

Bases de Inmunología e Interacción Neuroinmune I – Edición 2023

Comienzo: 17 abril 2023

Finalización: 16 de julio 2023 (periodo de recuperación y examen final hasta 6 de agosto 2023)

Unidad 1: Inmunología general

Semana 1 >

Clase Introductoria y bienvenida por los directores

Tema 1: Inmunidad innata.

Dictada por Dra Natalia Musco

- Generalidades y funciones
- ¿Cómo reconocen las células de la inmunidad innata los gérmenes o el daño tisular?
- Los PAMPS y DAMPS. Los receptores “toll”
- Células que componen sistema inmune innato: Fagocitos macrófagos y neutrófilos funciones y propiedades / Células dendríticas: tipos y funciones / Linfocitos NK: funciones. Receptores KIR
- La vía humoral de la inmunidad innata: complemento y otros.
- Migración leucocitaria: generalidades: migración, alojamiento y reclutamiento celular.

Semana 2 >

Tema 2: Inmunidad adaptativa

Dictada por Dr Nicolás Sarbia

- Linfocito T: sus fenotipos. Perfil de citoquinas y funciones. Linfocitos “helper” y efectores.
- La presentación antigénica: complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Características del reconocimiento del antígeno dependiente del MHC por los linfocitos y dinámica del proceso.
- Activación de LT: mecanismos. La importancia de la segunda señal o coestimulación. Dinámica del ciclo activación, circulación y “homing”. Implicancia de las quimioquinas y moléculas de adhesión: esfingosina-1-fosfato e integrinas
- Tipo de linfocitos T de memoria
- El linfocito B: sus fenotipos. Maduración de LB: BLyS / BAFF y BTK. Expresión de CD19 y CD20 durante la maduración.
- Activación LB: La dinámica del ciclo activación: reconocimiento de antígeno, activación, proliferación. La producción de anticuerpos LT dependiente e independiente: la cooperación T-B. El

concepto de segunda señal: CD40-CD40 ligando. Cambio isotípico y maduración de afinidad de anticuerpos. Generación de linfocitos B memoria

Semana 3 >

Tema 3: Inmunidad humoral.

Dictada por Dra Natalia Musco

- Los anticuerpos. Estructura general y características IgG- IgM
- Mecanismo de acción: opsonización> fagocitosis y citotoxicidad. Neutralización de toxinas
- Tipo de receptores. Como los receptores de anticuerpos regulan la respuesta inmune
- El sistema del complemento: componentes y función. Vías de activación: La convertasas C3 y C5

Semana 4 >

Tema 4: Autoinmunidad y tolerancia central y periférica.

Dictada por Dra Eva Acosta Rodriguez

- Tolerancia inmunológica: concepto general.
- La tolerancia central de los linfocitos T y B. El gen AIRE. La importancia de la autoinmunidad fisiológica.
- Tolerancia periférica: anergia, supresión y eliminación (inducción de apoptosis). Rol de CTLA - 4. Linfocitos T reguladores: naturales, inducibles y TH3. Las citoquinas inmunorreguladoras: TGF B e IL 10
- Autoinmunidad patológica: los fallos de los mecanismos de autotolerancia Implicancia de los factores genéticos y ambientales. Las infecciones como causa de autoinmunidad: mimetismo molecular.
- Los linfocitos TH17: su rol en las patologías autoinmunes.Función de las citoquinas IL 17, 21 y 22. TH17 vs TH reguladores: FoxP3 vs ROR gamma T.
- Células dendríticas: su papel en la promoción de la autoinmunidad y tolerancia inmunológica. Las células dendríticas tolerogénicas

Semana 5 >

Tema 5: HLA/MHC

Dictada por Dra Julia Roteta Rocamora

- Definición y nomenclatura
- Clases de MHC: tipo I, II y III: distribución y función.
- Concepto de presentación de antígeno restringida a linfocitos
- Genes involucrados. Concepto de polimorfismo y codominancia.

- HLA/MHC : su implicancia en la enfermedades autoinmunes neurológicas

Unidad 2: Inmunología relacionada con el sistema nervioso

Semana 6 >

Tema 1: El cerebro como órgano inmunoprivilegiado.

Dictada por Dr Santiago Méndez Huergo

- El concepto de inmunoprivilegio
- Los sistemas de drenajes cerebrales. El sistema "glinfático" y el sistema linfático de meninges
- Barreras del sistema nervioso central: sus características y mecanismo de transporte a través de estas. La modulación inmune de la barrera hematoencefálica (BHE).
- Mecanismos de interrupción de la BHE inmunomediados y no inmunomediados
- El control del transporte de citoquinas y células inmunitarias entre el SNC y la sangre por la BHE.

Semana 7 >

Tema 2: Inmunidad innata en el sistema nervioso central

Dictada por Dra Berenice Silva

- Microglía: Función general. Su implicancia en la presentación de antígenos y como célula fagocítica. Perfiles pro y anti inflamatorio (M1, M2): mecanismos de inducción. Perfil de citoquinas implicadas en los mecanismos pro y anti inflamatorios.
- Astrocitos: generalidades. Mecanismo de activación de astrocitos vía DAMPS y PAMPS. Perfiles pro y antiinflamatorio: A1 y A2. Su rol como célula presentadora de antígenos.
- Precursores de oligodendrocitos: su papel en la modulación de la respuesta inmune. Fenotipo proinflamatorio vía activación LRP1. Presentación antigénica en neuroinflamación. Actividad macrofágica. Efecto antiinflamatorio vía TGFβ2
- Células dendríticas: clásicas/plasmocitoides y sus subtipos: Funciones y características. Acción pro y antiinflamatoria en patologías autoinmunes del SNC. Moléculas reguladoras de actividad de CD: ATP extracelular, AHR y IL-27

Semana 8 >

Tema 3: Inmunidad adaptativa en el sistema nervioso central.

Dictada por Dr Santiago Méndez Huergo

- Presentación antigénica: sitios especializados del SNC: plexo coroideo, meninge y espacio perivascular parenquimatoso
- Células dendríticas, macrófagos y linfocitos B: su relevancia como presentadores de antígenos
- Linfocito T: Dinámica de activación, migración y acción del LT en el SNC frente a una infección. Función de $\alpha 4$ integrina en la migración del LT al SNC.

Semana 9 >

Tema 4: Autoinmunidad en el SNC

Dictada por Dr Santiago Méndez Huergo

- Activación de linfocitos autorreactivos: los modelos “Inside-Out” y “Outside-In”
- Inducción de LT Th17 en mucosas y migración al SNC. Funciones efectoras del Th17, a través de la IL-17, a nivel del SNC. El rol de las IL-6 y 23 para el desarrollo de Th 17
- Regulación de la respuesta inmune en el SNC: LT reguladores. Las citoquinas IL-10 y TGF-B. Los dos perfiles de Th17: autorreactivo y regulatorio.
- Reprogramación del perfil de linfocitos TH en el SNC (pro-anti inflamatorio y viceversa)
- Cómo las diferentes células presentadoras de antígeno del SNC condiciona el perfil de linfocito T

Unidad 3: integración de conceptos: patologías neuroinmunológicas y tratamientos

Semana 10 >

Tema 1: Fisiopatología de la esclerosis múltiple (EM)

Dictada por Dra Berenice Silva

- Generalidades de EM
- Activación linfocitaria: sitios y mecanismo de activación. Cuáles son los potenciales autoantígenos
- Implicancia de los linfocitos Th1 y Th17 y linfocitos CD8 en la patogenia de la EM
- Folículos linfoides meníngeos como causa de cronicidad de la EM
- Rol inmunorregulador de las células NK y NKT

Tema 2: Fisiopatología del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) y de los desórdenes asociados a MOG (MOGAD)

Dictado por Dr Javier Hryb

- NMOSD: generalidades
- Fisiopatología de espectro de NMOSD: El rol de los anticuerpos AQP4 IgG y la activación del complemento.
- MOGAD: una entidad por sí misma. Generalidades
- Formas clínicas asociadas al MOGAD (ADEM, neuritis óptica, mielitis y NMOSD seronegativa)
- Inmunopatología de MOGAD: papel de los anticuerpos y activación del complemento

Semana 11 >

Tema 3: Inmunopatología de neuropatías periféricas

Dictada por Dra Luciana León Cejas

- **Síndrome de Guillain-Barré:** Generalidades y espectro clínico. El rol de la reacción cruzada/mimetismo molecular en la fisiopatogenia. Bloqueo de conducción y degeneración axonal. Los antigangliósidos: qué relación tienen con la patogenia de Guillain Barre y su utilidad como herramienta diagnóstica
- **CIDP:** Generalidades y variantes. Fisiopatogenia: las células de Schwann y/o los nódulos de Ranvier como “targets” del sistema inmune. Inmunopatogenia: Macrófagos y linfocitos T CD4. Anticuerpos y activación de complemento
- **Neuropatía anti MAG:** Generalidades y espectro clínico. Su asociación con la gammapatía de significado incierto. Autoanticuerpos y la activación de complemento. MAG es el target de los autoanticuerpos patogénicos? El rol de SGPG
- **Neuropatía motor multifocal:** Generalidades Fisiopatología: anticuerpos Anti-GM1 IgM. Cómo se producen. Biomarcadores o anticuerpos patogénicos? Mecanismo de acción de los autoanticuerpos: activación de complemento, “Ranvieropatía” y bloqueo de conducción. Compromiso nodal distal o proximal? La ruptura de la barrera hemática nerviosa y la citoquina VEGF

Semana 12 >

Tema 4: Mecanismo de acción de los fármacos utilizados en las patologías neuroinmunológicas

Clase 1

Dictada por Dr Edson Chiganer

- Tratamientos “clásicos”: glucocorticoides. Micofenolato y azatioprina. Gammaglobulina humana y plasmaféresis

Clase 2

Dictada por Dr Javier Hryb

- Inmunomoduladores: Interferón, peginterferón, dimetilfumarato y acetato de glatiramer
- Teriflunomida
- Moduladores del receptor de SP1: fingolimod, siponimod y ozanimod
- Inhibidor de moléculas de adhesión: natalizumab

Semana 13 >

Clase 3

Dictada por Dr Andrés Barboza

- Terapia de reconstitución inmune: cladribina, alemtuzumab
- Inhibidores de IL-6: tocilizumab y satralizumab
- Bloqueo del sistema de complemento: eculizumab
- Terapia contra receptores linfocitos B (CD19-CD20): rituximab, ocrelizumab, ofatumumab e Inebilizumab

Clase 4

Dictada por Dra Fátima Pagani Cassará

- Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (fenebrutinib, evobrutinib y tolebrutinib) y nuevos “targets” en estudio para tratamiento de patología neuroinmunológicas

Desde 14 de Julio al 6 de agosto periodo de repaso/recuperación y examen final

Resumen de cronograma de clases

SEMANA	FECHA	ACTIVIDAD
UNIDAD 1		
1	17 de abril	Bienvenida e Introducción al curso y Tema 1: Inmunidad innata
2	24 de abril	Tema 2: Inmunidad adaptativa
3	1 de mayo	Tema 3: Inmunidad humoral: anticuerpos y complemento
4	8 de mayo	Tema 4: Autoinmunidad y tolerancia central y periférica.

5	15 de mayo	Tema 5: HLA
UNIDAD 2		
6	22 de mayo	Tema 1: ¿El cerebro es inmunoprivilegiado?
7	29 de mayo	Tema 2: Inmunidad innata en el sistema nervioso central
8	5 de junio	Tema 3: Inmunidad adaptativa en el sistema nervioso central.
9	12 de junio	Tema 4: Autoinmunidad en el SNC
UNIDAD 3		
10	19 de junio	Tema 1: Esclerosis múltiple y Tema 2: Espectro de la neuromielitis óptica y MOGAD
11	26 de junio	Tema 3: Neuropatías periféricas inmunomediadas
12	3 de julio	Tema 4: Fármacos en patologías neuroinmunológicas. Clase 1 Tema 4: Fármacos en patologías neuroinmunológicas. Clase 2
13	10 de julio	Tema 4: Fármacos en patologías neuroinmunológicas Clase 3 Tema 4: Fármacos en patologías neuroinmunológicas Clase 4
Desde 14 de julio al 6 de agosto		Periodo de repaso/recuperación y Examen final.

Breve mención curricular de docentes participantes

Dr Edson Chiganer (director): Médico especialista en Alergia e Inmunología. Médico de planta de la Unidad de Inmunología e Histocompatibilidad y miembro del consultorio de Neuroinmunología del Hospital Carlos G. Durand. Colaborador docente Curso Superior en Alergia e Inmunología (AAIBA). Colaborador docente de la cátedra de inmunología básica y clínica universidad UCES Docente del curso de trasplante renal UBA

Dr Javier Hryb (director): Médico especialista en Neurología y Clínica Médica. Médico de planta del Servicio de Neurología y miembro del consultorio de Neuroinmunología del Hospital Carlos G. Durand. Ex Secretario del Grupo de Trabajo de enfermedades desmielinizantes de la Sociedad Neurológica Argentina. Máster en Neuroinmunología (MSc)- Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona. Jefe de Trabajos Prácticos Unidad Docente Hospitalaria, Hospital Durand (UBA)

Dra Berenice Silva: Médica especialista en Neurología. Médica del Centro Universitario de Esclerosis Múltiple (CUEM) del Hospital JM Ramos Mejía. Doctora (PhD) de la Universidad de Buenos Aires – Facultad de Farmacia y Bioquímica. Máster en Neuroinmunología (MSc)- Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona. Becaria postdoctoral del Laboratorio de Terapias Regenerativas y Protectoras del Sistema Nervioso de la Fundación Instituto Leloir (IIBBA, CONICET) y del Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB-CONICET). Becaria de Investigación del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

Dr Andrés Barboza: Médico especialista en Neurología. Jefe de servicio de Neurología Clínica del Hospital Central de Mendoza. Jefe de Programa Provincial de Esclerosis Múltiple en Gobierno de Mendoza, Ministerio de Salud. Presidente de la Sociedad Neurológica Argentina.

Dra Luciana Leon Cejas: Médica especialista en Medicina Interna y Neurología. Fellow en Enfermedades Neuromusculares HB y Hospital Johns Hopkins Baltimore. Master en Patología de Nervio Periférico, Universidad de Milán, Italia. (2019)

Dra Fátima Pagani Cassará: Médica especialista en Neurología. Médica neuróloga en el Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro y en INECO.

Dr Santiago Méndez Huergo: Licenciado en Ciencias Biológicas y Biología Molecular. PhD en Inmunología. Doctorado en Laboratorio de Inmunopatología, IBYME-CONICET. Becario de posdoctorado de investigación en Laboratorio de Inmunopatología, IBYME-CONICET

Dra Natalia Musco: Licenciada en Bioquímica. Ex residente de la Unidad de Inmunología e Histocompatibilidad del Hospital Carlos G. Estudiante de maestría: IMBS (International Double Master in Biomedical Sciences) de la Universidad de Buenos Aires y Universidad de Freiburg (Alemania)

Dr Nicolás Sarbia: Licenciado en Bioquímica. Becario doctoral de investigación en Laboratorio de Inmunopatología, IBYME-CONICET. Becario en Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas (CONICET)

Dra Eva Acosta Rodríguez: Licenciada en Bioquímica. Doctora en Ciencias Químicas. Postdoctorado con foco en TH17 (Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona, Suiza). Investigador Independiente de CONICET (CIBICI, Córdoba) y Profesora Adjunta de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

Dra Julia Roteta Rocamora: Médica especialista en Clínica (AMA) e Inmunología Clínica (UCES). Especialista en Trasplante de Órganos (UCA). Máster en Biología Molecular (UBA). Médica de planta de la Unidad de Inmunología e Histocompatibilidad del Hospital Carlos G. Durand