expresan:**

- a) Las moléculas DQ, DP y DR.
- b) Enzimas RAG1 y RAG 2 activas.
- c) CD40L.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**17. En relación a los linfocitos B:**

- a) Los linfocitos B transicionales de tipo 2 se localizan en la médula ósea.
- b) La diferenciación de centrocitos a plasmoblastos/plasmocitos depende de la expresión del factor de transcripción Blimp-1.
- c) Los linfocitos B de la zona marginal del bazo pueden diferenciarse a plasmocitos de larga vida.
- d) Las células B2 de memoria no expresan CCR7.

**18. En relación a la citocina IL22 producida por células Th17:**

- a) Estimula la quimiotaxis de neutrófilos.
- b) Estimula la producción de péptidos antimicrobianos por parte del neutrófilo.
- c) Promueve la diferenciación de las células T CD4+ en un perfil Th17.
- d) Estimula la producción de péptidos antimicrobianos por parte de las células epiteliales.

**19. En relación a la citocina IL-10:**

- a) Promueve la diferenciación de las células T CD4+ naive en un perfil Th2.
- b) Es producida por las células T regulatorias naturales y células T regulatorias inducibles de tipo 1.
- c) Induce eosinofilia.
- d) Promueve la diferenciación de las células T CD4+ naive en un perfil T regulatorio natural.

**20. En relación a la citocina TSLP (linfopoyetina de la estroma tímica) producida a nivel de la mucosa intestinal:**

- a) Promueve un efecto inflamatorio en la mucosa intestinal.
- b) Promueve la diferenciación de las células T CD4+ en un perfil Th17.
- c) Promueve la producción de IL-12 por las células dendríticas convencionales o mieloides.
- d) Inhibe la diferenciación de las células T CD4+ en un perfil Th1.

**21. En relación a las células T regulatorias naturales:**

- a) Emigran del timo expresando FOXP3 y el receptor de alta afinidad para la IL-2.
- b) Producen la enzima IDO (indolamina 2,3-dioxigenasa).
- c) Producen IL-6.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**22. En relación a las células dendríticas plasmacitoides:**

- a) Expresan P selectina.
- b) Reconocen ácidos nucleicos virales a través de los receptores Toll (TLR) de tipo 7 y 9, expresados en el citosol.
- c) Ingresan a los ganglios linfáticos por vía aferente linfática.
- d) Presentan proteosomas.

**23. En relación a las siguientes interacciones, ¿cuál no se plantea en el curso de la respuesta inmune?**

- a) L-selectina....Sialomucinas.
- b) LFA-1....ICAM-1.
- c) CXCR5....CCL21.
- d) Factor H....C3b

**24. En relación a los siguientes enunciados:**

- a) Los centroblastos derivados de células B2 activadas sufren hipermutación somática en el área paracortical del ganglio linfático.
- b) Los centrocitos derivados de células B2 activadas migran desde los ganglios linfáticos a la médula ósea.
- c) Los centrocitos requieren de la colaboración de las células Tfh (T foliculares *helper*) en el propio centro germinal a fin de sobrevivir.
- d) Las células B2 activadas originarán plasmocitos de vida media larga, pero no plasmocitos de vida media corta.

**25. ¿Cómo podría una célula dendrítica convencional o mioide activar una respuesta T CD8 citotóxica contra antígenos propios a un carcinoma renal?**

- a) Procesando antígenos tumorales por vía exógena.
- b) Procesando antígenos tumorales por vía endógena.
- c) Procesando antígenos tumorales por presentación cruzada.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**26. En relación al procesamiento antigénico:**

- a) La molécula de clase II del CMH se carga con el péptido en el retículo endoplásmico.
- b) Un individuo carente de moléculas TAP1 y TAP2 funcionales no tendrá linfocitos T CD4+ funcionales.
- c) La molécula de clase I del CMH es un heterodímero. Solo su cadena alfa contribuye a la formación del surco donde se ancla el péptido antigénico.

d) La molécula HLA-DM media la degradación de la cadena invariante.

**27. En relación a los macrófagos subcapsulares presentes en los ganglios linfáticos:**

- a) Se encuentran en el área paracortical.
- b) Capturan antígenos que acceden desde los tejidos periféricos al seno subcapsular.
- c) Sus proyecciones forman los conductos fibroblásticos reticulares.
- d) Capturan antígenos presentes en el folículo linfoide, migrando posteriormente al área paracortical.

**28. En relación a los siguientes enunciados:**

- a) Las células Th2 producen IL-5, IL-9 e IL-13.
- b) Las células Th17 producen IL-17A, IL-17F, IL-23 e IL-22.
- c) Las células Tfh (T foliculares *helper*) producen IL-21, IL-4 e IL-6.
- d) Las células Th1 producen IL-2, IFN- $\gamma$  e IL-6.

**29. En relación a los hidratos de carbono que no se encuentran asociados o conjugados con proteínas:**

- a) Pueden ser reconocidos por células B1, B marginales del bazo, pero no por células B2.
- b) No inducen reacción de centro germinal.
- c) Inducen una respuesta de memoria B.
- d) Pueden ser presentados por las moléculas del CMH de tipo I A, B y C.

**30. En relación a la vía endocítica de procesamiento antigénico. Es operativa en:**

- a) Linfocitos T naïve.
- b) Neutrófilos.
- c) Células epiteliales de la médula tímica.
- d) Células endoteliales.

**31. En relación a los linfocitos B1:**

- a) Se localizan en el bazo.
- b) Completan su maduración en el niño, a los 3 meses de vida.
- c) Producen anticuerpos en respuesta al reconocimiento de hidratos de carbono no asociados a proteínas.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**32. Las células B marginales del bazo se diferencian de las células B2 en que:**

- a) No expresan CD21.
- b) No generan células B de memoria.
- c) No expresan IgM como receptor antigénico.
- d) Sus inmunoglobulinas de superficie que integran el BCR, luego de reconocer el antígeno, no requieren del heterodímero Ig $\alpha$ /Ig $\beta$  a fin de transducir señales de activación al interior celular.

**33. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) presentan las siguientes propiedades:**

- a) Son particulares de cada microorganismo.
- b) Pueden ser proteínas, hidratos de carbono o ácidos nucleicos.
- c) Son expresados por la flora bacteriana patógena, pero no por la flora bacteriana comensal.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**34. Las células endoteliales presentes en las vénulas de endotelio alto expresan en su superficie luminal:**

- a) Sialomucinas.
- b) LFA-1.
- c) E-cadherina.
- d) CCR7.

**35. En relación a las células T CD8+:**

- a) Sus perforinas inducen alteraciones en la permeabilidad de las células blanco que conducen a su destrucción.
- b) A fin de activarse, requieren del reconocimiento de péptidos antigénicos presentados por células T CD4+ activadas, específicas para el mismo antígeno.
- c) En sangre periférica son más numerosas que las células T CD4+.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**36. En relación a los siguientes enunciados:**

- a) Al activarse, las células NK producen IL-12.
- b) La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda y un receptor de reconocimiento de patrones, capaz de activar la vía clásica del complemento sin interactuar con el componente C1q.
- c) Las células no infectadas por virus no expresan receptores para interferones de tipo I.
- d) Una molécula particular del CMH de clase I (A, B, o C) es capaz de unir centenares de péptidos diferentes (uno por vez).

**37. En relación a los linfocitos B:**

- a) El proceso de hipermutación está guiado por secuencias señales de recombinación (SSR).
- b) El dominio variable de la cadena liviana está codificado por tres genes diferentes: V, D y J.
- c) El repertorio B de dos hermanos gemelos homocigotas es diferente.
- d) Durante la ontogenia B se produce, en primer lugar, el reordenamiento de la cadena liviana y luego el reordenamiento de la cadena pesada.

**38. En relación a las células dendríticas foliculares:**

- a) Inducen el fenómeno de hipermutación en linfocitos B.
- b) Endocitan el antígeno en forma previa a su presentación al centrocito.
- c) Presentan un origen hematopoyético.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**39. En relación a la activación de los linfocitos T naive en el ganglio linfático:**

- a) Las moléculas LFA-1, expresadas en las células dendríticas, interactúan con las moléculas ICAM-1 e ICAM-2, expresadas en los linfocitos T.
- b) Dos clones diferentes de linfocitos T pueden activarse en respuesta al reconocimiento del mismo péptido antigénico.
- c) Las células dendríticas convencionales o mieloides que expresen en su superficie muy bajos niveles de moléculas del CMH cargadas con péptidos antigénicos y altos niveles de moléculas coestimuladoras, inducirán la anergia de los linfocitos T capaces de reconocer los péptidos presentados.
- d) Al reconocer el péptido antigénico presentado por la célula dendrítica y activarse, el linfocito T naive sintetiza las cadenas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , que integran el receptor de IL-2.



**40. En relación a los siguientes enunciados:**

- a) El BCR de linfocitos B2 naive puede estar constituido por anticuerpos IgG.
- b) Los receptores para el fragmento Fc de la IgG expresados en linfocitos B son inhibidores de la respuesta B.
- c) La IgM sérica actúa como anticuerpo bivalente.
- d) La IgAs (IgA secretoria) es producida por plasmocitos presentes en médula ósea.

**41. En relación a los siguientes enunciados:**

- a) Un individuo adulto sano no presenta clones autoreactivos T y B en periferia.
- b) En el estadio doble negativo los timocitos sufren selección positiva.
- c) Las células dendríticas que migran desde los tejidos periféricos a los ganglios linfáticos sin haber percibido en los tejidos periféricos señales inflamatorias o de estrés median una actividad tolerogénica.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**42. En relación a las células “natural killer” (NK):**

- a) NKG2D reconoce MICA/B y media una señal estimuladora sobre la célula NK.
- b) Las células NK son incapaces de destruir células infectadas por virus si estas células no están recubiertas o sensibilizadas por anticuerpos IgG.
- c) Al activarse en tejidos periféricos infectados, las células NK migran a ganglios linfáticos por vía aferente linfática.
- d) Los receptores para componentes del complemento permiten a las células NK mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).

**43. En relación a los siguientes enunciados:**

- a) El interferón  $\gamma$  es producido por células TH1 y promueve su proliferación o expansión.
- b) La IL-5 es producida por células TH2 y promueve la producción y activación de los granulocitos eosinófilos.
- c) La IL-1 $\beta$  previene la infiltración del tejido infectado por los neutrófilos.
- d) La IL-17A es producida por células dendríticas mieloides o convencionales.

**44. En relación a los siguientes enunciados:**

- a) En la colaboración establecida entre el LTFH y el linfocito B2 en el borde del folículo linfático, los LTFH estimulan la endocitosis del antígeno por la célula B.
- b) Las moléculas de clase II del CMH participan en la endocitosis del antígeno por la célula B.
- c) Las células B2 naive expresan como receptores antigénicos anticuerpos IgM e IgD capaces de reconocer proteínas, hidratos de carbono, lípidos o ácidos nucleicos como antígenos.
- d) Una célula B2 naive que ingresa al ganglio linfático y no reconoce antígenos es anergizada.

**45. En relación a los inflammasomas:**

- a) Su activación es inducida por la IL-1.
- b) Se ensamblan en el citosol.
- c) Su activación conduce a la inactivación de la caspasa 1.
- d) Integran receptores de reconocimiento de patrones de tipo Toll.

**46. En relación a los siguientes enunciados:**

- a) Los linfocitos B transicionales de tipo II se ubican en el área medular del timo.

- b) Los linfocitos B transicionales de tipo I sufren selección negativa en el bazo.
- c) Los linfocitos B transicionales de tipo I expresan inmunoglobulinas de isotipos IgM e IgD en su superficie.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**47. En relación a los siguientes enunciados:**

- a) Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> efectores requieren señal 2 para activarse.
- b) La trimerización de FasL sobre la célula blanco induce su apoptosis.
- c) Las células T CD8<sup>+</sup> efectoras activadas promueven la inducción de respuestas Th1.
- d) Las células T CD4<sup>+</sup> naive no presentan péptidos antigénicos a través de moléculas del CMH de clase I.

**48. En relación a la IL-2:**

- a) Induce la apoptosis de las células T regulatorias naturales.
- b) Es producida por las células T regulatorias naturales y actúa como mediador de su efecto supresor.
- c) La sobrevida de las células T regulatorias naturales depende de la presencia de IL-2.
- d) Las células T regulatorias naturales no expresan el receptor de alta afinidad para la IL-2.

**49. En relación a los siguientes enunciados:**

- a) Las moléculas de clase II del CMH se cargan con el péptido antigénico en el retículo endoplásmico.
- b) Las moléculas de clase I del CMH se cargan con el péptido antigénico en el citosol.
- c) Las moléculas de clase II del CMH se encuentran bloqueadas con la cadena invariante en el retículo endoplásmico.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**50. En relación al fenómeno de extravasación de los neutrófilos al foco infeccioso:**

- a) La quimiocina IL-8 incrementa la afinidad de la integrina MAC-1, expresada en el neutrófilo, por la molécula ICAM-1 expresada en el endotelio.
- b) El fenómeno de rolling es mediado por interacciones establecidas por sialomucinas y moléculas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas.
- c) Los neutrófilos expresan E-cadherina.
- d) Los neutrófilos expresan CCR7.

## TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 8

2017

### A. PROBLEMAS

1. Plantee hipotéticamente cómo serían los gráficos de citometría de flujo (dotplot: CD4/CD8, CD3/CD4 y CD3/CD8) que usted espera obtener en un individuo con SIDA (comparar con los gráficos que deberían observarse en individuos no infectados)?

2. Los estudios de laboratorio de un paciente que presenta fiebre y adenopatías revelan un porcentaje elevado de linfocitos en su fórmula leucocitaria (80%). Se solicita un estudio de inmunomarcación por citometría de flujo, encontrándose los siguientes porcentajes en la población de células mononucleares. Células positivas para Ig de superficie 21%, cadena kappa 14%, cadena lambda 7%, CD14 (monocitos) 10%, CD3 60%, CD4 40%, CD8 20%, CD56 9%.

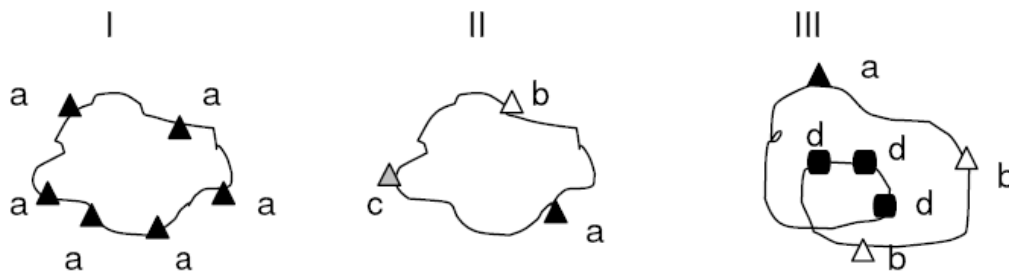
El médico decide someter al paciente a un tratamiento oncológico. De acuerdo a los resultados expuestos:

- a- ¿Fue correcta la decisión? ¿Por qué?
- b- Plantee qué podía estar padeciendo el paciente.
- c- Explique por qué la suma total de estos marcadores excede el 100%.

3. Qué técnicas utilizaría a fin de:

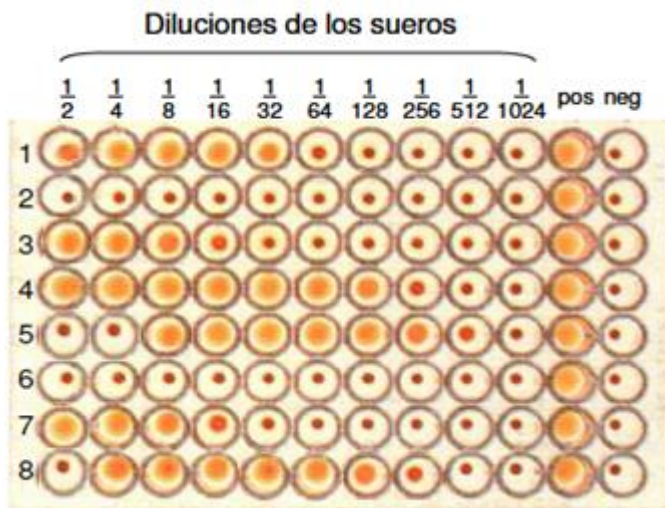
- a- Cuantificar IL-2 en un sobrenadante de cultivo de linfocitos.
- b- Realizar una determinación de grupo sanguíneo y Factor Rh.
- c- Detectar anticuerpos depositados en la membrana basal del riñón en una biopsia practicada a un paciente que se sospecha que padece un Síndrome de Goodpasture.
- d- Determinar 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).

4. Los antígenos proteicos I, II y III presentan la distribución de epitopes 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 dispusiera de un anticuerpo monoclonal anti-c, ¿qué otro reactivo necesitaría para poder desarrollar un RIA a fin de cuantificar el antígeno II?
- Si usted quiere determinar el peso molecular del antígeno III, ¿qué técnica emplearía? ¿Qué reactivos necesitaría?

5. Roberto fue a un centro de hemoterapia para donar sangre. Las muestras obtenidas fueron sometidas a diferentes estudios serológicos, entre ellos se le realizó un ensayo de aglutinación para la detección de anticuerpos específicos contra *T. cruzi*. En la siguiente placa de hemoaglutinación indirecta se muestran diluciones seriadas de diferentes donantes de sangre (cada fila pertenece a un dador diferente). La tercera fila corresponde al suero de Roberto. Compare el título de esta muestra con el resto de las tipificaciones realizadas ese día. ¿Qué tienen en común la quinta y la octava fila?



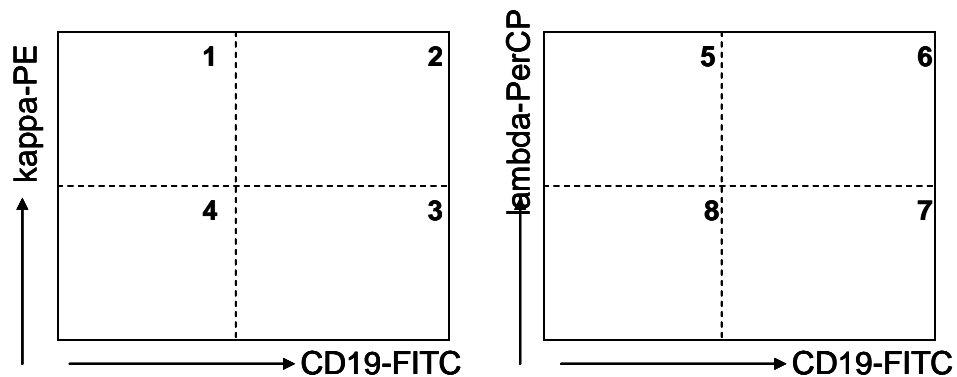
6. Señale si los siguientes enunciados son verdaderos o falsos justificando en todos los casos su respuesta.

- La interacción de antígenos monovalentes y anticuerpos específicos bivalentes llevará a la formación de complejos inmunes precipitantes.
- La inmunodifusión radial (IDR) es la técnica de elección para el dosaje de IgE sérica.
- Los arcos de precipitación que se observan a simple vista en una inmunoelectroforesis (IEF) corresponden a la zona de exceso de anticuerpos.
- ¿Es posible realizar reacciones de aglutinación con Ag solubles?
- 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.
- La reducción del colorante Nitroblue Tetrazolium (NBT) permite evaluar la funcionalidad de los linfocitos T citotóxicos.
- La citometría de flujo es una técnica sencilla y económica para evaluar la fórmula leucocitaria de un paciente.

- h) La técnica de RAST se fundamenta en la formación de complejos inmunes precipitantes entre el alérgeno y la IgE específica.

7. Usted desea evaluar en un paciente la proporción de linfocitos B circulantes ( $CD19^+$ ) que expresan cadena liviana  $\kappa$  en comparación a los que expresan cadena  $\lambda$  (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 que cuadrantes se encontrarían los linfocitos B, los linfocitos T, los monocitos y las células NK.



## TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 9 2017

### A. CUESTIONARIO

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

#### 1. En relación a las siguientes afirmaciones:

- a) La integrina alfa4beta7 se expresa en el epitelio intestinal.
- b) La integrina alfa4beta7 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-CC25 incrementa la afinidad de alfa4beta 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 alfa4beta7.
- g) La extravasación de los linfocitos T naive a través de las HEV que permitirán su 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 extravasarse como células efectoras en la lámina propia.
- j) Los linfocitos T efectores acceden a la lámina propia por vía aferente linfática.

#### 2. En 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, respecto del resto de los enterocitos, a fin de translocar IgA desde la cara basolateral a la cara luminal.
- f) Representan la principal vía de acceso de antígenos lumbinales a los folículos B que integran las placas de Peyer.
- g) Los antígenos translocados desde el lumen 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.

#### 3. En 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  $\alpha 4\beta 7$  y  $\alpha E\beta 7$ .
- f) Pueden expresar como TCR el heterodímero  $\alpha/\beta$  o el heterodímero  $\gamma/\delta$ .
- g) Pueden actuar como CPA profesionales.
- h) Expresan CCR7.
- i) Acceden al epitelio luego de extravasarse como células T efectoras a través de las HEV.
- j) Median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

#### **4. En 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.

#### **5. 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.

#### **6. En relación a la citocina TSLP:**

- a) Es producida 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) En ausencia de IL-4 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) Es producida por las células TH3.
- j) Estimula la producción de la enzima IDO por las células dendríticas convencionales.

**7. En relación al sistema inmune propio a la mucosa intestinal:**

- a) Las células epiteliales expresan una mayor densidad de receptores Toll en su cara luminal.
- b) Las citocinas TNF-alfa e interferón-gama 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.

**8. En relación a los siguientes enunciados:**

- a) Podemos encontrar linfocitos T naïve 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) Aquellas células TCD4+ que reconozcan con mayor afinidad los péptidos antigénicos presentados por las células dendríticas convencionales en las placas de Peyer tenderán a diferenciarse en células TFH.
- g) En los ganglios mesentéricos, la contracción del clon T expandido se observa luego de 8 semanas de producida la presentación antigénica.
- h) Las células foliculares dendríticas presentes en las placas de Peyer expresan moléculas del CMH de clase II.
- i) El receptor neonatal para IgG, presente en la mucosa intestinal, es una molécula de clase II del CMH no clásica.
- j) Las citocinas IL-1, IL-6 e IL-23 promueven el desarrollo de respuestas Th17 en la mucosa intestinal.



**TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 10  
2017**

**A. CUESTIONARIO**

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

**1. En 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 como parte de sus BCR.
- 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) Expresan inmunoglobulinas, como parte de sus BCR, con idénticas secuencias aminoacídicas, respecto de las células B naïve que las originaron.
- h) Pueden originarse por diferenciación de plasmoblastos.
- i) Presentan activas las enzimas RAG-1 y RAG-2.
- j) Pueden originarse a partir de células B marginales del bazo.

**2. En relación a las células T de memoria:**

- a) Sus TCR presenta mayor afinidad hacia el epítopo antigénico respecto de las células T naïve 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 epítopo antigénico particular es de 100 a 1000 veces mayor respecto de la frecuencia de células T naïve frente al mismo epítopo.
- 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+naïve en los ganglios mesentéricos expresan la integrina alfa4beta7.
- 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 secundarios y en médula ósea.

**3. La interacción CD40-CD40L se encuentra involucrada en:**

- a) La inducción de memoria T CD8.
- b) La activación de células T CD8+ efectoras en tejidos periféricos.
- c) La activación de células B2 naïve.
- d) La activación de los macrófagos por células TH1.
- e) La estimulación de la activación de las células dendríticas convencionales.
- f) La migración de las células dendríticas convencionales a lo largo de los conductos reticulares fibroblásticos.

- g) La generación de memoria B.
- h) La formación de centros germinales.
- i) La contracción del clon T expandido.
- j) La diferenciación de las células dendríticas convencionales en un perfil tolerogénico.

**4. En 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 activarán células B2 naive.
- b) Frente a la re-infección por el patógeno A se activarán células T naive.
- c) Frente a la re-infección por el patógeno A se activarán células T<sub>ME</sub> presentes en la lámina propia.
- d) Frente a la re-infección por el patógeno A se expandirá el pool de células T<sub>MC</sub> 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<sub>MC</sub> 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<sub>ME</sub> específicas hacia un patógeno no relacionado con A.
- h) Las células T<sub>ME</sub> presentan, en 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<sub>ME</sub> presentan una vida media más larga, respecto de las células T efectoras.
- j) Las células T<sub>ME</sub> pueden activarse en tejidos periféricos sin necesidad de reconocer péptidos antigénicos.

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

- a) MMR (paperas, rubeola 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) Doblebacteriana.

**6. En relación a vacunas frente a polisacáridos capsulares (*H. influenzae*, *N. meningitidis* y *S. 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 con proteínas permite la generación de células B de memoria específicas frente al polisacárido.
- d) La conjugación con proteínas permite la generación de células T de memoria específicas frente al 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) Los anticuerpos IgG dirigidos contra epitopes de los polisacáridos capsulares experimentarán maduración de la afinidad en respuesta a la inmunización con las vacunas conjugadas.
- j) A fin de inducir memoria inmune, las vacunas conjugadas deberán inducir la formación de centros germinales.

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

- a) Expresan mayores niveles de moléculas 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 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.

**8. En relación a las siguientes afirmaciones:**

- a) El porcentaje de células T de memoria en sangre periférica es mayor en los ancianos respecto de los niños.
- b) La memoria B puede extenderse a lo largo de toda la vida aún sin mediar re-exposiciones al antígeno.
- c) La generación de memoria T CD8+ requiere de la colaboración T-B.
- d) La generación de memoria T CD4+ requiere de la presencia de células T CD8+.
- e) La generación de memoria T CD8+ requiere de la presencia de células T CD4+.
- f) Las vacunas anti-virales incluidas en el calendario de vacunación obligatorio confieren protección mediante la producción de anticuerpos neutralizantes.
- g) Los adyuvantes actúan, en primer lugar, activando RRs (receptores de reconocimiento de patrones).
- h) Los adyuvantes incrementan la inmunogenicidad de los antígenos vacunales.
- i) Los adyuvantes confieren inmunogenicidad a los haptenos.
- j) Los polisacáridos capsulares son haptenos.

**B. PROBLEMAS**

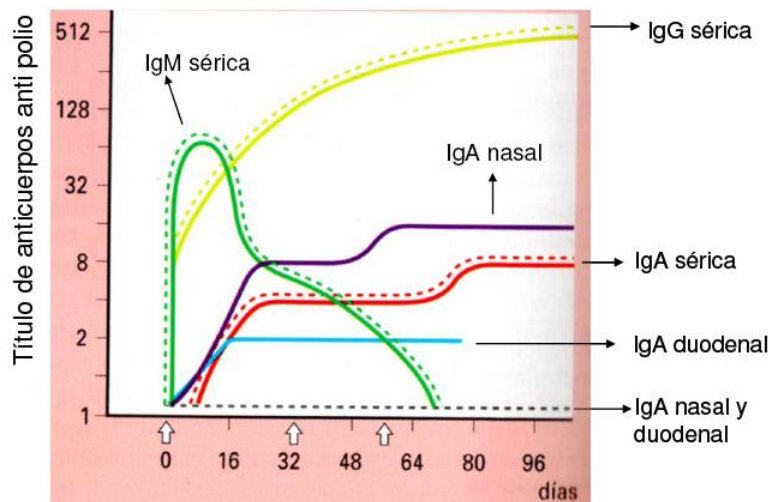
**1.** Año 2018. Se registra un dramático incremento de infecciones respiratorias por *Mycobacterium tuberculosis* en todo el continente sudamericano. Las infecciones se caracterizan por su alta virulencia y resistencia a todos los antibióticos comercialmente disponibles. Es fundamental el desarrollo de una vacuna contra esta cepa.

- a) ¿Por qué se necesitaría una nueva vacuna si la mayoría de la población está vacunada con BCG?  
¿Qué limitaciones plantea el uso de la BCG?

- b) ¿Qué tipo de respuesta inmune desearía evocar luego de la vacunación?
- c) ¿Qué componentes del patógeno elegiría para desarrollar una vacuna a subunidad contra MTB?
- d) ¿Qué vía de inmunización considera usted que proveería mejor protección?

2. 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?

3. 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?



4. Un jubilado fue vacunado contra la gripe en 1996, sin embargo vuelve a contraer la infección en el año 1998. ¿Cuáles son las posibles causas, propias del huésped y propias del virus, que podrían explicar este fenómeno?

5. Un individuo adulto accede a un servicio de vacunación para recibir una dosis de la vacuna anti-tetánica. 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 anti-tetánica?

6. 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 los niños constan de una molécula conjugada entre el polisacárido bacteriano y la proteína del toxoide tetánico (esta proteína forma parte de la vacuna triple y es capaz de inducir inmunidad protectora contra el tétanos en bebés).  
¿Cómo explica usted que la molécula conjugada sea más eficiente que el polisacárido?
- c. Si el bebé recibió anteriormente la vacuna triple. ¿La respuesta humoral anti-Haemophilus influenzae b tendrá la misma cinética que si no hubiera recibido la triple? ¿Los niveles de anticuerpos alcanzados serán equivalentes?

**TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 11  
2017**

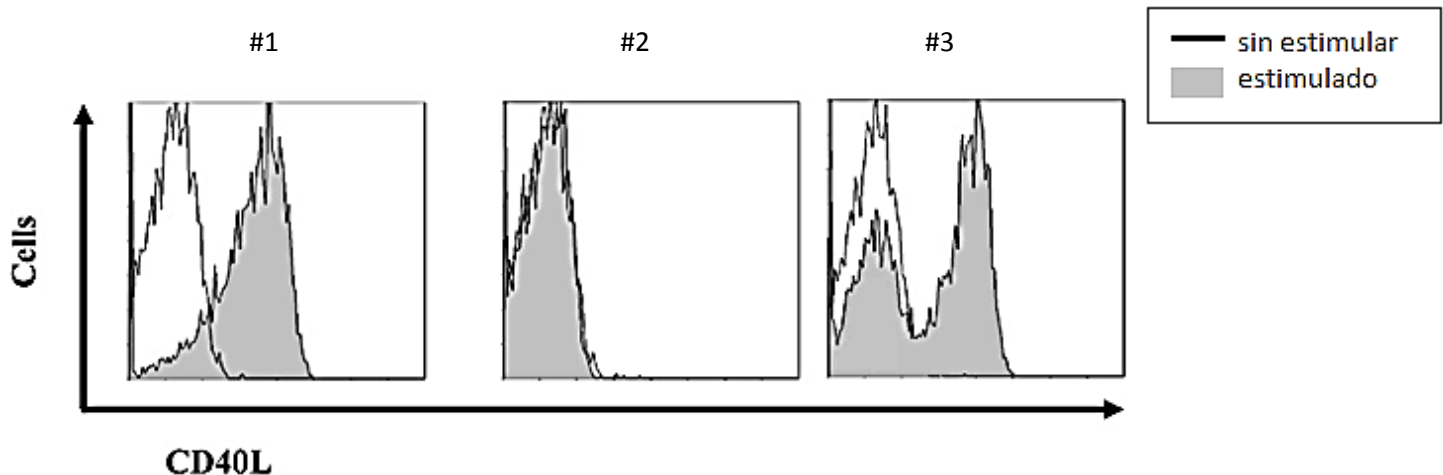
**A. CUESTIONARIO**

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

**1. En relación a las inmunodeficiencias primarias:**

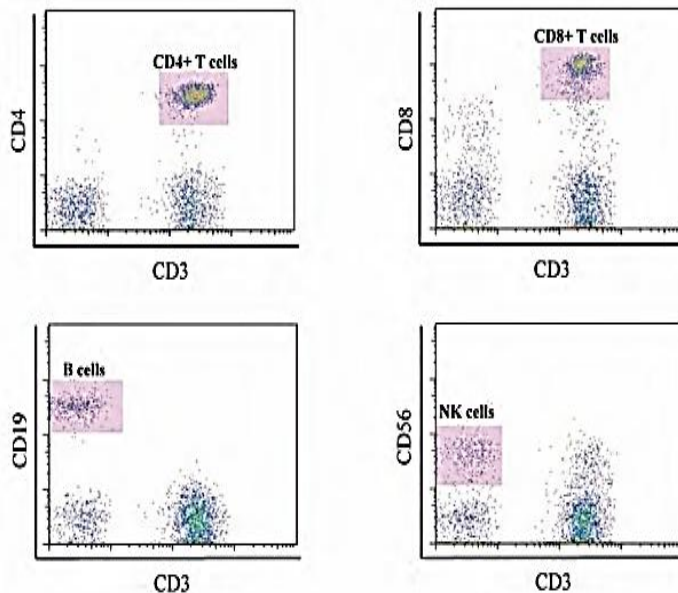
- a) Presentan una mayor frecuencia poblacional respecto de las inmunodeficiencias secundarias.
- b) Su incidencia media poblacional es menor al 0.1%.
- c) Las que comprometen la producción de anticuerpos son las que presentan una mayor incidencia.
- d) Presentan una mayor incidencia en los hombres.
- 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 médula ósea.
- 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.



El caso refiere a síndrome de hiper-IgM por mutaciones en CD40L.

**3. En los siguientes gráficos dot-plots identifique las posiciones en las que esperarías encontrar a cada una de las siguientes poblaciones celulares: neutrófilos, linfocitos B2, células NK, linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+.**



**4. En relación a las siguientes afirmaciones:**

- Mutaciones en CD40 producen inmunodeficiencia común variable.
- Mutaciones en TAP-1/TAP-2 originan IDSC.
- Las agamaglobulinemias pueden, o no, estar asociadas al cromosoma X.
- La enfermedad granulomatosa crónica puede ocasionarse por mutaciones en diferentes genes.
- En relación al diagnóstico de portadores en la EGC el fenómeno de quimerismo refiere a la existencia de individuos que si bien no expresan una mayor incidencia de procesos infecciosos presentan en todos sus neutrófilos una producción disminuida de intermediarios reactivos del oxígeno.
- La inmunodeficiencia común variable suele ser diagnosticada durante el primer año de vida.
- El tratamiento de elección para el síndrome de hiper-IgM consiste en la administración de gama globulina.
- La extravasación de neutrófilos al foco infeccioso se observará comprometida tanto en LAD-1 como en LAD-2.
- La citometría de flujo es aplicable a la cuantificación de antígenos en plasma.
- La técnica de inmunodifusión radial es cuantitativa y presenta alta sensibilidad.

**5. En 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, aún cuando reciban tratamiento con gamaglobulinas, presentarán un compromiso en su capacidad de enfrentar infecciones por enterovirus. (ver libro).
- Los pacientes con enfermedad de Bruton suelen ser refractarios a la infección por el virus de Epstein-Barr.

- f) La inmunodeficiencia común variable puede cursar con bajos niveles de IgG y niveles normales o incrementados de los otros isotipos.
- g) Los pacientes con mutaciones en los componentes C3 o C5 padecerán enfermedades producidas por el depósito tisular de complejos inmunes.
- h) Mutaciones en los genes que codifican para las citocinas IL-12, interferón- $\gamma$  producirán una susceptibilidad incrementada a la infección por *M. tuberculosis*.
- i) En la primera semana de producida la infección por HIV-1 se produce una masiva depleción del compartimento de células T CD4+ efectoras y memoria/efectoras en el MALT.
- j) La inoculación intradérmica de tuberculina o candidida permite la valoración de la respuesta T CD4+ in vivo en un paciente sospechado de padecer una inmunodeficiencia.

## B. PROBLEMAS

1. Federico fue un bebe sano durante sus primeros 6 meses de vida. Padeció luego dos neumonías, varios episodios de otitis media y ocasionales infecciones estreptococcicas en la piel, las cuales fueron tratadas exitosamente con antibióticos. Padeció luego episodios reiterados de otitis, sinusitis y neumonía. El paciente presentaba el calendario de vacunación al día, no había recibido tratamiento quimioterápico y se descartó infección por VIH.

El dosaje de inmunoglobulinas séricas del niño aportó los siguientes resultados: IgG: 80 mg dl-1 (normal 600–1500 mg dl-1), IgA: no se detectó (normal 50–125 mg dl-1), IgM 10 mg dl-1 (normal 75–150 mg dl-1). Al observar estos resultados el pediatra indicó un tratamiento con gamma globulinas a fin de mantener las IgG séricas en 600 mg dl-1. Federico continuó creciendo y desarrollándose normalmente pero las neumonías recurrentes persistieron, frecuentemente asociadas a la discontinuidad en la terapia de reemplazo.

A los 9 años de edad debió ser derivado a un hospital a causa de una tos crónica. Los estudios de laboratorio que le realizaron mostraron:

- Recuento y formula leucocitaria normal,
- Evaluación por citometría de flujo de la proporción de linfocitos positivos para CD3, CD4, CD8 y CD19: valores normales para la población T, no se detectaron células positivas para CD19.
- Inmunoglobulinas séricas: IgG muy baja, IgA e IgM no detectables.

Historia familiar del paciente: La madre del paciente tenía 2 hermanos que murieron 30 años antes del nacimiento de Federico por neumonía. La madre tiene 2 hermanas sanas, una de ellas tiene una hija y un hijo sano y la otra una hija sana. Federico tiene un hermano menor que ya contrajo neumonía en tres ocasiones.

Los médicos diagnosticaron agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. El paciente comenzó un tratamiento con IgG iv a fin de mantener los niveles de IgG sérica en 600 mg dl-1. La mejoría del niño fue notable y continuó creciendo y desarrollándose normalmente. Excepcionalmente sufrió conjuntivitis o sinusitis las cuales fueron eficazmente controladas con antibióticos.

- a. ¿Por qué razón los pacientes con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton) no poseen linfocitos B maduros?
- b. ¿Cómo explica que Federico no presentara ninguna complicación durante sus primeros meses de vida?
- c. La vacunación con polio oral (Sabin) de niños que padecen la enfermedad de Bruton puede resultar en el desarrollo de poliomeilitis. Explique.



- d. Federico tiene un recuento y fórmula normal de leucocitos. Sólo gracias a los estudios de citometría de flujo se hizo evidente la ausencia de células B. ¿Cómo serían los gráficos de *dotplot* CD19-CD3, CD16/CD56 (marcadores de NK)-CD3 y CD3-CD19 del paciente en comparación a un individuo sano?
- e. ¿Qué técnica utilizaría a fin de evaluar la funcionalidad de las células T del paciente?
- f. ¿Qué opina de la indicación de trasplante de médula ósea para Federico?

**2.** Pedro tiene 4 años y debió ser llevado al hospital porque presentaba tos persistente, dificultad para respirar y dolor en el pecho. Los estudios que le realizaron evidenciaron una infección pulmonar por *Aspergillus fumigatus*, la cual fue tratada con antimicóticos. Pedro debió permanecer internado alrededor de 2 meses y si bien fue recuperándose lentamente, durante su internación contrajo otras infecciones respiratorias por *Pseudomonas aeruginosa*, las cuales fueron tratadas con antibióticos.

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.
- Reducción de NBT: negativa.

Dada la sospecha de enfermedad granulomatosa crónica (EGC) se evaluó la capacidad de los granulocitos del paciente de producir peróxido de hidrógeno y, tal como se esperaba, los mismos fueron incapaces de producirlo.

- a. ¿Cuál es el defecto génico que presentan los pacientes con EGC?
- b. ¿En qué consiste la técnica de reducción de NBT? ¿Conoce alguna otra técnica que permita evaluar la funcionalidad de los granulocitos?
- c. Los resultados de los ensayos de NBT y DHR condujeron al médico a solicitar la determinación de DHR a la madre de Pedro. ¿Cuál es el fundamento de dicha indicación? ¿Qué resultados esperaba el médico de confirmarse su sospecha? Indique en ese caso, cómo sería el histograma de fluorescencia obtenido al realizar la prueba de DHR a los neutrófilos de la madre de Pedro.
- d. Los niveles de Igs séricas están un poco elevados. ¿Cómo es posible explicar esto?
- e. Comente las diferencias entre la EGC y la deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD1) en relación a la movilidad y capacidad microbicida de los granulocitos y predisposición para la formación de granulomas.

**3.** Martín nació en EEUU y a los 3 meses de edad comenzó con resfríos, tos seca persistente y otitis media recurrente. El examen radiológico reveló neumonía en ambos pulmones, la cual fue tratada con antibióticos. A los 5 meses de edad sufrió infecciones bucales por *Candida* sp. En una de las consultas, el pediatra observó que el paciente dejó de ganar peso, presentaba taquipnea y excesiva mucosidad. Estudios previos descartan una infección por VIH.

Los estudios realizados mostraron:

- 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.

- Citometría de flujo en sangre periférica: no se detectaron células T, 99% de células B y 1% de NK.
- Las células mononucleares del paciente no respondieron a mitógenos como PHA, PWM o ConA. Tampoco hubo respuesta frente a antígenos a los cuales se había expuesto previamente tales como candidina.

El paciente comenzó tratamiento con IgG iv a fin de mantener los niveles séricos de IgG en 600mg/dl. Los médicos observaron que el paciente presentaba el tejido linfoide profundamente hipoplásico y la biopsia de timo evidenció una arquitectura embrionaria. El diagnóstico fue inmunodeficiencia combinada severa. Finalmente Martín debió recibir un trasplante de médula ósea y su sistema inmune fue reconstituyéndose con el correr del tiempo.

- ¿Cuáles son las posibles causas de esta inmunodeficiencia?
- ¿Qué técnica inmunológica se utilizó para el dosaje de IgG, IgM e IgA?
- Teniendo el citómetro de flujo y los linfocitos del paciente, ¿Qué otros elementos necesita para determinar la proporción de linfocitos B y T de la muestra?
- Indique cómo serían los “DotPlot” obtenidos del análisis de citometría de flujo CD3/CD4; CD3/CD8; CD3/CD56 y CD3/CD19 de este paciente.
- A los 4 meses y medio el pediatra ordenó la aplicación de la vacuna SABIN. ¿Cómo explica que el niño no haya desarrollado poliomielitis? Teniendo en cuenta que en EEUU no se aplica la BCG, ¿Qué habría ocurrido con Martín si hubiera nacido en Argentina?

**4.** Un niño de 2 años y medio consulta a la guardia por una neumonía. La madre refiere que el niño tuvo a los 10 meses de vida neumonía causada por *Pneumocystisjirovecii*, que padece frecuentemente otitis y diarreas, y que recientemente ha tenido anginas causadas por *Streptococcus*β-hemolítico del grupo A. En el interrogatorio la madre menciona que el paciente tiene una hermana de 7 años sana y un primo hermano fallecido recientemente a los 12 meses de edad por neumonía. El paciente se encuentra en buen estado nutricional y su calendario de vacunación se encuentra al día. Al interrogatorio los padres refieren que el niño no ha recibido quimioterapia y estudios previos descartan infección por VIH. El paciente fue internado.

- Considerando que el paciente respondió satisfactoriamente al tratamiento antibiótico, ¿cree usted que sería apropiado seguir estudiándolo? Justifique su respuesta.
- ¿Qué podría estar padeciendo el paciente? ¿Qué estudios solicitaría?
- En los estudios de laboratorio se encontraron niveles ligeramente aumentados de IgM y no se encontró IgG o IgA. El recuento de linfocitos B fue normal pero no se encontraron títulos altos de anticuerpos anti-streptolisina O y anti-toxoide tetánico. Sin embargo se encontraron anticuerpos IgM dirigidos contra antígenos sanguíneos (grupo A-B). ¿De qué tipo de patología sospecha? ¿Qué estudios solicitaría para confirmar sus sospechas? ¿Por qué este niño presenta anticuerpos específicos anti-A y anti-B pero no anti-toxoide tetánico u otros antígenos?
- Sabiendo que la inmunidad protectora contra *Haemophilusinfluenzae b* se encuentra mediada por anticuerpos dirigidos contra sus polisacáridos capsulares y teniendo en cuenta que el niño recibió la vacuna conjugada contra dicho patógeno como parte de la cuádruple bacteriana (Difteria-Pertussis-Tétanos-Haemophilus), ¿considera que la vacunación habrá sido efectiva?
- De acuerdo al déficit de inmunoglobulinas que presenta el paciente, ¿Qué medidas terapéuticas instauraría?

- f. Considerando que la madre del paciente se encuentra cursando el octavo mes de embarazo de un varón, ¿Qué conductas deberán tomarse en base al próximo nacimiento del niño en relación a la vacunación con virus vivos?

**TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 12  
2017**

**A. CUESTIONARIO**

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

**1. En 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 $\epsilon$ I 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 $\epsilon$ I sobre la superficie de mastocitos y basófilos.
- e) Los RFc $\epsilon$ II potencian el desarrollo de los fenómenos alérgicos, al incrementar la captación y pasaje transepitelial de alérgenos desde el lumen respiratorio y al favorecer el switch conducente a 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 $\epsilon$ I 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. En 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 no participan en la inducción o generación de reacciones de hipersensibilidad de tipo IV:**

- a) CCR7.
- b) CD40.
- c) CD21.
- d) Interferón- $\gamma$ .
- 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 está empleada correctamente?**

- a) PRIST 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) Inmunoelectroforesis para la cuantificación de IgG sérica.
- f) Citometría de flujo para la cuantificación de RFc $\epsilon$ I expresados por basófilos circulantes.
- g) ELISA para la cuantificación de IL-4 sérica.
- h) Estudios de polimorfismos en el RFc $\epsilon$ I que pudieran predisponer al desarrollo del estado atópico, por citometría de flujo.
- i) Inmunodifusión radial para la cuantificación de anticuerpos IgG anti-toxóide tetánico en un paciente vacunado.
- j) Hemograma completo para la cuantificación de linfocitos T CD4+ en sangre periférica.

## **B. PROBLEMAS**

### **CASO Nro. 1**

Juan, de 22 meses de edad, presentó en el mes Marzo un cuadro de enrojecimiento y tumefacción perioral luego de comer galletitas de chocolate; el mismo remitió espontáneamente al cabo de 1 hora. Un mes más tarde ingresa por guardia con la siguiente sintomatología:

- Estridor (respiración ruidosa por constricción de vías aéreas superiores)
- Dificultad respiratoria
- Edema facial

Al examen físico presenta:

- Hipotensión
- Letargia
- Taquicardia
- Taquipnea (aumento de la frecuencia respiratoria)
- 

Al interrogatorio, la madre refiere que Juan había ingerido galletitas de chocolate. El diagnóstico Presuntivo es de **shock anafiláctico**.

1. ¿Qué mecanismos estarían implicados en el cuadro que presenta Juan? ¿Cómo explicaría los síntomas?

Se realizó el tratamiento correspondiente, observándose una buena evolución del paciente. Luego de un período de observación, Juan fue dado de alta y citado al Servicio de Alergia para su estudio.

2. ¿Qué métodos diagnósticos utilizaría?
3. ¿Por qué no se realizaron las pruebas cutáneas durante la internación?
4. ¿Qué recomendaciones daría a los padres de Juan?

### **CASO Nro. 2**

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%).

1. ¿A qué se debería la hemólisis fetal?
2. ¿Cuál es el fundamento de la prueba de Coombs?
3. ¿Qué entiende por título?

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

4. ¿Qué grupo y factor deberían tener los glóbulos rojos a transfundir?

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

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

### **CASO Nro. 3**

Diego, de 8 años, es traído a la consulta, diagnosticándose **NEUMONIA** (fiebre, tos, dificultad respiratoria). Se internó y recibió tratamiento con penicilina I.V. A 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)

El diagnóstico presuntivo fue: **ENFERMEDAD DEL SUERO.**

1. ¿Cuál sería el mecanismo involucrado en su inducción?

2. ¿Cómo explicaría los síntomas?
3. ¿Qué estudios le permitirían realizar el diagnóstico de enfermedad por inmunocomplejos?
4. ¿Qué entiende por proteínas de fase aguda?

#### **CASO Nro. 4**

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.

1. ¿Cuál sería el diagnóstico presuntivo?
2. ¿Cuál sería el mecanismo de producción?
3. ¿Cómo explicaría la aparición de lesiones en cara, tronco y genitales?

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

- Bañar al niño
- Cortarle las uñas

4. ¿Cuál sería el fundamento de esta indicación?
5. ¿Cómo confirmaría la causa de la dermatitis?
6. Un amigo de Pablo, Brian, padece agamaglobulinemia ligada al X. ¿Cuál sería la probabilidad que este niño desarrolle la misma enfermedad?
7. Las reacciones de hipersensibilidad retardada (HR) son una forma fácil, rápida y económica para la evaluación de la función T in vivo. ¿Qué antígenos utilizaría?
8. ¿Cuáles son otras causas comunes de HR por contacto?

**TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 13**  
**2017**

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 niños con 15 trasplante ABO incompatible se generaron anticuerpos contra los antígenos de 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%.

- 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. 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. Un paciente que requiere de un trasplante de médula a causa de una enfermedad linfoproliferativa (leucemia) con compromiso medular, es enviado a un centro especializado en Seattle, Washington, USA. Luego de los estudios de histocompatibilidad adecuados, se determina que existe un antígeno de clase I del HLA que no es idéntico entre el donante y el receptor. Debido a lo crítico del estado de salud del paciente, se decide efectuar el trasplante. Sin embargo, y con el objeto de evitar el desarrollo de reacción de injerto contra huésped, se decide eliminar a los linfocitos T maduros de la médula antes de su infusión en el receptor. El paciente evoluciona bien durante las primeras semanas luego del trasplante. Sin embargo, poco después comienza a manifestar una recidiva de la enfermedad linfoproliferativa original.

- a. ¿Explique a qué puede deberse esta recidiva?
- b. ¿Cuál habría sido el resultado del trasplante si no se hubiera efectuado la depleción de linfocitos T de la médula transplantada? ¿Cómo se denomina este efecto?
- c. ¿Qué diferencias existen entre este efecto y el efecto de injerto contra huésped?



4. Se realiza una tipificación de los antígenos de clase I y de clase II del HLA por técnicas moleculares de baja resolución, de un paciente que requiere un trasplante de médula ósea y de su hermano (probable dador), estableciéndose que ambos son histocompatibles.
- a. ¿Realizaría otro estudio previo al trasplante para prevenir el rechazo tipo injerto contra huésped?
  - b. Si el receptor y el dador no estuvieran familiarmente relacionados ¿Realizaría otro estudio previo al trasplante para prevenir un rechazo tipo injerto contra huésped? ¿Qué tipo de estudio realizaría?