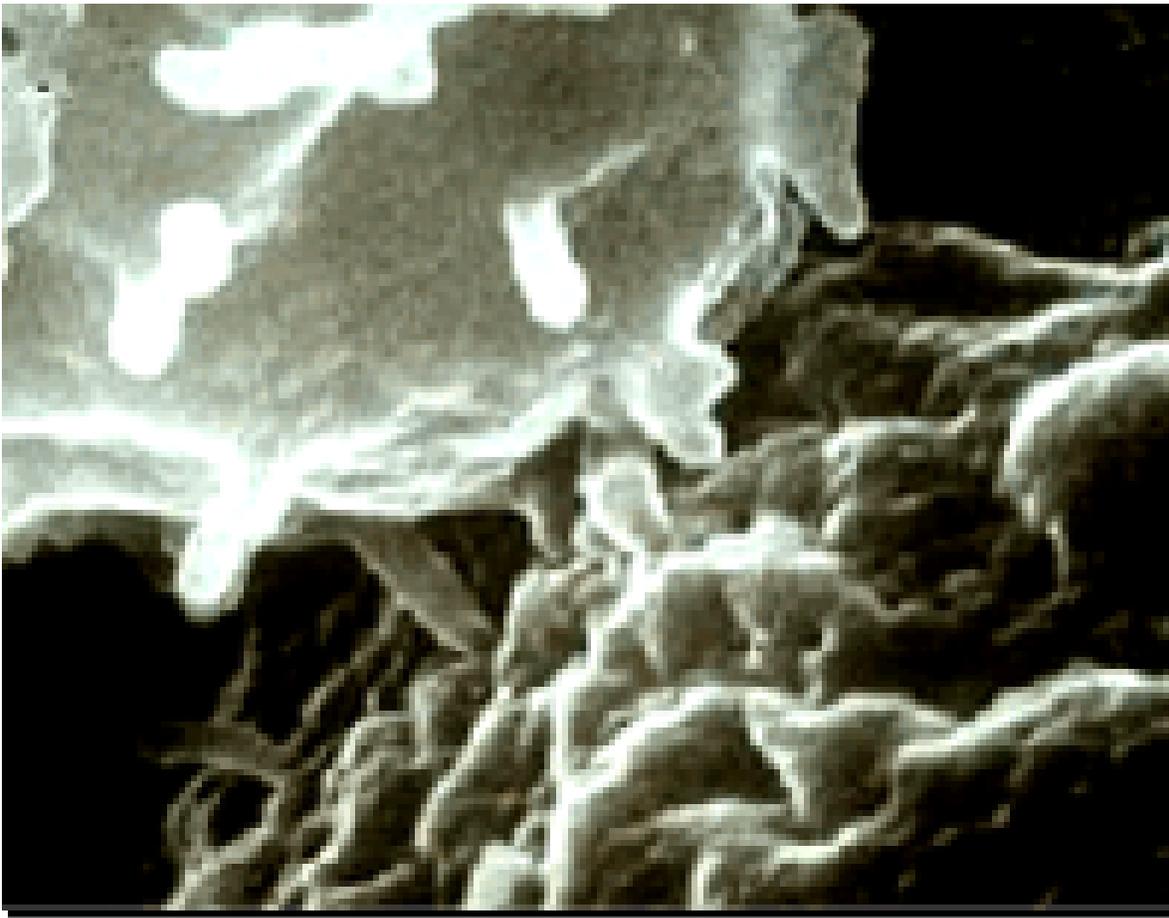


UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA



INMUNOLOGÍA BÁSICA E INMUNOPATOLOGÍA
MÓDULO DE ENSEÑANZA PARA 3er AÑO DE MEDICINA

Dra. Lisbeth Berrueta
Dra. Siham Salmen
Dr. José Francisco Muñoz

CONTENIDO

- JUSTIFICACIÓN
- PROPÓSITOS
- PLANTA PROFESORAL
- NORMAS DEL INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA
- ESTRUCTURA DEL PROGRAMA
- OBJETIVOS GENERALES DEL CURSO DE INMUNOLOGÍA PARA LOS ESTUDIANTES DE PRE-GRADO
- METODOLOGÍA QUE SE UTILIZARÁ EN LOS MÓDULOS
- PRIMER MÓDULO: Sistema Inmunológico, anatomía, microambientes de maduración y ontogenia de linfocitos.
- SEGUNDO MÓDULO: Procesamiento y presentación antigénica.
- TERCER MÓDULO: Mecanismos de inmunidad innata y adquirida: Fisiología de la Respuesta Inmunológica: activación de linfocitos T, B, interleukinas y citotoxicidad. mecanismos que modulan la respuesta inmunológica.
- CLASE MAGISTRAL: Inmunizaciones.
- CUARTO MÓDULO: Mecanismos de amplificación de la Respuesta Inmunológica: fagocitosis, complemento. Mecanismos de daño tisular mediados por la Respuesta Inmunológica
- QUINTO MÓDULO: Inmunodeficiencias primarias: evaluación de un paciente con ID. Inmunodeficiencias secundarias: inmunopatogenia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, diagnóstico y seguimiento.
- SEXTO MÓDULO: Autoinmunidad y tolerancia: inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes: Lupus
- CLASE MAGISTRAL: Métodos para evaluar la respuesta inmunológica.
- BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

JUSTIFICACIÓN

La Medicina ha mostrado, en las últimas dos décadas, un avance extraordinario, desde el punto de vista del mejoramiento de la capacidad de diagnosticar y curar un gran número de enfermedades. Esto se ha logrado gracias a la contribución proporcionada por casi todas las ramas de la ciencia, incluida la física y las modernas ciencias de la computación. Una de estas ramas de las ciencias biológicas, la Inmunología, destaca por sus aportes hacia los estudios del diagnóstico y la patogenia de las enfermedades y hacia los mecanismos que regulan la preservación de la identidad biológica del individuo. La presencia de la Inmunología es notoria en todas las actuaciones Médicas, sus aportes abarcan desde el desarrollo de métodos precisos para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades infecciosas, hasta el diseño de experimentos que combinados con la Biología Molecular y la Genética, proporcionan los elementos clave para explicar los complejos mecanismos que conducen a la aparición de graves afecciones humanas y animales.

El mencionado rol de la Inmunología obliga a los estudiosos de las ciencias Médicas a prestar particular atención a sus avances y a sus logros, para utilizarlos rápida y oportunamente. Para ello es necesario tener un base de los conocimientos que facilitan la comprensión y garantizan la adecuada utilización de los logros ya mencionados, siempre a favor del paciente.

Debido a que la fuente de los primeros estudios sobre las funciones fundamentales del Sistema Inmunológico fue la evidente relación entre infección e Inmunidad, los estudiantes de Medicina se nutrieron de estos conocimientos a partir de las enseñanzas de la Microbiología.

A mediados del siglo pasado, se hizo evidente que existían implicaciones del Sistema Inmunológico en la patogenia de numerosas enfermedades, desde infecciosas hasta cáncer pasando por la mas importante de finales de siglo como es la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, las llamadas enfermedades autoalérgicas y por supuesto la utilización de los conocimientos inmunológicos para facilitar el transplante de órganos. Todo esto llevó en los años

sesenta a que se iniciara en las Escuelas de Medicina del mundo, la enseñanza de la Inmunología con sus propios programas y métodos, para proporcionar las herramientas básicas que como ya se dijo, son imprescindibles para la apropiada aplicación de los conocimientos de esta ciencia en beneficio de los pacientes.

En nuestra Escuela de Medicina se ha enseñado la Inmunología en diferentes niveles y con distintos enfoques, el cuerpo profesoral del Instituto de Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes, hace en esta oportunidad un segundo intento para ofrecer a los estudiantes de la carrera un programa de estudios de Inmunología que contempla todos los aspectos necesarios para el ejercicio cabal de la profesión.

▪ PROPÓSITOS

Los propósitos fundamentales del presente diseño elaborado para los estudiantes de Medicina son los siguientes:

Proporcionar a los estudiantes de Medicina los conocimientos básicos relacionados con la estructura del Sistema Inmunológico y la fisiología de la respuesta inmunológica.

Lograr la integración de los conocimientos que sobre el Sistema Inmunológico se adquiere de manera dispersa durante la carrera.

Conducir a los estudiantes a través del estudio de la Inmunología, a la comprensión de fenómenos patológicos dependientes de la respuesta inmunológica: fenómenos alérgicos, autoinmunes e inmunodeficiencias.

Lograr la participación activa de los estudiantes con el fin de estimular el desarrollo de los hábitos de estudio y de aptitudes para el trabajo grupal, que les capaciten para el autoaprendizaje y les permitan participar en equipos multidisciplinarios para el estudio y el trabajo.

- RECURSOS EXISTENTES

HUMANOS:

PERSONAL DE PLANTA DEL INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA:

Médicos Inmunólogos: Dr. José F. Muñoz G.

Dra. Lisbeth Berrueta

Dr. José Angel Cova. (actualmente de Beca)

Dra. Siham Salmen.

Parasitólogo: Dra. Haideé Urdaneta

Auxiliar Docente: Lic. Lérica Borges

Pediatra: Dra. Maritza Navas

Cada uno de estos profesores estará comprometido en la docencia del pregrado.

Bioanalistas Lic. Nacarid Alfonzo

Auxiliar de laboratorio: Alí Calderón

- **NORMAS QUE RIGEN LA ACTIVIDAD DOCENTE DE PREGRADO EN EL INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA**

INSCRIPCIÓN

Cada alumno debe llenar la planilla con sus datos personales para el registro interno del Instituto, además debe cancelar la cuota de colaboración que se utilizará para cubrir en parte los gastos del material de apoyo docente.

ASISTENCIA

La asistencia a clases es de carácter obligatorio y formará parte de la evaluación continua. Los alumnos deben acudir puntualmente a los módulos y clases teóricas. El 25% de las inasistencias ocasionará la pérdida del curso de Inmunología.

Debido a la modalidad que será utilizada, todos los alumnos deberán cumplir estrictamente con el horario establecido, por lo que durante la ejecución de los módulos, pasados los primeros 10 minutos se cerrará la puerta del aula y no se permitirá la entrada o interrupciones por parte de los alumnos.

Para cada módulo, los alumnos deben haber leído y revisado los objetivos previstos y el tema que se tratará en el módulo o clase magistral, debido a que se evaluará su participación.

El horario asignado y el listado de cada grupo debe ser respetado, no se permitirán los cambios de grupo una vez iniciado el curso.

EXÁMENES

Las evaluaciones que se efectúan durante la actividad del módulo (interrogatorios y participaciones) no tendrán posibilidad de recuperarse por ninguna causa o circunstancia. La participación en clase tendrá un valor de 10% de la nota final.

La fecha de los exámenes planificados con antelación por el Instituto de Inmunología Clínica, será ejecutado durante el horario de clases, para evitar colisión de horario con el resto de las asignaturas, razón por la que estos no podrán ser cambiados.

Los alumnos que no puedan asistir a un módulo por motivo de enfermedad grave o aspectos legales comprobables y legalmente avalados, deberán presentar por escrito la justificación. La justificación médica deberá ser avalada por CAMOULA.

Si no existe causa justificada o no se presentara antes del lapso previsto, quedará como ausente y obtendrá la calificación mínima de 0 (cero), en dicho módulo. La constancia o justificativo de la ausencia debe ser presentada hasta 48 horas después de la fecha correspondiente al examen.

Dicho examen se considerará con la figura de DIFERIDO, el cual será presentado la semana siguiente al módulo. Los alumnos solo podrán diferir un módulo, ya que la pérdida de 2 módulos representan más del 25% de la asistencia.

El alumno que incurra en fraude en algunas de las evaluaciones, se le abrirá el expediente respectivo y se procederá según el ordenamiento legal de la Universidad.

Los resultados de los exámenes serán publicados durante las 72 horas después de realizado el mismo, en las carteleras del Instituto. No se darán notas por otro medio o de manera individual.

La revisión de prueba se dará 48 horas después de la publicación de las notas en cartelera, previa solicitud por escrito del alumno, exponiendo las razones por las que pide la revisión.

Las notas definitivas serán publicadas en los formatos respectivos (copias para el archivo del Instituto), enviadas por la Oficina de Registros Estudiantiles. Los alumnos deben revisar cuidadosamente sus notas e informar cualquier defecto u omisión para ser corregido de inmediato.

Los exámenes correspondientes a cada módulo, constarán de 40 preguntas de selección múltiple, donde se evaluará la materia discutida durante los módulos

hasta el que se está evaluando. Las notas de los exámenes serán promediadas y tendrán un valor correspondiente al 60% de la nota definitiva. El examen de reparación se realizará con un test de 60 preguntas, cuyo valor corresponde al 100% de la materia.

Al finalizar cada módulo se solicitará a cada grupo que elabore un ensayo de tres páginas sobre los problemas discutidos en el módulo. En este ensayo se evaluará el contenido, la redacción y la ortografía y tendrá un valor de 20% de la nota definitiva.

A continuación se resume la evaluación de cada módulo:

Módulo

Examen	Ensayo
60%	30%

Al finalizar los 6 módulos se incluirá el **10%** correspondiente a la participación en clase durante todos los módulos del programa.

MATERIALES DEL AULA

Con el fin de salvaguardar los recursos de la Universidad de Los Andes y del Instituto de Inmunología Clínica, la pérdida o daño intencional demostrado, de materiales o equipos de docencia originará la suspensión inmediata de las actividades del módulo o clase magistral y el procedimiento legal se regirá por los reglamentos y normas de la Universidad de Los Andes.

REQUISITOS PREVIOS

El estudiante que cursará la materia Inmunología, debe tener conocimiento teóricos de Biología celular, Bioquímica, Fisiología, Anatomía e Histología y haber

aprobado las siguientes asignaturas: Bioquímica, Fisiología, Anatomía e Histología.

OTRAS NORMAS

Se prohíbe FUMAR Y EL USO DE TELÉFONOS CELULARES en los salones de clase.

OBSERVACIÓN

Lo no contemplado en estas normas se regirá por las normas y reglamentos pertinentes de la Universidad de Los Andes.

- **ESTRUCTURA DEL PROGRAMA**

OBJETIVOS GENERALES DEL CURSO DE INMUNOLOGÍA PARA LOS ESTUDIANTES DE PRE-GRADO

Al finalizar el curso, el estudiante debe estar en capacidad de:

1. Describir los órganos primarios y secundarios del sistema inmunológico.
2. Describir la ontogenia y microambientes de maduración de los elementos celulares del sistema inmunológico.
3. Detallar la ruta que sigue un antígeno una vez que ingresa a través de las barreras epiteliales y entra en contacto con los elementos de la respuesta inmunológica.
4. Ilustrar mediante un esquema los mecanismos de procesamiento y presentación antigénica.
5. Describir los elementos necesarios que participan en la activación de la respuesta celular y humoral.
6. Detallar los elementos moduladores de la respuesta inmunológica, para mantener la adecuada homeostasis del sistema inmunológico.
7. Describir los mecanismos inflamatorios y de amplificación de la respuesta inmunológica de los que se vale el sistema inmunológico para la amplificación de la respuesta inmunológica y como herramienta para eliminar a los microorganismos una vez que estos han sido reconocidos por los elementos de la inmunidad específica.
8. Ilustrar mediante ejemplos los mecanismos de daño tisular que resultan como consecuencia de la activación de la respuesta inmunológica.

9. Destacar los aspectos inmunopatogénicos de las inmunodeficiencias primarias y secundarias, tomando como ejemplo la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
10. Ilustrar con ejemplos los resultados de la pérdida de la tolerancia inmunológica frente a los antígenos propios y sus consecuencias, a través del estudio los mecanismos inmunopatogénicos que generan el LUPUS.

▪ METODOLOGÍA QUE SE UTILIZARÁ EN LOS MÓDULOS

Los estudiantes serán divididos por orden alfabético en tres grupos principales para realizar cada módulo con un monitor fijo, quién se ocupará de la coordinación de las actividades, planificación, discusión, resumen del módulo y evaluación al final del mismo. Cada grupo participará en 6 módulos consecutivos y dos clases magistrales, que será dictadas a todo el grupo.

Cada uno de estos grupos será a su vez subdivididos por orden alfabético en grupos de trabajo de no más de 10 estudiantes por cada uno.

Al inicio del módulo, los estudiantes serán organizados en sus subgrupos respectivos y se iniciará la discusión en base a problemas. Cada grupo debe traer el día correspondiente al módulo un texto guía como material de apoyo.

Cada subgrupo recibirá con un mes de anticipación un material teórico, donde:

- a. Se identificará el módulo y sus objetivos.
- b. Se listarán un grupo de objetivos específicos que deben ser estudiados y analizados individualmente, previo a la ejecución del módulo, orientados a resolver problemas referentes a los aspectos teóricos.
- c. Adicionalmente se listarán diversas interrogantes que deberán resolver los estudiantes previo a la ejecución del módulo.
- d. Durante la realización del módulo:
 - a. Haciendo uso de grupos de discusión, se planteará la solución de interrogantes partiendo de modelos clínicos y experimentales que permitan analizar e integrar el conocimiento sobre quienes son y como interactúan los elementos de la respuesta inmunológica y que consecuencias de derivan de la activación del sistema inmunológico. Esta discusión tendrá un tiempo aproximado de 45 minutos.
 - b. Al finalizar la discusión, el profesor procederá en un lapso de 30 minutos como máximo, a integrar la información pertinente al

módulo, a manera de síntesis, con énfasis en los aspectos previamente planificados a ser aprendidos por los estudiantes.

- c. Se realizará una evaluación al final de cada módulo, que será acumulativa a partir del segundo módulo con la finalidad de reafirmar los conocimientos adquiridos. Esta evaluación será a través de un examen tipo test, que constará de 40 preguntas y tendrá un tiempo máximo de ejecución de 45 minutos.
- d. Los estudiantes al mes siguiente de la ejecución del módulo, entregarán un ensayo por grupo de 3 páginas, que versará sobre los problemas planteados y resueltos durante el módulo.
- e. Se incluirá una lista de textos de referencias (estos serán solicitados a la biblioteca de la Facultad de Medicina) y separatas que le permitirán al estudiante resolver las preguntas referentes al módulo.

CONTENIDO PROGRAMÁTICO

PRIMER MÓDULO

SISTEMA INMUNOLÓGICO, ANATOMÍA, MICROAMBIENTES DE MADURACIÓN Y ONTOGENIA DE LINFOCITOS

CONTENIDO:

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Al finalizar este módulo, el estudiante debe estar en capacidad de:

1. Definir los órganos primarios del sistema inmunológico.
2. Mencionar las características de la célula progenitora pluripotencial (stem cell hematopoyética).
3. Describir el microambiente tímico.
4. Describir los elementos del microambiente tímico que intervienen en la maduración de los elementos del sistema inmunológica.
5. Describir la ontogenia de los linfocitos T.
6. Describir el microambiente de la médula ósea.
7. Describir la ontogenia de los linfocitos B.
8. Definir selección positiva, selección negativa.
9. Definir tolerancia central y periférica.
10. Definir los órganos secundarios del sistema inmunológico.
11. Ilustra el microambiente de los nódulos linfoides secundarios.
12. Esquematizar el microambiente del MALT.
13. Clasificar los receptores que participan en la migración y alojamiento de las células del sistema inmunológico.

Actividades:

Para desarrollar estos objetivos deben cumplirse las siguientes actividades. Consulte su material bibliográfico y responda las siguientes interrogantes:

PROBLEMA 1

La proteína BTK (una tirosin kinasa de los linfocitos B), está involucrada en la ontogenia de los linfocitos B, mediando principalmente la transición de células pro-B a pre-B y en la activación de los linfocitos B maduros, participando fundamentalmente el reclutamiento y fosforilación de proteínas involucradas en las vías de señalización de estas células. Ciertas mutaciones en el gen que codifica para esta proteína conducen a fallas en su expresión originando un síndrome conocido como Agammglobulinemia ligada al cromosoma X o Síndrome de Bruton.

Preguntas:

- a) ¿Cual o cuales son los elementos del sistema inmunológico que se encuentran alterados en estos pacientes?
- b) Explique la ontogenia de los linfocitos B.
- c) Si se realiza post-mortem una biopsia de los nódulos linfáticos, ¿Que modificaciones en el microambiente esperarías encontrar?
- d) Uno de los productos finales de la activación de los linfocitos B es la secreción de anticuerpos (inmunoglobulinas). ¿Que niveles de inmunoglobulinas esperarías encontrar en el suero del paciente?

PROBLEMA 2

La hipoplasia tímica es un trastorno severo que conduce a el desarrollo de una inmunodeficiencia primaria conocida como síndrome de DiGeorge. Esta inmunodeficiencia congénita es debida al desarrollo defectuoso de los arcos branquiales tercero y cuarto, resultando afectadas las glándulas parotideas y el timo, evidenciado además defectos en el desarrollo de las células epiteliales y de

esta forma el desenlace final del síndrome de DiGeorge es la alteración del microambiente tímico.

- a) ¿Que es y como está constituido el microambiente tímico?
- b) Explique la ontogenia de los linfocitos T.
- c) Una vez que los linfocitos T finalizan su maduración en el timo, deben migrar hacia los órganos linfoides secundarios. Explique como se produce el proceso de migración y alojamiento y cual es el papel de las moléculas de adhesión celular en este proceso.
- d) Esquematice la estructura de los nódulos linfáticos.
- e) ¿Que modificaciones en la arquitectura de los nódulos linfáticos espera usted encontrar en un paciente con síndrome de DiGeorge.?

PROBLEMA 3

La falta de expresión de la molécula de histocompatibilidad de clase II, en la superficie de las células presentadoras de antígeno profesionales (células dendríticas, monocitos/macrófagos, linfocitos B) especialmente en las células dendríticas presentes en los órganos linfoides primarios y secundarios es debida mutaciones en los factores de transcripción responsables de activar la transcripción del gen que codifica para MHC-II (RFX5, CIITA). Este trastorno molecular conduce a un cuadro de inmunodeficiencia severa causado por alteración en el desarrollo de los linfocitos T.

Preguntas.

- a) Explique cual es el papel de la presentación de antígenos en el contexto de la molécula de histocompatibilidad de clase II y de clase I a nivel de los órganos linfoides primarios.
- b) Esquematice el proceso de ontogenia de linfocitos.
- c) Explique como se genera el proceso de selección positiva y negativa durante la ontogenia de los linfocitos y cual es el papel de las moléculas de histocompatibilidad en este proceso.

d) ¿Que consecuencia tiene la alteración de los mecanismos de selección positiva o negativa sobre la tolerancia a los tejidos propios.?

SEGUNDO MÓDULO

PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ANTIGENICA

OBJETIVOS:

Al finalizar este modulo, el estudiante estará en capacidad de:

1. Describir las características fundamentales que identifican un antígeno.
2. Mencionar las diferencias entre un antígeno (Ag) ó inmunogeno y un hapteno, explicar el fenómeno hapteno acarreador.
3. Explicar, mediante esquemas, la estructura de los antígenos.
4. Dar una definición de determinante antigénico.
5. Describir los elementos fundamentales de la inmunogenicidad y explicar las características que le confieren inmunogenicidad a una sustancia.
6. Dar una definición y ejemplos de superantígenos.
7. Explicar los efectos de los superantígenos sobre los linfocitos y sus implicaciones patológicas.
8. Explicar las características de las células presentadoras de antígenos (APC). Mencionar las mas importantes.
9. Enumerar los componentes y las funciones del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH).
10. Describir el mecanismo de procesamiento de los Ag y su presentación a los linfocitos T y B.

Actividades:

Para desarrollar estos objetivos deben cumplirse las siguientes actividades. Consulte su material bibliográfico y responda las siguientes interrogantes:

1. Cuando un microorganismo logra pasar las barreras naturales de protección del organismo (piel y mucosas intactas, elementos químicos de protección

etc), se puede inducir una respuesta por parte del sistema inmunológico, que intentará eliminarlos:

- a. ¿Son todos los microorganismos capaces de inducir esta respuesta?
- b. ¿Solo los agentes infecciosos pueden inducir esa respuesta?
- c. ¿Cuales son las características generales que poseen aquellas sustancias que son capaces de inducir una respuesta inmunológica?

2. El siguiente es un experimento clásico en inmunología:

- a. Un conejo es inoculado por medio de una inyección en la almohadilla plantar con una dosis determinada de albúmina de huevo (OVA) a la cual se le ha acoplado una sustancia conocida con el nombre de dinitrofenil (DNP), al cabo de 2 semanas se obtiene suero del animal y se observa que se han producido anticuerpos contra la OVA y contra el DNP. Si el mismo animal es inoculado de nuevo con la mezcla OVA-DNP, se observará una respuesta de mayor magnitud contra ambos componentes. Si, por último, el mismo animal es inoculado con una mezcla de Gammaglobulina de Bovino (BGG) y DNP se obtendrá una Respuesta Inmunológica (RI) de baja intensidad contra BGG y contra el DNP.

El DNP inoculado solo, no es capaz de inducir una respuesta detectable. La OVA y la BGG inoculadas individualmente son capaces de inducir respuestas detectables. Estos experimentos han permitido explicar el fenómeno hapteno-acarreador.

Discuta las siguientes interrogantes:

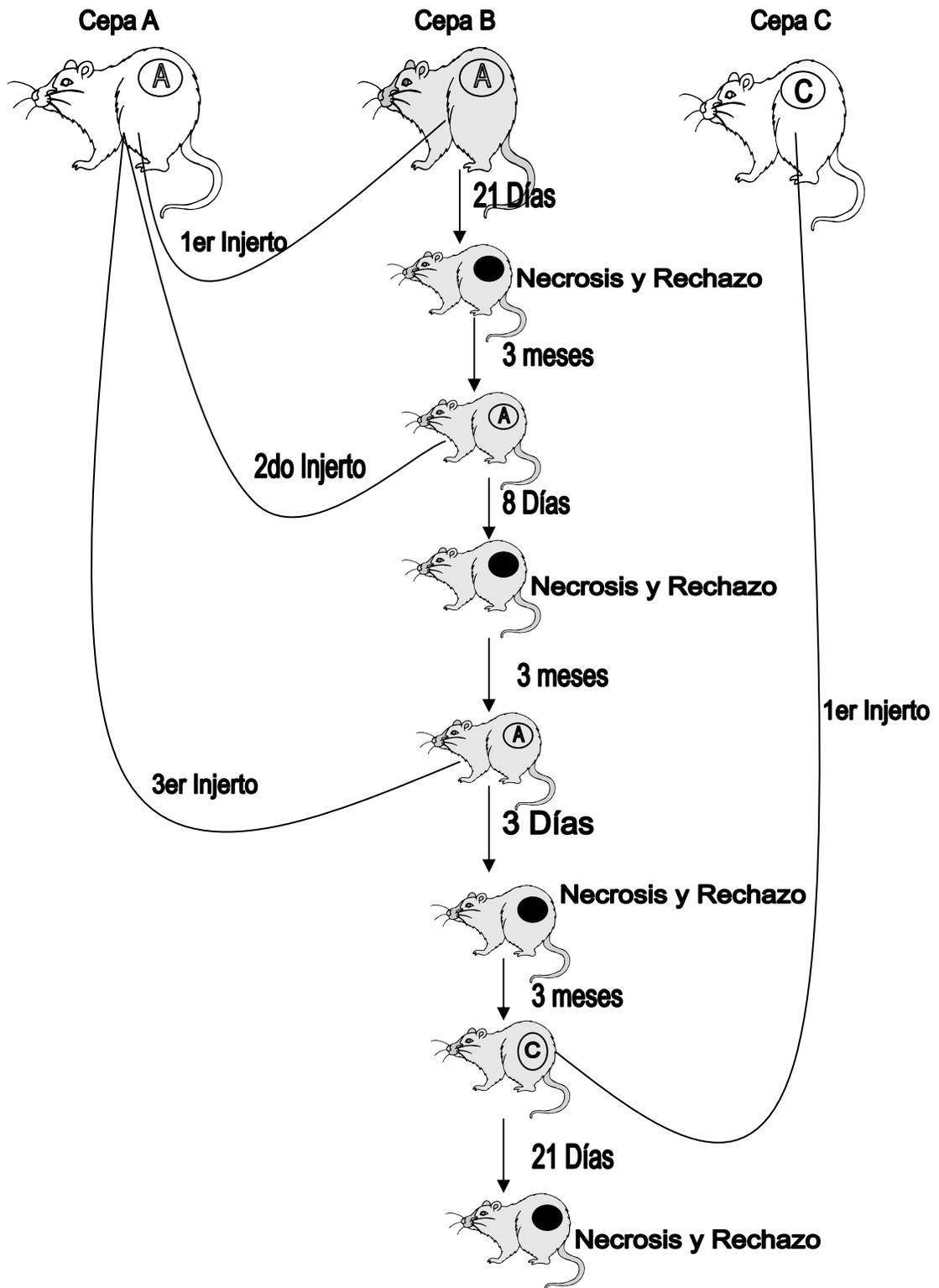
- a. ¿Que moléculas de las utilizadas en estos experimentos se comportan como haptenos y cuales como acarreadores.
- b. ¿Cuales son consideradas inmunogenos y cuales son haptenos ó antígenos incompletos, porque?
- c. ¿Que importancia tiene este fenómeno?

- d. ¿A que se debe el hecho de que algunas moléculas sean inmunogénicas?. ¿Que factores condicionan esta característica?
 - e. ¿Que son los determinantes antigénicos?
 - f. Haga un listado de los tipos de inmunogenos clasificados de acuerdo a su estructura y origen.
3. Un paciente adulto del sexo masculino es ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos con el diagnóstico de shock séptico caracterizado por: fiebre, hipotensión profunda, coagulación intravascular diseminada y falla de múltiples órganos, por lo cual falleció en pocas horas. Los hallazgos de la autopsia revelaron entre otras cosas: infección sistémica por ***Staphilococcus aureus*** y daño endotelial extenso. Se concluye que la patología y muerte del paciente se debió a la presencia de un ***Staphilococcus aureus*** productor de una toxina llamada: toxina estafilococcica 1 de síndrome de shock (TSST-1 por las siglas en ingles (toxic shock síndrome toxin 1)).

Responda las siguientes interrogantes:

- a. ¿Las alteraciones patológicas de este paciente se debieron a la acción de la toxina sobre los órganos blanco?
 - b. ¿Estuvo involucrado algún elemento de la Respuesta Inmunológica en el proceso?
 - c. ¿Como funcionó la toxina estafilococcica?
 - d. Mencione otras sustancias que actúen de manera similar a esta toxina en relación con el SI.
4. En una breve discusión comprueben que todos los integrantes del grupo conozcan los conceptos genéticos: cromosoma, telomero, centromero, genes, polimorfismo, locus, loci, alelo, haplotipo, mutaciones.
5. El descubrimiento del CMH se logró gracias a los experimentos de George Snell y colaboradores; en los experimentos mas sencillos utilizaron cepas

de ratones alogénicos (que expresan genes distintos en individuos de la misma especie), uno de estos experimentos se describe a continuación:



Analicen y discutan el experimento, para sacar conclusiones respecto a la relación entre el rechazo de injertos y la respuesta inmunológica.

- a. ¿A que elementos de la RI se puede atribuir el rechazo?
 - b. ¿Que moléculas gobiernan la función de las células que actúan en el rechazo?
 - c. ¿Que células expresan dichas células?
6. Cuando una proteína compleja se introduce en un organismo inmunológicamente competente, se produce una respuesta inmunológica, es decir el sistema inmunológico elabora una compleja serie de acciones a través de las cuales intenta eliminar la proteína extraña, todas estas acciones se inician cuando el Sistema Inmunológico detecta la proteína extraña:
- a. ¿Que células contactan por primera vez el Ag?
 - b. ¿Que características comunes tienen dichas células?
 - c. ¿Que proceso ocurre en la células una vez que contacta el Ag?
 - d. ¿Que ocurre después que el Ag ha sido procesado?

TERCER MÓDULO

MECANISMOS DE INMUNIDAD INNATA Y ADQUIRIDA: FISIOLÓGÍA DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA: ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS T, B, INTERLEUKINAS Y CITOTOXICIDAD. MECANISMOS QUE MODULAN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al finalizar este módulo, el estudiante debe estar en capacidad de:

1. Describir las fases de la respuesta inmunológica. Definir inmunidad innata e inmunidad adquirida o específica.
2. Describir las características de la respuesta inmunológica.
3. Mencionar y describir los diferentes mecanismos de inmunidad innata y su función como primera línea de defensa del organismo.
4. Mencionar y describir los diferentes mecanismos de inmunidad específica o adquirida y su papel dentro de la respuesta inmunológica.
5. Describir la ruta que sigue un antígeno una vez que ingresa al organismo y se estimulan los elementos efectores de la respuesta inmunológica.
6. Explicar el papel central de las células T cooperadoras en la coordinación de fenómenos que constituyen la respuesta inmunológica específica.
7. Describir los diferentes mecanismos moduladores de la respuesta inmunológica dependientes de los linfocitos T CD4+.
8. Describir el brazo efector de la respuesta inmunológica dependiente de la activación de los linfocitos T.
9. Describir el brazo efector de la respuesta inmunológica dependiente de la activación de los linfocitos B.
10. Definir interleukinas y quimocinas y su papel en la respuesta inmunológica.

11. Describir las inmunoglobulinas y su papel como elementos efectores de la respuesta inmunológica específica.
12. Describir los diferentes mecanismos de citotoxicidad tanto innatos como específicos y su papel en la respuesta inmunológica.
13. Describir los principales mecanismos que modulan la respuesta inmunológica y su papel en el delicado equilibrio de la homeostasis del sistema inmunológico.

Actividades:

Para desarrollar estos objetivos deben cumplirse las siguientes actividades. Consulte su material bibliográfico y responda las siguientes interrogantes:

PROBLEMA 1

Los mecanismos de inmunidad innata representan la primera línea de defensa contra los agentes infecciosos. La ausencia de algún elemento de este sistema e inclusive la mutación o ausencia de una proteína que afecte la función de un grupo específico de células puede ocasionar enfermedades severas con una susceptibilidad aumentada para gérmenes comunes:

- a. ¿Que elemento o elementos de la respuesta inmunológica innata pudieran estar alterados o deficientes en un paciente quien padece de infecciones severas recurrentes por *Staphylococcus aureus*?
- b. ¿Cual es la función de los mecanismos de inmunidad innata en el control de este tipo de infecciones?
- c. El examen microscópico de polimorfonucleares reclutados en este paciente mostró presencia de bacterias en el interior de las células con incapacidad para ser degradadas. Discuta con sus compañeros y explique el daño celular presente y las consecuencias que de este se derivan.

- d. ¿Que elementos de la respuesta inmunológica específica son los primeros en aparecer y en que orden durante el curso de esta infección.?
- e. ¿Cual es el papel de las inmunoglobulinas como elementos efectores de la respuesta inmunológica en el control de las infecciones bacterianas.?

PROBLEMA 2

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) produce un deterioro crónico y progresivo del sistema inmunológico que puede conducir a la muerte del paciente infectado.

- a. ¿Que elemento de la respuesta inmunológica específica es preferencialmente alterado por el virus?. Explique como la alteración de su función repercute en el resto de disfunciones inmunológicas presentes en el paciente infectado por el VIH.
- b. Durante la infección viral, estos pacientes tienen una susceptibilidad incrementada a infecciones virales y gérmenes intracelulares (Hepatitis, EBV, citomegalovirus, Herpes). Que elemento de la respuesta inmunológica innata y/o específica está alterado y cual es su repercusión en la inmunopatogenia de la enfermedad.
- c. ¿Que mediadores químicos o receptores de membrana favorecen la penetración del virus a las células efectoras.?
- d. Mencione los mediadores químicos liberados por los linfocitos T cooperadores y células accesorias y discuta cual es su participación en la evolución de la infección por el VIH.
- E. De que mecanismos podría valerse el organismo infectado por el VIH para controlar el deterioro rápido de los elementos de la respuesta inmunológica.

CLASE MAGISTRAL

CONTENIDO:

Responsable: Dra. Maritza Navas

INMUNIZACIONES

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Definir inmunización activa.
2. Mencionar las características de la inmunización activa.
3. Definir inmunización pasiva.
4. Mencionar las características de la inmunización pasiva.
5. Definir adyuvantes.
6. Describir la utilidad de los adyuvantes en el diseño y administración de vacunas.
7. Describir las rutas de administración de un antígeno y sus consecuencias en sobre el sistema inmunológico.
8. Describir los esquemas de vacunación recomendados por la OMS.
9. Dar ejemplos de técnicas modernas en inmunoterapia.

CUARTO MÓDULO

CONTENIDO:

MECANISMOS DE AMPLIFICACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA: FAGOCITOSIS, COMPLEMENTO. MECANISMOS DE DAÑO TISULAR MEDIADOS POR LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al finalizar este módulo el estudiante debe estar en capacidad de:

1. Describir los mecanismos de amplificación de la respuesta inmunológica: fagocitosis y activación del complemento.
2. Destacar el papel de la respuesta inflamatoria como fenómeno inicial en la respuesta inmunológica.
3. Clasificar los mecanismos de daño tisular dependientes de la respuesta inmunológica.
4. Describir la respuesta inflamatoria de los mecanismos de hipersensibilidad inmediata.
5. Destacar el papel de la IgE en los fenómenos de hipersensibilidad inmediata.
6. Ilustrar con ejemplos clínicos los fenómenos de hipersensibilidad inmediata
7. Describir la respuesta inflamatoria de los mecanismos dependientes de la presencia de anticuerpos citotóxicos.
8. Describir la respuesta inflamatoria de los mecanismos de hipersensibilidad desencadenados por complejos inmunológicos.
9. Describir los mecanismos mediadores de daño tisular en la vasculitis.
10. Describir la respuesta inflamatoria de los mecanismos de hipersensibilidad desencadenados por anticuerpos citotóxicos.
11. Describir los mecanismos mediadores de daño tisular en la anemia autoinmune.

12. Describir la respuesta inflamatoria desencadenada por mecanismos celulares de hipersensibilidad retardada.

Para desarrollar estos objetivos deben cumplirse las siguientes actividades. Consulte su material bibliográfico y responda las siguientes interrogantes:

PROBLEMA 1

El asma atópica es una enfermedad inflamatoria crónica del epitelio bronquial que conduce a edema y obstrucción de la luz bronquial, lo cual se evidencia clínicamente por dificultad respiratoria y/o tos de diferente intensidad. Desde el punto de vista genético se ha demostrado una susceptibilidad incrementada de estos pacientes ante los llamados desencadenantes de la respuesta inflamatoria, un fenómeno que clínicamente se ha definido como hiperreactividad bronquial.

Preguntas:

a- ¿Que elementos de la respuesta inmunológica son los responsables del daño tisular presente en el epitelio bronquial?

b- Los *Dermatophagoides sp* contienen en su estructura componentes proteicos responsables de activar el proceso inflamatorio: Describa esquemáticamente como estos antígenos son procesados y son capaces de modular la respuesta inmunológica hacia un patrón de respuesta inmunológica determinado.

c- Describa el proceso de sensibilización de los mastocitos antígeno específico, y las consecuencias bioquímicas y farmacológicas de la re-exposición al mismo antígeno.

d- Defina la fagocitosis y cual es su participación en la respuesta inflamatoria del asma atópica

e- ¿Que elementos de la cascada del complemento participan en el mecanismo inflamatorio tisular durante el asma atópica?

f- ¿Cuál es el papel de las interleukinas y otros mediadores químicos en la inmunopatogenia del asma?

PROBLEMA 2:

La formación de complejos inmunológicos es un proceso que ocurre de manera fisiológica, sin embargo el organismo tiene mecanismos capaces de eliminarlos y de esta manera prevenir su depósito en la microvasculatura con la subsiguiente activación de la respuesta inflamatoria.

Preguntas:

- a. Describa los mecanismos involucrados en la depuración de los complejos inmunológicos circulantes.
- b. ¿Cuál es el mecanismo de daño tisular que se produce en las enfermedades que cursan con depósito de complejos inmunológicos circulantes?
- c. ¿Cuál es la consecuencia inmediata del depósito de complejos inmunológicos en los tejidos?
- d. Mencione ejemplos de enfermedades secundarias al depósito de complejos inmunológicos en los tejidos.
- e. Mencione ejemplos de células que poseen receptores para la porción Fc de las inmunoglobulinas y para el C3b del complemento y cual es su participación en la inmunopatogenia de la enfermedad.

QUINTO MÓDULO

CONTENIDO:

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS: EVALUACIÓN DE UN PACIENTE CON ID.
INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS: INMUNOPATOGENIA DEL
SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA, DIAGNÓSTICO Y
SEGUIMIENTO.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al finalizar este módulo el estudiante debe estar en capacidad de:

1. Clasificar las inmunodeficiencias según su origen.
2. Clasificar las inmunodeficiencias primarias.
3. Clasificar las inmunodeficiencias secundarias.
4. Diferenciar entre una inmunodeficiencia primaria y secundaria.
5. Enumerar las inmunodeficiencias primarias generadas por alteración de los linfocitos B.
6. Describir las características clínicas e inmunopatigénicas de una inmunodeficiencia causada por alteración de linfocitos B.
7. Enumerar las inmunodeficiencias primarias generadas por alteración de los linfocitos T.
8. Describir las características clínicas e inmunopatigénicas de una inmunodeficiencia causada por alteración de linfocitos T.
9. Enumerar las inmunodeficiencias primarias generadas por alteración de las células fagocíticas.
10. Describir las características clínicas e inmunopatigénicas de una inmunodeficiencia causada por alteración de las células fagocíticas.
11. Enumerar las inmunodeficiencias primarias generadas por alteración de los componentes del complemento.

12. Describir las características clínicas e inmunopatogénicas de una inmunodeficiencia causada por alteración de los componentes del complemento.
13. Mencionar las características del virus de la inmunodeficiencia humana.
14. Esquematizar el ciclo de replicación del virus de la inmunodeficiencia humana.
15. Describir como el virus interactúa con los elementos de la respuesta inmunológica y sus implicaciones en el deterioro del sistema inmunológico.
16. Describir los elementos de los que se vale el sistema inmunológico para enfrentar el ataque del virus de la inmunodeficiencia humana.
17. Detallar los mecanismos de evasión de la respuesta inmunológica generados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Para desarrollar estos objetivos deben cumplirse las siguientes actividades. Consulte su material bibliográfico y responda las siguientes interrogantes:

PROBLEMA 1

La Enfermedad Granulomatosa Crónica (CGD) es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por una incapacidad de los leucocitos fagocíticos para producir anión superóxido, debido a mutaciones en cualquiera de los genes que codifican para sus principales componentes proteicos, conocidos como gp91^{phox} (phox: oxidasa FAGOCÍTICA), p21^{phox}, p47^{phox} y p67^{phox}, los dos primeros conforman el componente de membrana y los dos restantes el componente citosólico.

PREGUNTAS

- a) ¿En general cuando sospecharía usted que un paciente cursa con un cuadro de inmunodeficiencia.?
- b) ¿Como exploraría la respuesta inmunológica en un individuo en quién se sospecha este cuadro de inmunodeficiencia?. Diseñe un esquema que

permita la evaluación racional y organizada de un paciente con ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA.

- c) ¿Cuales células son capaces de producir superóxido?. Esquematice el proceso mediante el cual se activa la producción de superóxido, una vez que un leucocito fagocítico interactúa con el *Staphylococcus aureus*.
- d) El superóxido y sus derivados son agentes con potente actividad bactericida: realice un listado de gérmenes susceptible a ser destruidos por estos metabolitos.

PROBLEMA 2

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), conduce a un deterioro progresivo de la respuesta inmunológica, producto de la destrucción continua de ciertas subpoblaciones de linfocitos que expresan el receptor CD4 en su superficie, además de otra proteína conocido como co-receptor.

PREGUNTAS:

- A) La principal forma de transmisión del VIH es a través del contacto con las mucosas: esquematice el contacto del virus con las células de las mucosas y como posteriormente se pone en contacto con los elementos de la respuesta inmunológica.
- b) Una vez que el VIH se pone en contacto con los elementos de la respuesta inmunológica inicia su ciclo de replicación: describa mediante un esquema, como el virus consigue a su célula blanco, como penetra dentro de la célula y como se integra en su genoma.
- C) ¿Que son los receptores de quemokinas y que importancia tienen en la progresión rápida o lenta hacia la fase de SIDA.?
- D) ¿Que elementos de la respuesta inmunológica son los principales responsables de montar una respuesta efectora efectiva contra el VIH y como se activa dicha respuesta.?

- E) ¿Cuales son las herramientas de las que se vale el VIH para evadir la respuesta efectora generada por el sistema inmunológico y como esto conduce al incremento de la susceptibilidad para sufrir infecciones por gérmenes oportunistas?
- f) ¿Como exploraría la respuesta inmunológica en un individuo en quién se sospecha este cuadro de inmunodeficiencia?. Diseñe un esquema que permita la evaluación y seguimiento racional y organizada de un paciente con SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.

SEXTO MÓDULO

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

CONTENIDO:

AUTOINMUNIDAD Y TOLERANCIA: INMUNOPATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES: LUPUS

Al finalizar este módulo los estudiantes estarán en capacidad de:

- 1.- Dar una definición de autoinmunidad o autoalergia, fenómenos autoalérgicos y enfermedades autoalérgicas.
- 2.- Mencionar al menos tres de las enfermedades autoalérgicas mas comunes.
- 3.- Establecer las diferencias que existen entre Tolerancia central y periférica.
- 4.- Describir los mecanismos que utiliza el Sistema Inmunológico para mantener la tolerancia.
- 5.- Describir al menos dos mecanismos inmunopatogénicos en autoalergia.
- 6.- Explicar los mecanismos inmunopatogenicos que contribuyen al daño tisular en el Lupus Eritematoso Sistémico y la Encefalomiелitis Autoalérgica Experimental.
- 7.- Mencionar las pruebas de laboratorio mas comunes que permiten identificar las alteraciones típicas de las enfermedades autolaérgicas.

Actividades:

Para desarrollar estos objetivos deben cumplirse las siguientes actividades. Consulte su material bibliográfico y responda las siguientes interrogantes:

- 1.- La capacidad de diferenciar “lo propio” de “lo extraño” por parte de las células del Sistema Inmunológico es la característica fundamental de este sistema orgánico, en algunas oportunidades esta función está alterada e inevitablemente se produce daño tisular.
 - a) ¿Cuáles son los elementos de la respuesta inmunológica responsables del reconocimiento de los tejidos propios?.

- b) ¿Cuál es la consecuencia mas importante de la falla en el reconocimiento de lo propio?.
- c) Elabore una definición de autoinmunidad o autoalergia.
 - a. Establezca las diferencias entre tolerancia central y periférica.
 - b. Explique los conceptos de autoalergia, fenómeno autoalérgico, mencione tres enfermedades autoinmunes o autoalérgicas

2.- Lea detenidamente la historia de la paciente LB y discuta con su grupo lo siguiente:

- a) ¿Qué órganos y sistemas están afectados?
- b) ¿Qué elementos del sistema inmunológico podrían estar involucrados en la producción de los signos y síntomas?.
- c) ¿Cómo se podrían identificar estos elementos o medir su función?.

3.- La encefalomiелitis autoalérgica experimental es un modelo “in vivo” de enfermedad autoinmune. Esta enfermedad se logra inducir en ratones y cobayos, después de inmunizarlos con la llamada proteína básica de mielina (un componente estructural del SNC), unida a un adyuvante. En los animales así inmunizados se observa, después de 15 a 45 días, una infiltración celular alrededor de los vasos sanguíneos del SNC, caracterizada por la presencia de linfocitos y macrófagos, además de una notoria desmielinización del cerebro y la médula espinal. Estos hallazgos son similares a los que se encuentran en una enfermedad del humano conocida con el nombre de Esclerosis Múltiple.

- a) ¿Considera posible la existencia de un proceso inflamatorio en el área de los infiltrados perivasculares?, ¿por qué?.

- b) Cuáles son las células mas importantes en esta patología?.
- d) Con ayuda de su bibliografía proponga una hipótesis para explicar los mecanismos que se desarrollan en el transcurso de este proceso experimental.

Historia Clínica:

A la consulta del IDIC-ULA acudió la paciente LB de 19 años de edad, del sexo femenino debido a que desde hacia unos 10 meses presentaba manifestaciones clínicas caracterizadas por dolor, edema, aumento de volumen e impotencia funcional (limitación notoria de las funciones) en las articulaciones interfalángicas de ambas manos y pies, articulación de ambas rodillas y de la cintura pélvica y escapular. Estos síntomas se acompañaban de fiebre, cuantificada en el hogar como mayor de 38°C, intermitente, de predominio vespertino. Desde hacia unos 8 días presentaba además cefalea importante, de origen occipital e irradiada a la región cervical.

Cuando fue examinada se encontraron signos evidentes de inflamación articular en la articulaciones menores y presencia de cantidades anormales de líquido articular en ambas rodillas, además de dolor importante a la palpación de las articulaciones de la cintura pélvica y escapular. Se observó además la presencia de una ulcera de escasa profundidad y de 0,5 cms diámetro en la región del paladar blando. Finalmente se describió la presencia de petequias en el dorso de ambos pies.

Con estos datos clínicos se establece un diagnóstico preliminar de: autoalergia, posible LES y se ordenan exámenes de laboratorio cuyos resultados se describen a continuación:

TABLA 1

Exámenes de laboratorio de LB 19 años

HEMATOLOGIA:

Hb 10 g%

Hto 31

GB 3800/m³

Neutrofilos 48%

Linfo 20%

Eosin 1%

Plaquetas 60000m³

INMUNOLOGIA:

AAN Positivo Patrón Homogéneo 1:960

AntiDNA “

Vía Clásica de complemento 52Uh/ml VN: 150-250 Uh/ml

Vía alterna de complemento 18Uh/mlVN: 25-40Uh/ml

Proteína C reactiva 30mg/%VN: <25mg%

VDRL Positivo

FTA-ABS Negativo

Biopsia Piel: Depositos lineares de complejos inmunológicos en unión Dermoepidérmica.

La Anamnesis, el examen físico y los resultados de laboratorio permite establecer el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

CLASE MAGISTRAL

CONTENIDO:

Responsables: Dra. Haideé Urdaneta

Lic. Lériða Borges

MÉTODOS PARA EVALUAR LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Mencionar los métodos utilizados para evaluar la respuesta inmunológica humoral.
2. Mencionar los métodos utilizados en el laboratorio de inmunología para evaluar la respuesta célula.
3. Definir el ensayo inmunoenzimático (ELISA).
4. Mencionar las utilidades del ensayo inmunoenzimático (ELISA).
5. Definir la inmunofluorescencia.
6. Mencionar las utilidades de la inmunofluorescencia.
7. Describir el fundamento de la citometría de flujo.
8. Mencionar las utilidades de la citometría de flujo como herramienta diagnóstica y de investigación.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Roitt I, Brostoff J, Male D. Inmunología. Mosby, London, 1999.
2. Abbas A. Inmunología celular y molecular. Interamericana, McGraw-Hill. 1999
3. Parslow TG. Inmunología básica y clínica. Manual Moderno, México D.F. 1996.
4. JAMA. 1997 Dec 10;278(22)