

**Título del curso**

Fundamentos de Inmunología aplicados a Neurología: “The gut–brain connection”

**Directores:** Dr. Edson Chiganer y Dr. Javier Hryb

**Directores adjuntos:** Dra. Carmen Lessa y Dra. Mónica Perassolo

**Coordinador docente:** Dr. José Luis Di Pace

**Secretaria académica:** Dra. Celinda Alvarez Borquez

**Objetivo del curso**

Brindar conocimiento sobre el funcionamiento del sistema inmune asociado a intestino (GALT) y la microbiota, su interacción con el sistema nervioso y el rol fisiopatogénico en las enfermedades neurológicas, en especial en la patologías desmielinizantes

**Relevancia del curso**

La evidencia del rol del GALT y, especialmente, de la microbiota en las patologías neurológicas ha aumentado exponencialmente los últimos años. Estos hallazgos nos demuestran que los cambio de estilo de vida en las personas con estas patologías no solo serían cambios “saludables” sino que además podrían mejorar el curso de la enfermedad.

**Destinatarios del curso**

Médicos especialistas en neurología, nutrición, gastroenterología, inmunología, clínica médica, y otros profesionales de la salud de habla hispana.

**Modalidad del curso**

A distancia

**Fecha de inicio**

Lunes 6 de septiembre de 2021

**Fecha de finalización**

Viernes 19 de noviembre de 2021

**Esquema del curso**

El curso se divide en tres partes. En la primera se brinda información general sobre el GALT, la microbiota y como interaccionan mutuamente. En la segunda parte se abordara la relación entre los sistemas mencionados y su influencia en el sistema nervioso en condiciones fisiológicas y patológicas. Finalmente, en la tercera parte se tratará sobre la influencia de la dieta, los probióticos y prebióticos sobre el sistema inmune, la neuroinflamación y las patologías neurológicas. Semanalmente estará disponible una nueva clase y permanecerán en la plataforma hasta la finalización del curso.

Cada clase se acompañara de un material escrito por los docentes en formato PDF para facilitar la comprensión de la misma. Por otra parte, cada clase contará con una autoevaluación OBLIGATORIA para la aprobación del curso (ver más abajo).

A continuación se detalla el cronograma de las clases y actividades.

## Parte 1

### Semana 1

Clase 1: clase introductoria sobre el uso de la plataforma, modalidad de las clases y exámenes. Breve mención sobre la importancia de la microbiota en las enfermedades neurológicas. Dictada por los directores del curso Dr Edson Chiganer y Dr Hryb

Clase 2: **GALT o tejido linfoide asociado a intestino: El órgano más grande del sistema inmunológico.**

Docente: *Dr. Fernando Chirido*

- La mucosa intestinal: más que una simple barrera: el epitelio, las células de Paneth, defensinas, REGIII $\gamma$  y los receptores toll (TLR). / El mucus (los MUC) y el glicocalix.
- La organización y composición del GALT: linfocitos intraepiteliales y en lámina propia, las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos / La captación de antígeno: el rol de las células M, dendríticas y macrófagos/ Los linfocitos NKT,  $\gamma\delta$  y las células linfoides innatas: un puente entre la inmunidad innata y la adaptativa.
- Los linfocitos efectores (Th1 y Th17), reguladores (Treg) y la inmunidad humoral por IgA.
- Dinámica del GALT: desde la captación de antígeno a la respuesta celular y humoral/ Las citoquinas antiinflamatorias (IL-10; TGF $\beta$ ) o como generar tolerancia inmunológica ante la constante exposición a antígenos.

Autoexamen multiple choice

### Semana 2

Clase: **Microbiota: el complejo celular más grande que habita en nuestro organismo**

Docente: *Dr. Gabriel Vinderola*

- ¿Cómo y cuándo ingresan (colonizan) a nuestro intestino?
- Las bacterias más comunes y relevantes que componen la microbiota intestinal: Bacteroidetes y Firmicutes.
- Metabolitos bacterianos: los ácidos grasos de cadena corta, los metabolitos de triptofano (“indoles”) y el receptor AhR: su origen e importancia.
- Como la dieta modifica la composición de la microbiota.

Autoexamen multiple choice

### Semana 3

Clase: **“The crosstalk”: la influencia de la microbiota sobre el GALT (y viceversa)**

Docente: *Dra. Agustina Errea*

- Porque la microbiota es fundamental para la maduración del GALT: el modelo murino “germ free”.

- El epitelio, un sensor de microbiota: rol de los TLR y receptores tipo NOD (NLRs.).
- Como la microbiota induce la respuesta inmune: patrones asociados a patógenos (PAMPs), ácidos grasos de cadena corta y otros metabolitos.
- La regulación de las células de la inmunidad innata (NKT, ILC, macrófagos y células dendríticas).
- Inducción de linfocitos T efectores (Th1 y Th17) vs reguladores (Tregs): el rol de las bacterias filamentosas segmentadas, el polisacárido A y los ácidos grasos de cadena corta. Proinflamatorio vs antiinflamatorio: como los linfocitos NKT,  $\gamma\delta$ , las células linfoides innatas y dendríticas orquestan el perfil inflamatorio.
- Regulación del linfocito B y producción de IgA: el rol de BAFF, APRIL, TGF $\beta$  y linfotóxina.
- Modulación de la respuesta inmune periférica a través de la microbiota
- Como el GALT regula la composición de la microbiota.

Autoexamen multiple choice

#### Semana 4

Semana para repaso, consultas y resolución de consignas

---

## Parte 2

#### Semana 5

Clase: **“The gut–brain connection”. La interacción bidireccional cerebro-intestino-microbioma en condiciones normales**

Docente: Dr. Martin Rumbo

##### 1. Del intestino al cerebro.

- Síntesis bacteriana de moléculas neuroactivas: 5-HT/ triptófano, GABA, dopamina.
- Ácidos grasos de cadena corta: una molécula neuroactiva. Mecanismo reguladores directos e indirectos de la microbiota sobre la función del SNC (astrocitos, microglia y neuronas) y el sistema autónomo.
- Neuronas y TLRs: ¿Podrían interactuar directamente las neuronas con los PAMPs?

##### 2. Del cerebro al intestino.

- El rol dual del sistema autónomo: sensor de microbiota y modificador de la misma. El nervio vago: un inmunomodulador directo e indirecto.
- Como el SNC puede modificar la microbiota y barrera intestinal: moléculas bioactivas y el sistema hipotalámico-hipofisario-adrenal.

Autoexamen multiple choice

## Semana 6

Clase: **“The gut–brain connection”**. **Disbiosis y microbiota en las patologías neurológicas.**

Docente: *Dr. Sergio Baranzini*

- Influencia de la inflamación intestinal y la disbiosis en la EAE (Experimental autoimmune encephalomyelitis). Mecanismos de autoinmunidad involucrados: la estimulación de linfocitos T autorreactivos, mimetismo molecular y el mecanismo de activación “bystander”.
- Modulación de la neuroinflamación en la EAE por la microbiota: el balance Th17/Treg. Importancia de la homeostasis del microbioma en la inmunomodulación de la EAE.
- Esclerosis múltiple, neuromielitis óptica y Alzheimer: ¿Tendrían la disbiosis y la microbiota un rol en la fisiopatogenia?
- No todo es autoinmunidad: Como la microbiota puede alterar el curso del stroke. Del intestino a la a la meninge: la ruta de los linfocitos efectores, los Tregs y los  $\gamma\delta$  T IL-17+ y como se modula la neuroinflamación en el stroke.

Autoexamen multiple choice

## Semana 7

Semana para repaso, consultas y resolución de consignas

---

## Parte 3

## Semana 8

Clase: **Influencia de la dieta en la microbiota y sistema inmune.**

Docente: *Dr. David Romanin*

- El impacto de la dieta occidental sobre la microbiota, GALT e integridad de la barrera intestinal.
- Importancia de la dieta rica en vegetales y fibras en la microbiota: rol de los ácidos grasos de cadena corta como inmuno y neuroregulador.
- El receptor de hidrocarburos de arilo (AHR): un importante sensor con funciones inmunomoduladoras. Su influencia sobre la microbiota y la integridad intestinal. El rol del triptófano de la dieta como agonista de AHR. Cómo regulan los agonistas AHR las células dendríticas, Th17 y Tregs . Accionar de los agonistas AHR sobre la microglia y astrocitos en modelos de EAE.
- Obesidad: Influencia sobre microbiota y GALT. Leptina, un factor proinflamatorio: efectos sobre la inmunidad innata (linfocitos NK, células dendríticas y macrófagos entre otras) y adaptativa (CD4 + Th1, Th2, Th17; LB y Tregs). Interacción leptina - astrocitaria: ¿otro mecanismo de neuroinflamación?

- Consumo de sodio: Efecto de altas dosis de sal en la polarización Th17.
- Vitamina D y su rol inmunomodulador. Modulación de células presentadoras de antígeno: influencia en la maduración de células dendríticas y expresión de MHC y citoquinas. Acción sobre linfocitos efectores CD4 (Th1-Th2-Th17) y CD8. Regulación y estímulos de Treg. Importancia de vitamina D en la composición de la microbiota e integridad de la barrera intestinal.

Autoexamen multiple choice

## **Semana 9**

Clase: **Prebióticos y probióticos: su aplicación en patologías neurológicas**

Docente: *Dr. Gabriel Vinderola*

- Prebióticos y probióticos: definiciones.
- Estudios de su uso en esclerosis múltiple y enfermedades neurodegenerativas.
- Otras terapias dirigidas al microbioma/GALT en patologías neurológicas: uso de antibióticos y trasplante de microbiota

Autoexamen multiple choice

## **Semana 10**

Semana para repaso, consultas y resolución de consignas

## **Semana 11**

Examen final

### **Requisitos para aprobar el curso**

Para poder aprobar el curso es obligatorio la realización de las autoevaluaciones y la participación de los foros. El objetivo de la autoevaluación es fijar el conocimiento adquirido. Cada autoevaluación constará de 5-10 preguntas de los tópicos más importantes tratados en la clase, con respuestas explicadas. Es importante destacar que la nota resultante del mismo no tiene impacto en la aprobación del curso.

El examen final es optativo: su realización y aprobación quedará constatada en el certificado correspondiente. En caso no realizarlo, el certificado se emitirá sin la constatación de la aprobación del mismo. La realización del curso en totalidad, incluyendo el examen final, otorga un total de 100 horas. En caso de no realizar el examen final, el número de horas otorgados será de 80 hs

### **Carga horaria docente estimada**

Horas de clases (teniendo en cuenta lectura de material complementario): 35 hs

Participación en foro y actividades académicas relacionadas: 40 hs

Horas por examen, considerando autoevaluación: 25 hs

Total: **100 hs**

### **Material complementario**

Cada clase ira acompañado de un resumen confeccionado por el docente para facilitar el repaso y seguimiento de las clases, además de bibliografía complementaria

### **Actividad en foro:**

Durante la cursada los alumnos serán invitados resolver consignas sobre tópicos relacionados con el curso. Las mismas consistirán en preguntas sobre un tema en particular que, para poder ser resueltas, requerirá utilizar los conocimientos adquiridos o leer un pequeño artículo sobre el tema. Esta actividad se llevará a cabo al final de cada módulo.

### **Resumen de cronograma de clases**

<b>SEMANA</b>	<b>FECHA</b>	<b>ACTIVIDAD</b>
1	6 de septiembre	Clase: Bienvenida e Introducción al curso y clase: GALT o tejido linfoide asociado a intestino.
2	13 de septiembre	Clase: Microbiota
3	20 de septiembre	Clase: Influencia de la microbiota sobre el GALT
4	27 de septiembre	Semana para repaso, consultas y resolución de consignas
5	4 de octubre	Clase: Interacción cerebro-intestino-microbioma en condiciones normales
6	11 de octubre	Clase: Disbiosis y microbiota en las patologías neurológicas.
7	18 de octubre	Semana para repaso, consultas y resolución de consignas
8	25 de octubre	Clase: Influencia de la dieta en la microbiota y sistema inmune
9	1 de noviembre	Clase: Prebióticos y probióticos: su aplicación en patologías neurológicas
10	8 de noviembre	Semana para repaso, consultas y resolución de consignas
11	15 de noviembre	Examen final OPCIONAL

## **Docentes participantes:**

### **Dr. Sergio Baranzini**

Licenciado en bioquímica clínica de la Universidad de Buenos Aires, Argentina. Doctorado (PhD) en genética molecular humana de la Universidad de Buenos Aires. Profesor Asociado Residente de Neurología de la *University of California, San Francisco* (UCSF). Dentro de la UCSF es además miembro del *Graduate Program in Bioinformatics*, el *Institute for Human Genetics*, el *Bakar Computational Health Sciences Institute*, *ImmunoX*, y el *California Institute for Quantitative Biology* (QB3). Es miembro de la *American Association of Immunologists*, del *International Multiple Sclerosis Genetics Consortium* y miembro electo de la *American Academy of Neurology*. Es además miembro del cuerpo editorial de las revistas *MS Journal*, *Neurology* y *mSystems*. Múltiples publicaciones sobre esclerosis múltiple en revistas como *Science*, *Nature*, *PNAS*, *J Immunol* y *PLoS Biol* entre otras.

### **Dr. Martin Rumbo**

Licenciado en bioquímica de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Doctor (PhD) en Ciencias Bioquímicas de la UNLP. Postdoctorado con el grupo del Dr. Jean Pierre Kraehenbuhl en Suiza en el *Swiss Institute of Cancer Research*. Profesor Adjunto del Departamento Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Investigador Principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Director del Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP-CONICET- CICIPBA - UNLP). Miembro del Banco de Evaluadores ANPCyT. Project evaluator, Ministerio de Ciencias, Uruguay. Project evaluator CONICYT, Chile. Project evaluator Universidad Nacional de Buenos Aires. Project evaluator CONICET, Argentina. Participación en proyectos de cooperación internacional con Dr. Jean Claude Sirard (Institut Pasteur Lille), Dr. Tom Van der Pol (Universidad de Amsterdam), Dr. Mustapha Si-tahr (Universidad de Tours), Dr. Charlotte Kloft (Free Berlin University), Dr. Francisco Hernandez (Servicio de Transplante Multiorganico, Hospital La Paz, Madrid), Dr. Roman Jerala (Instituto Kjemistri, Ljubljana) y Dr. Andreas Gombert (Universidad de Campinas, Brasil). Mas de 90 publicaciones en revistas internacionales con referato. 2800 citas (Scopus), h-index of 23 (Scopus). Revisor de las siguientes revistas: *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *Microbes & Infection*, *Cellular Microbiology*, *BMC Research Notes*, *PLOS One*, *Cellular Physiology and Biochemistry* y el *Journal of Immunology*.

### **Dr. Fernando Chirido**

Licenciado en Bioquímica de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Doctor (PhD) en Ciencias Bioquímicas de la UNLP. Investigador Independiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Dirige el grupo de investigación del Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP) "Inmunobiología de intestino delgado" en CONICET. Profesor adjunto del área de Inmunología y Microbiología a cargo del dictado de la asignatura Inmunología que se dicta para las carreras de Bioquímica, Farmacia y Biotecnología y Biología Molecular del Departamento de Ciencias Biológicas de la UNLP y del curso electivo y de postgrado "Inmunología Molecular y celular". Postdoctorado en el laboratorio del Prof. Allan Mowat (University of Glasgow, Escocia), sobre caracterización y estudios funcionales de las células dendríticas de intestino de ratón. Miembro ejecutivo del *European Prolamin Working Group*

*in Prolamin Analysis and Toxicity*, del “board” del *Latin American Mucosal Immunology Group (LAMIG)* y del “board” de *Society of Mucosal Immunology (SMI)*. Múltiples publicaciones en revistas internacionales como *Frontiers in Nutrition*, *Frontiers in Immunology* y *American Journal of Pathology* entre otras.

#### **Dr. Gabriel Vinderola**

Doctor en Química (PhD) de la Universidad Nacional del Litoral (UNL), Santa Fe. Investigador Principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Profesor Asociado en la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Ingeniería Química de la UNL. Miembro del cuerpo de directores de la International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Perfeccionamiento (fellowship) en Brasil, Canadá, España, Italia, Francia, Alemania y Finlandia. Publicó más de 120 artículos científicos y capítulos en libros sobre microbiología y probióticos. Editor del libro *Lactic Acid Bacteria. Microbiological and Functional Aspects*.

#### **Dr. David Romanin**

Licenciado en Biotecnología y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Doctor (PhD) en Ciencias Biológicas de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Miembro de la Sociedad Argentina de Immunología, la *Alexander von Humboldt Society* y de la *International Union of Immunological Societies Search*. Perfeccionamiento (fellowship) en IIFP-CONICET-UNLP, Suiza (Eidgenössische Technische Hochschule), Uruguay (Instituto Pasteur Montevideo) y Alemania (Max Planck Institut für Herz-und Lungenforschung, Bad Nauheim). Múltiples publicaciones en revistas internacionales como *Journal of immunology research*, *Frontiers in Immunology* y *Applied Microbiology and Biotechnology* entre otras.

#### **Dra. Agustina Errea**

Licenciada en Bioquímica de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Doctora (PhD) en Ciencias Biológicas de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Investigadora Adjunta de la Carrera de Investigador Científico de CONICET del IIFP-CONICET-CCT La Plata. Múltiples publicaciones en revistas internacionales como *Vaccine*, *Frontiers in Immunology* y *Immunobiology* entre otras y capítulos en libros sobre microbiología y probióticos.