



**ESCUELA DE AYUDANTES DE INMUNO.**

# TUTORÍAS CORRESPONDIENTES A LOS SEMINARIOS 1 A 7

## TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 1

### 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 TLRs endosomales 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 RRPs 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, 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 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 mediar por sí solas la destrucción del patógeno.
- e) Las proteínas de fase aguda pueden mediar un efecto protector sobre los tejidos del individuo.
- f) La capacidad microbicida del macrófago se mostrará comprometida si el paciente en cuestión sufre de enfermedad granulomatosa crónica.
- g) Los macrófagos activados producen diferentes familias de quimioattractantes.
- h) La producción de IL-23 por parte de los macrófagos promueve neutrofilia e incremento de la temperatura corporal.
- i) La producción de IL-8 por parte del macrófago promueve neutrofilia.
- j) Los monocitos acceden al tejido infectado extravasándose a través de un endotelio plano.

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

- a) La generación de una respuesta inflamatoria inducida por activación del sistema complemento es mediada fundamentalmente 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 naive humanos expresan TLR.
- j) Los receptores RIG-1 pueden participar en la estructura de los inflamosomas.

#### **7. En relación a los queratinocitos y/o a la piel:**

- a) Son células pertenecientes a la inmunidad innata.
- b) Expresan E-cadherina.
- c) Expresan RRP.
- d) Pueden ser activados por 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 1:2 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.

**8. 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.

c) El epitelio intestinal presenta una alta tasa de recambio, renovándose prácticamente por completo en un plazo menor a una semana.

d) Las mucinas expresan una actividad enzimática que les permite degradar componentes microbianos.

e) El 1% de los linfocitos totales de nuestro organismo se encuentra asociado a células epiteliales.

## TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 2

### 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. El CD16 (RFc $\gamma$ III) es, entre los receptores estimulatorios, uno de los más potentes.
- 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>dim</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 se incrementa al inducirse la activación del endotelio.
- 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) La secreción de quimiocinas se produce en respuesta a procesos infecciosos.
- b) No solo median un efecto quimiotáctico, también incrementan la afinidad de las integrinas por sus ligandos.
- c) Las quimiocinas presentan alta carga negativa, lo que les permite interactuar con proteoglicanos expresados en la cara luminal del endotelio.
- d) Entre las quimiocinas, 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 epítopos 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 (RFcγ).
- 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. La CCDA es un mecanismo operativo contra células opsonizadas por anticuerpos.
- b) La fagocitosis de bacterias no opsonizadas por neutrófilos y macrófagos.
- c) La extravasación de monocitos al sitio de infección a las 2-3 hs posteriores al inicio del proceso infeccioso.
- d) La activación de la vía clásica del complemento en el foco infeccioso en las primeras 24 hs de iniciado el proceso infeccioso.
- e) La activación de la vía alterna del complemento para el caso de bacterias que presentan en su superficie un bajo tenor de ácido siálico.
- f) La percepción por parte del macrófago de señales capaces de inducir su diferenciación en un perfil alternativo.
- g) 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 propio foco infeccioso.

# TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 3

## 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 unir un único péptido.
- e) Las moléculas de clase I clásicas están integradas por 4 cadenas.
- f) Se entiende por polimorfismo la capacidad de un individuo de expresar múltiples alelos para cada uno de sus genes clásicos del CMH.
- g) La cadena beta 2 microglobulina no es polimórfica.
- h) El surco que alberga el péptido antigénico involucra dominios que pertenecen solo a la cadena alfa.
- i) 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 célula 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 reconocidos 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.

#### **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 estimulatorio 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 será erradicada.

h) Las células dendríticas convencionales 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 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 componentes 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.

**11. ¿Qué entiende por haplotipo?**

## TUTORÍA CORRESPONDIENTE AL SEMINARIO 4

### 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 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; los hepatocitos podrán 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 para 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) Las células T CD8 naive requieren de un mayor tenor de coestimulación sobre las células dendríticas respecto del requerido por las células T CD4 naive.
- d) Las células T CD8 naive expresan CCR7, L-selectina, LFA-1 y CD3.
- e) Las dos funciones más relevantes de las células T CD8 son: mediación de una respuesta citotóxica y producción de interferón- $\gamma$ .
- 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) Las diferencias en el haplotipo entre 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
- c- ¿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
- d- ¿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

### 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 siempre 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.
- k) Un hapteno carece de inmunogenicidad pese a ser reconocido por el BCR.
- l) Los haptenos adquieren inmunogenicidad luego de su procesamiento.
- ll) Al acoplarse a proteínas propias los haptenos adquieren inmunogenicidad.

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

- a) El cambio de isotipo puede ocurrir 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 puede conducir a la formación de centros germinales.
- f) No se observará la formación de centros germinales en pacientes carentes de moléculas del CMH de clase I.
- g) No se observará la formación de centros germinales en pacientes carentes de moléculas del CMH de clase II.
- h) La colaboración establecida entre las células TFH y los linfocitos B2 conduce a la generación de plasmocitos de vida media larga, pero no de vida media corta.
- i) Puede haber formación de centros germinales en el bazo.
- 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 naive 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 B2M.
- 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.

**9. 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 suele ser 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.

**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.

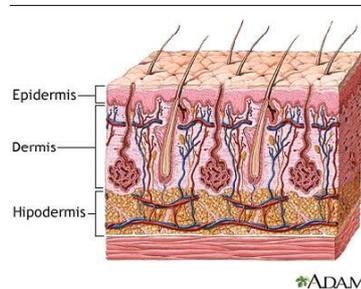


El contagio se produce mediante el contacto con lesiones de un paciente infectado y causa habitualmente un cuadro agudo y autolimitado denominado herpes labial o genital. Con menor frecuencia, principalmente en pacientes inmunosuprimidos, el herpes simple puede producir infecciones sistémicas de mayor 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 la 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 LTCD8+? ¿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

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

### 3. 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.

### 4. 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.

**5. 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.

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

- a) Perforinas.
- b) Granzimas.
- c) 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.

**7. 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 con pérdida de función en los genes FOXP3, CTLA-4, PD-1, IL-2, 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

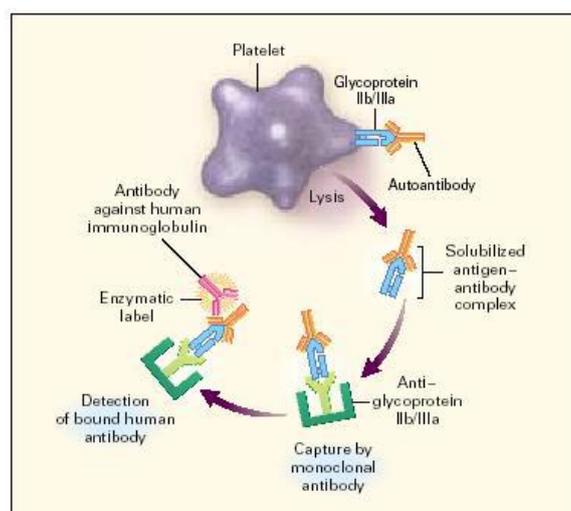
intermitente y anorexia. Al momento de la consulta, el laboratorio mostró aumento en los niveles de proteínas de fase aguda. Los estudios radiográficos mostraron masiva destrucción del hueso a nivel del codo. La biopsia del tejido sinovial local mostró numerosos granulomas compuestos por células epiteloideas y células gigantes. El cultivo del tejido sinovial permitió el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis*. La paciente fue tratada con los antibióticos correspondientes y el tratamiento con Etanercept fue discontinuado.

- 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 isotipoIgG anti-plaqueta, 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

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

- a) La proteína C1q es monovalente.
- b) El factor H inhibe el clivaje de C3b.
- c) Los neutrófilos y mastocitos expresan receptores para C5a.
- d) C4b integra la convertasa de C3 de la vía alterna.

### 2. En relación a las células NK:

- a) La actividad citotóxica mediada por las células NK a través del sistema FasL/Fas involucra la activación de caspasas en la célula blanco.
- b) CD16 es un receptor para componentes activados del sistema del complemento y media una acción estimuladora sobre las células NK.
- c) El receptor NKG2D pertenece a la familia lectina tipo C, reconoce MICA y MICB y media una señal inhibitoria sobre la célula NK.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

### 3. En relación a los macrófagos:

- a) Aquellos activados en un perfil clásico o inflamatorio producen las citocinas IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-12 e IL-23.
- b) Aquellos activados en un perfil alternativo producen IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$ .
- c) Actúan como células presentadoras profesionales en los órganos linfáticos secundarios, pero no en los tejidos periféricos inflamados.
- d) Expresan receptores para IL-12, pero no para interferón- $\gamma$ .

### 4. En relación a los neutrófilos:

- a) Los neutrófilos de la circulación no expresan L-selectina.
- b) La activación del neutrófilo por IL-8 induce la expresión de E-selectina en su superficie.
- c) El rolling de los neutrófilos involucra la participación de integrinas.
- d) Presentan proteosomas en su citosol.

### 5. En relación a las células dendríticas plasmacitoides:

- a) Expresan CCR7.
- b) Presentan un repertorio de receptores Toll similar al expresado por las células dendríticas convencionales inmaduras.
- c) Ingresan a los ganglios linfáticos por vía aferente linfática.
- d) Destruyen células infectadas por virus a través del sistema FasL-Fas.

### 6. En relación al sistema complemento:

- a) En ausencia de procesos infecciosos, sus componentes se localizan en el compartimento vascular, pero no en el compartimento extravascular.
- b) El complejo de ataque a la membrana cumple un papel relevante como mecanismo de defensa frente a las infecciones virales.
- c) La activación de la vía alternativa del complemento conduce a la activación de la vía clásica.
- d) 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.

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

- a) La neutrofilia es consecuencia de la producción de IL-8 en el foco infeccioso.
- b) Las proteínas de fase aguda son secretadas por el hepatocito en respuesta a su estimulación por citocinas inflamatorias producidas por el macrófago.
- c) La neutrofilia se acompaña de un incremento en el pool marginal de neutrófilos.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

### 8. En relación a los interferones de tipo I:

- a) Inducen, en células infectadas por virus pero no en células no infectadas, la expresión de más de un centenar de genes que codifican para proteínas con capacidad anti-viral.
- b) 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.
- c) Juegan un papel importante en la protección contra infecciones virales, tumores e infecciones por bacterias capsuladas.
- d) En respuesta a una infección viral, un hepatocito podrá producir interferones de tipo I luego de reconocer a los ácidos nucleicos virales a través de sensores de la familia RIG.

**9. En relación a las quimiocinas:**

- a) Las quimiocinas CCL19 y CCL21 son producidas en los ganglios linfáticos en respuesta al desarrollo de procesos infecciosos de etiología viral o bacteriana.
- b) El reconocimiento de las quimiocinas CCL19 y CCL21, por las células T naive, incrementa la afinidad de la integrina LFA-1 por las moléculas ICAM-1 e ICAM-2.
- c) Merced a su fuerte carga negativa, la IL-8 interactúa con la superficie luminal del endotelio.
- d) Las quimiocinas CCL19 y CCL21 median un efecto quimiotáctico sobre los neutrófilos.

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

- a) La activación de la vía alterna del complemento para el caso de bacterias que presenten en su superficie un alto tenor de ácido siálico.
- b) 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.
- c) La activación de células T naive en el foco infeccioso.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**11. En relación a las moléculas del CMH de clase I clásicas:**

- a) La biosíntesis y ensamblado de las moléculas del CMH de clase I ocurre en el retículo endoplásmico rugoso.
- b) Tanto los hepatocitos como los macrófagos pueden expresar hasta 12 moléculas diferentes correspondientes a moléculas clásicas del CMH de clase I.
- c) Se entiende por polimorfismo la capacidad de un individuo de expresar muchos alelos para cada uno de sus genes clásicos del CMH.
- d) La enorme variabilidad que muestran las moléculas del CMH de clase I se genera durante la ontogenia.

**12. En relación a las moléculas del CMH de clase II:**

- a) Las moléculas del CMH de clase II unen el péptido antigénico en el retículo endoplásmico.
- b) En la población pueden existir millones de haplotipos diferentes.
- c) Un linfocito B puede expresar hasta 6 moléculas de clase II diferentes.
- d) Expresan una mayor codominancia, respecto de las moléculas del CMH de clase I.

**13. En relación al procesamiento antigénico por vía endógena o biosintética:**

- a) Requiere que los transportadores TAP-1/TAP-2 transloquen el antígeno no procesado al interior del retículo endoplásmico.
- b) En el retículo endoplásmico el surco de la molécula de clase I se encuentra ocupado por la cadena invariante.
- c) Un paciente deficiente en moléculas TAP mostrará en sus células una menor expresión de moléculas del CMH de clase I.
- d) La maduración de las células dendríticas convencionales incrementa la presencia de proteosomas en el citosol.

**14. 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 es la única vía que permitirá la activación de células T CD8+ naive en la respuesta inmune anti-tumoral.
- d) La molécula HLA-DM degrada la cadena invariante.

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

- a) Un epítopo conformacional es destruido en el transcurso del procesamiento antigénico.
- b) Epítopos lineales pueden ser reconocidos por linfocitos T, pero no por linfocitos B.
- c) Un linfocito T puede presentarle péptidos antigénicos al linfocito B2.
- d) Un hapteno carece de inmunogenicidad, ya que no es reconocido por el BCR.

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

- a) 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.
- b) Los receptores KIR reconocen moléculas no clásicas del CMH de clase I, pero no reconocen moléculas clásicas del CMH de clase I.
- c) Los anticuerpos pertenecen a la superfamilia de las integrinas.
- d) La macropinocitosis es mediada por todas las CPA profesionales.

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

- a) Inhibe la diferenciación de las células T CD4+ en un perfil Th17.
- b) Promueve la expansión clonal de las células Th1.
- c) Activa a las células NK y a los mastocitos.
- d) Estimula la quimiotaxis de las células dendríticas convencionales inmaduras.

**18. 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-13 y TSLP.
- b) Las células Th2 median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos inducida por anticuerpos IgE.
- c) Un individuo carente de moléculas del CMH de clase I verá comprometida su capacidad de desarrollar respuestas Th2.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**19. En relación al perfil Th17:**

- a) Las células T CD4+ pueden diferenciarse en un perfil Th17 aún antes de reconocer el antígeno.
- b) La IL-17A promueve la infiltración del tejido infectado por neutrófilos y activa a las células epiteliales.
- c) Al arribar a la mucosa infectada, las células Th17 no deben reconocer el antígeno nuevamente a fin de producir las citocinas IL-17A e IL-22.
- d) Luego de diferenciarse en un perfil Th17, las células T CD4 arriban a la mucosa inflamada por vía aferente linfática.

**20. 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) El factor de transcr. AIRE permite la expresión de proteínas propias a tejidos extratímicos en el epitelio tímico cortical.
- c) No existe exclusión alélica para la cadena  $\beta$  del TCR.
- d) Las células dendríticas convencionales participan, como CPA, en el proceso de selección positiva.

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

- a) La molécula CD4 interactúa con el TCR en el transcurso de la presentación antigénica al linfocito T naive.
- b) 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.
- c) La quimiocina CXCL13 promueve el ingreso de las células dendríticas convencionales al folículo primario.
- d) Los conductos reticulares fibroblásticos dirigen la migración de las células T y células B2, en el área paracortical de los ganglios linfáticos.

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

- a) Las células T CD8 naive expresan L-selectina, LFA-1, CD3 y CXCR5.
- b) Las células T CD8+ activadas pueden presentar péptidos antigénicos a las células T CD4+ efectoras.
- c) 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.
- d) Las células T CD8+ activadas pueden mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

**23. En relación a las moléculas CD1:**

- a) Expresan un alto polimorfismo.
- b) Presentan lípidos a los linfocitos T  $\gamma\delta$  y linfocitos T  $\alpha\beta$ .
- c) No presentan surco en su estructura a fin de albergar a sus ligandos.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

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

- a) La célula B2 puede presentar péptidos antigénicos a los linfocitos TFH a través de moléculas del CMH de clases I o II.
- b) Un linfocito B2 que percibe la señal 1 de activación, pero no percibe la señal 2, morirá por apoptosis.
- c) La diferenciación de las células T en TFH se acompaña de una disminución en la expresión del receptor CXCR5.
- d) Las células dendríticas convencionales presentan el antígeno a las células TFH en el folículo primario.

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

- a) La activación de células B1 puede conducir a la formación de centros germinales.
- b) Requiere, en forma absoluta, de la colaboración entre las células TFH y los linfocitos B2.
- c) No se observará la formación de centros germinales en pacientes carentes de moléculas del CMH de clase I.
- d) 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.

**26. En relación a la citocina IL-1:**

- a) Es producida por las células TH1.
- b) Promueve la diferenciación de las células T CD4+ en un perfil TH17.
- c) Disminuye la permeabilidad de la barrera epitelial.
- d) Es degradada por caspasa 1.

**27. En relación al factor de transcripción FOXP3:**

- a) No es expresado por células T regulatorias inducibles.
- b) Es expresado por la totalidad de las células T regulatorias naturales.
- c) Es expresado por el epitelio tímico.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

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

- a) Producen IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$ .
- b) Inducen la expresión de las moléculas CD80 y CD86 en las células dendríticas convencionales.
- c) Expresan constitutivamente el receptor de alta afinidad para la IL-2.
- d) Inhiben el reconocimiento antigénico por células B2.

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

- a) El C1 inhibidor inhibe el reconocimiento del fragmento Fc de los anticuerpos IgG por C1q.
- b) El factor I cliva (degrada) a la molécula C3.
- c) El receptor de complemento de tipo 1 (CR1) inhibe la formación de la convertasa de C3 de la vía clásica.
- d) El factor DAF se une a C5b e inhibe la formación del complejo de ataque a la membrana.

**30. En relación a la ontogenia de las células B2:**

- a) El dominio variable de las cadenas livianas de los Acs está codificado por 3 fragmentos génicos denominados V, D y J.
- b) Los linfocitos B transicionales expresan un receptor antigénico integrado por la cadena  $\mu$  rearreglada, asociada a una cadena liviana sustituta.
- c) Los fragmentos génicos V, D y J se unen de modo impreciso en el proceso de recombinación, contribuyendo esta imprecisión a la generación de diversidad en el repertorio B.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**31. Los linfocitos B2 naive y las células T naive presentan como característica común:**

- a) La expresión de CD86.
- b) Una baja o nula expresión de las enzimas RAG-1 y RAG-2.
- c) Su capacidad de presentar péptidos antigénicos a linfocitos T CD4+ efectores.
- d) La expresión de moléculas del CMH de clase II.

**32. En relación a las citoquinas IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  producidas por el macrófago activado:**

- a) Inducen la producción de la proteína C reactiva por los macrófagos.
- b) Inducen la producción de la lectina que une manosa (MBL) por los hepatocitos.
- c) Inducen linfocitosis.
- d) Incrementan la expresión de L-selectina en el endotelio.

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

- a) CR1.
- b) IL-4.
- c) NADPH oxidasa.
- d) CXCL12.

**34. El sistema CD40-CD40L participa en:**

- a) La interacción que establece la célula TH1 con el macrófago infectado en tejidos periféricos.
- b) La interacción establecida entre una célula T CD8+ citotóxica y una célula epitelial infectada por un virus, que conducirá a la destrucción de esta última.
- c) En la selección positiva durante la ontogenia T.
- d) En las interacciones que establece el plasmoblasto con las células estromales mesenquimales en la médula ósea.

**35. 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.

**36. En relación a los macrófagos activados en un perfil alternativo o M2:**

- a) Promueven la diferenciación de las células T CD4+ en células T regulatorias naturales.
- b) Expresan FOXP3.
- c) Producen IL-4.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**37. ¿Cuál de los siguientes elementos NO participa en la inducción de una respuesta inmune protectora frente a la bacteria *Staphylococcus aureus*, bacteria extracelular que frecuentemente es causa de infecciones de piel:**

- a) Sistema del complemento.
- b) IL-21.
- c) CXCL13.
- d) IL-12.

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

- a) En el transcurso de su ontogenia no expresan la recombinasas RAG1/RAG2.
- b) Su ontogenia transcurre, fundamentalmente, en el hígado fetal.
- c) Producen anticuerpos con una cinética similar, respecto de las células B2.
- d) No expresan el correceptor B.

**39. En relación a los anticuerpos que integran el receptor B (BCR):**

- a) La secuencia aminoacídica del dominio CH3 se genera por recombinación de diferentes fragmentos génicos.
- b) Los plasmocitos expresan un alto número de receptores B (BCR) en su superficie.
- c) Una célula B puede expresar Acs pertenecientes a diferentes isotipos en forma simultánea sobre su superficie.
- d) Las porciones citosólicas de las inmunoglobulinas que integran el BCR transducen señales de activación al interior del linfocito B que generan la señal 1 de activación.

**40. ¿Cuál de las siguientes citocinas juega un papel relevante en la inducción de una respuesta inmune protectora frente a bacterias extracelulares productoras de exotoxinas?**

- a) IL-12.
- b) CXCL12.
- c) TSLP.
- d) Interferones de tipo I.

**41. En relación a los anticuerpos IgG:**

- a) Presentan una vida media mayor, en relación al resto de los isotipos de anticuerpos, debido a su capacidad de interactuar con el receptor neonatal para IgG.
- b) Pueden integrar el BCR de los linfocitos B2 naive.
- c) Presentan una vida media aproximada de 6 a 9 meses.
- d) No reconocen epitopes propios a hidratos de carbonos.

**42. En relación a la IgA secretoria:**

- a) Es producida, mayormente, por plasmocitos presentes en la luz intestinal.
- b) Suele presentar bajos niveles de afinidad hacia los Ag que reconoce, comparables con aquellos expresados por la IgM.
- c) Su péptido J es sintetizado por el enterocito.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**43. En relación a la IgE:**

- a) Su unión al FcεRI en el mastocito, induce su degranulación.
- b) Su producción es promovida por la IL-5.
- c) Media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) a través de su interacción con el FcεRII, expresado por los eosinófilos.
- d) En las infecciones por parásitos helmintos suele actuar como anticuerpo neutralizante.

**44. En relación al centro germinal:**

- a) Representa la estructura donde la célula B2 naive reconocerá el antígeno.
- b) Su formación requerirá de la participación de la siguientes moléculas: CD40, CXCR5 y CXCL13.
- c) Se formarán en los ganglios linfáticos pero no en el bazo.
- d) Las opciones a, b y c son incorrectas.

**45. En relación a la citocina TNF-α:**

- a) Incrementa la expresión de selectinas en la cara luminal del endotelio.
- b) Es producida por células TH17.
- c) Disminuye la permeabilidad de la barrera epitelial en intestino.
- d) Induce la quimiotaxis de neutrófilos.

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

- a) Los LB2 vírgenes que ingresan al ganglio linfático son atraídos hacia los folículos primarios por qc CCL19 y CCL21.
- b) Al activarse en respuesta al antígeno, los linfocitos B2 incrementan la expresión de CXCR5, receptor de CCL19 y CCL21, quimiocinas predominantes en el área paracortical del ganglio linfático.
- c) Una vez producido el reconocimiento antigénico y la colaboración B-T en el borde del folículo, los linfocitos B2 migran al folículo primario, donde recombinan fragmentos génicos que codifican para las regiones hipervariables de las cadenas pesadas y livianas de las inmunoglobulinas.
- d) En el centro germinal, la interacción entre la molécula CD40, expresada por el centrocito, y CD40L, expresada por el linfocito TFH induce una señal de supervivencia en el centrocito.

**47. ¿Cuál de las siguientes moléculas no es necesaria para inducir una efectiva respuesta inmune anti-viral?**

- a) MDA-5.
- b) IL-8.
- c) ICOS.
- d) CD40.

**48. En relación a las perforinas, liberadas por células T CD8+ activadas, en el transcurso de la respuesta citotóxica:**

- a) Inducen la trimerización de Fas en la superficie de la célula blanco.
- b) Inducen la activación de caspasas, en el interior de la célula blanco.
- c) Crean canales en la superficie de la célula T CD8+ que permiten la exocitosis de la granzima B.
- d) Son endocitadas por la célula blanco.

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

- a) Las células Th2 producen IL4, 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.

**50. La anergia de células T naive autoreactivas en la periferia puede ser inducida por:**

- a) Células dendríticas convencionales o mieloides presentes en los órganos linfáticos secundarios que expresen altos niveles de CD80 y CD86 pero que no expresen el péptido propio capaz de ser reconocido por la célula T autoreactiva.
- b) Células dendríticas convencionales o mieloides en los órganos linfáticos secundarios que expresen bajos niveles de las moléculas CD80 y CD86 y altos niveles del péptido propio, capaz de ser reconocido por la célula T autoreactiva.
- c) Por acción de la citocina IL-2, producida por las células T regulatorias naturales.
- d) Por la inexistencia de células B2 autoreactivas que puedan colaborar con las células T autoreactivas.