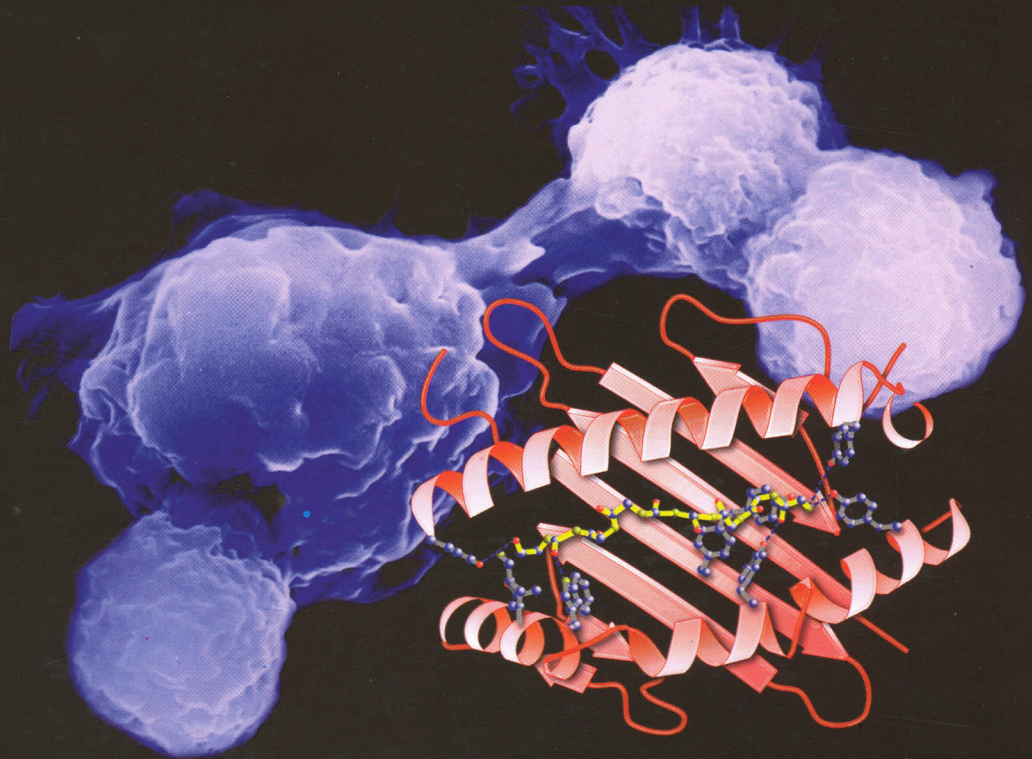


Fainboim • Geffner

Introducción a la Inmunología Humana

5ª EDICIÓN



EDITORIAL MEDICA
panamericana

Índice

PRÓLOGO	ix		
PREFACIO	xi		
CAPÍTULO 1. UNA VISIÓN GLOBAL DE LA RESPUESTA INMUNE	1		
Jorge Geffner			
1. Desafíos en el campo de la inmunología	1	4.3 Funciones mediadas por el sistema del complemento	30
2. Inmunidad innata: conceptos introductorios	2	4.4. Cascada de activación del sistema del complemento a través de las vías clásica, alterna y de las lectinas	37
3. Inmunidad adaptativa: conceptos introductorios	4	4.5 Mecanismos reguladores que operan sobre el sistema del complemento	45
CAPÍTULO 2. INMUNIDAD INNATA: BARRERAS NATURALES, MECANISMOS DE RECONOCIMIENTO Y SISTEMA DEL COMPLEMENTO	9	4.6 Deficiencias del sistema del complemento.	45
Analía Treviani y Jorge Geffner		CAPÍTULO 3. INMUNIDAD INNATA: NEUTRÓFILOS, MACRÓFAGOS Y CÉLULAS NATURAL KILLER	51
1. Introducción	9	Analía Treviani, Norberto Zwirner, Jorge Geffner y Leonardo Fainboim	
2. Barreras naturales: piel y mucosas	10	1. Introducción	51
2.1 La piel	10	2. Extravasación leucocitaria. Papel de las moléculas de adhesión y quimioattractantes	52
2.2 Mucosas	13	2.1 Moléculas de adhesión y quimiocinas	52
3. Mecanismos de reconocimiento propios de la inmunidad innata	16	2.2 Cascada de adhesión y extravasación leucocitaria	56
3.1 Introducción	16	3. Granulocitos neutrófilos	60
3.2 Receptores de reconocimiento de patrones (RRP)	18	3.1 Reconocimiento, fagocitosis y destrucción de los microorganismos por los granulocitos neutrófilos	61
3.3 Receptores para péptidos formilados (RPF)	23	3.2 Los granulocitos neutrófilos producen mediadores lipídicos inflamatorios	62
3.4 Receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas (RFc)	23	3.3 Producción de citocinas por granulocitos neutrófilos	63
3.5 Receptores para componentes derivados de la activación del sistema del complemento (RC)	27	4. Macrófagos	63
4. Mecanismos efectores propios de la inmunidad innata: sistema del complemento	28	4.1 Introducción	63
4.1 Introducción	28	4.2 Las citocinas IL-1, TNF- α e IL-6 median la inducción de una respuesta inflamatoria aguda local y sistémica	66
4.2 Propiedades generales del sistema del complemento	29	4.3 Las quimiocinas producidas por el macrófago activado inducen el reclutamiento local de diversas poblaciones leucocitarias	70

4.4 Los macrófagos producen citocinas que actúan como factores de crecimiento y promueven la producción de diferentes linajes celulares	71	6.4 Organización de los genes de clase II en intrones y exones	124
4.5 Los macrófagos producen IL-12 e IL-18 y favorecen la diferenciación de los linfocitos T CD4 ⁺ en un perfil Th1	71	6.5 Loci de clase III	124
4.6 Los propios macrófagos, al activarse, producen citocinas capaces de inhibir su potencialidad inflamatoria	72	7. Regulación de la expresión de los genes del CMH	125
5. Células NK	72	7.1 Regulación de la expresión de los genes de clase I	125
5.1 Introducción	72	7.2 Regulación de la expresión de los genes de clase II	125
5.2 Origen y desarrollo de las subpoblaciones NK	75	8. Funciones de las moléculas de histocompatibilidad	127
5.3 Mecanismos responsables de la citotoxicidad NK	76	9. Evolución de las moléculas de histocompatibilidad y generación del polimorfismo	129
5.4 Interacción entre células NK y células dendríticas (<i>cross-talk</i>)	77	10. HLA y genética poblacional	130
5.5 Receptores de las células NK	78	11. HLA y enfermedad	131
5.6 Papel de las células NK en el embarazo	88	12. Respuesta inmune contra moléculas de histocompatibilidad	134
CAPÍTULO 4. ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD	93	CAPÍTULO 5. RECONOCIMIENTO ANTIGÉNICO POR LINFOCITOS B y T. BCR y TCR	139
Norberto W. Zwirner y Leonardo Fainboim		Romina Gamberale	
1. Introducción	93	1. Estructura de los receptores antígenicos	139
2. Características generales de las moléculas de clase I y de clase II	96	1.1 Estructura del BCR	139
3. Características del CMH	99	1.2 Estructura de los anticuerpos	140
4. Estructura y distribución de las moléculas de histocompatibilidad	100	1.3 Transducción de la señal a través del BCR	147
4.1 Moléculas de clase I del CMH	100	1.4 Estructura del receptor de las células T (TCR)	147
4.2 Moléculas de clase II del CMH	108	1.5 Transducción de señales a través del TCR	151
5. Ligandos peptídicos antagonistas y agonistas parciales	115	2. Reconocimiento del antígeno por linfocitos B y T	154
6. Organización genética del sistema HLA	115	2.1 Antígenos y epítomos	154
6.1 Loci de clase I	116	2.2 Las células B y T reconocen el antígeno de distinta manera	154
6.2 Organización de los genes de clase I en intrones y exones	122	3. Generación de diversidad	155
6.3 Loci de clase II	122	3.1 Generación de diversidad de las Ig	156
		3.2 Rearreglos de la porción variable de las cadenas liviana (VL) y pesada (VH)	157
		3.3 El proceso de recombinación somática está guiado por secuencias	

señales de recombinación e involucra distintas enzimas	158
3.4 Un mismo exón VH puede asociarse con distintos genes CH durante el curso de la respuesta inmune	161
3.5 Generación de diversidad del TCR	163

CAPÍTULO 6. PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA A LOS LINFOCITOS T

Eduardo Chuluyán

1. Introducción	169
2. Células presentadoras de antígeno y células presentadoras de antígeno profesionales	170
2.1 Células dendríticas	170
2.2 CD inmaduras	171
2.3 Captación de antígenos por CD inmaduras	172
2.4 Endocitosis de antígenos a través de receptores	173
2.5 Endocitosis de antígenos por macropinocitosis	174
2.6 Activación, migración a los órganos linfáticos drenantes y maduración de CD	174
2.7 Células dendríticas plasmocitoides	176
3. Biología del procesamiento antigénico: vías de presentación antigénica	178
3.1 Vía endógena o biosintética	179
3.2 Vía exógena o endocítica	184
3.3 Intersección de las vías endógena y exógena	188
3.4 La tercera vía de presentación antigénica es mediada por moléculas CD1	188

CAPÍTULO 7. ONTOGENIA: GENERACIÓN DEL REPERTORIO B y T

Romina Gamberale

1. Introducción	193
2. Ontogenia B	195
2.1 Desarrollo de los linfocitos B en la médula ósea	195
2.2 Inducción de tolerancia central de linfocitos B	198

2.3 Maduración periférica de linfocitos B	199
---	-----

3. Ontogenia T

3.1 Desarrollo de los linfocitos T en el timo	201
3.2 Inducción de tolerancia central T	204
3.3 ¿Cómo es posible que el entrecruzamiento del TCR por CMHP propios genere señales de supervivencia durante la selección positiva y señales de muerte durante la selección negativa?	208

CAPÍTULO 8. REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN EL SISTEMA INMUNE

Gabriel A. Robinovich y Norberto Zwirner

1. Regulación de la expresión génica	211
1.1 Niveles de regulación de la expresión génica en las células eucariontes	211
1.2 Factores de transcripción generales e histoespecíficos	213
2. Compromiso del linaje mieloide y del linaje de células B: factores de transcripción involucrados	215
2.1 Factores de transcripción involucrados en el compromiso temprano hacia el linaje linfocitario	215
2.2 Factores de transcripción involucrados en la maduración de linfocitos B	217
3. Factores de transcripción que regulan la maduración de linfocitos T	220
4. Señales intracelulares y factores de transcripción que comprometen la activación de linfocitos T	220
5. Factores involucrados en la diferenciación de células Th1/Th2	226
5.1 Diferenciación Th1/Th2	226
5.2 Factores de transcripción involucrados en el compromiso Th1	227
5.3 Factores de transcripción involucrados en la diferenciación hacia un perfil Th2	229

6. Factores involucrados en la activación y diferenciación de células B	230	4. Anticuerpos monoclonales	284
6.1 Reseña de la funcionalidad de células B en el compartimiento periférico	230	CAPÍTULO 11. TRÁFICO LINFOCITARIO	289
6.2 Factores de transcripción involucrados en la funcionalidad y diferenciación de células B	231	Analía Trevani	
7. Factores de transcripción involucrados en la citotoxicidad de linfocitos T CD8⁺ y células NK		1. Introducción	289
7.1 Citotoxicidad y factores que la regulan	232	2. Migración de células dendríticas a los ganglios linfáticos	292
CAPÍTULO 9. INMUNIDAD MEDIADA POR CÉLULAS T	235	3. Extravasación de linfocitos en los órganos linfáticos secundarios	293
Mónica Vermeulen		4. Cascada de extravasación linfocitaria. Homing de diferentes subpoblaciones linfocitarias	294
1. Introducción	235	5. Homing y activación de linfocitos B-2 en los órganos linfáticos secundarios	299
2. Generación de células T efectoras	236	CAPÍTULO 12. RESPUESTA INMUNE EN LAS MUCOSAS	305
2.1 Interacciones establecidas entre moléculas de adhesión expresadas por las células dendríticas y los linfocitos T vírgenes. Sinapsis inmune	236	Fernando Chirido	
2.2 La activación del linfocito T y su expansión clonal requieren la percepción de dos señales diferentes	238	1. Introducción	305
2.3 Generación de células T CD4 ⁺ efectoras: células Th1 y células Th2	242	2. Barrera epitelial e inmunidad innata	307
2.4 Activación de células T CD8 ⁺ citotóxicas	250	3. IgA	309
2.5 Papel de las células T CD8 ⁺ citotóxicas	253	3.1 Funciones y propiedades de la IgA secretoria	309
2.6 Células T reguladoras	258	3.2 Transporte de IgA: receptor de la inmunoglobulina polimérica (pIgR o receptor poli-Ig)	309
2.7 Células T de memoria	258	3.3 Producción de IgA secretoria	311
CAPÍTULO 10. INMUNIDAD MEDIADA POR LINFOCITOS B	261	4. Sitios inductivos de la mucosa: epitelio asociado con el folículo (FAE) y placas de Peyer	311
Mirta Giordano		4.1 Estructura y ontogenia de las placas de Peyer	312
1. Linfocitos B	261	5. Pasaje de antígenos a través de la barrera epitelial	313
1.1 Linfocitos B1	262	6. Linfocitos T en la mucosa intestinal	316
1.2 Linfocitos B de la zona marginal del bazo	265	7. Activación de linfocitos T de la mucosa intestinal	319
1.3 Linfocitos B2	266	8. Flora comensal, flora patógena y respuesta inmune	321
2. Los anticuerpos en acción	278	9. Inducción de tolerancia en las mucosas	323
2.1 Isotipos de anticuerpos	278		
3. Interacción de antígenos y anticuerpos	283		

CAPÍTULO 13. REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE: TOLERANCIA Y HOMEOSTASIS

Leonardo Fainboim

327

1. Nacimiento del concepto de tolerancia inmunitaria 327

2. Tolerancia central B y T 329

3. Tolerancia periférica 329

3.1 Células T_R naturales 333

3.2 Células T_R inducibles productoras de IL-10 335

3.3 Células Th_3 336

3.4 Células dendríticas tolerogénicas 337

4. Tolerancia periférica en los linfocitos B 338

5. Homeostasis de la respuesta inmune antimicrobiana 339

5.1 Pérdida de linfocitos efectores secundaria a muerte por negligencia 340

5.2 Inhibición de la expansión clonal T mediada por CTLA-4 340

5.3 Muerte celular inducida por el sistema Fas/FasL 341

5.4 Células T reguladoras 341

6. Tolerancia oral 341

CAPÍTULO 14. MEMORIA INMUNITARIA 345

Leonardo Fainboim

1. Introducción 345

2. Bases celulares y moleculares de la memoria inmunitaria 345

3. Memoria de células B 346

4. Memoria de células B en el hombre 347

5. Memoria de células T 349

6. Papel de la cooperación CD4 en la diferenciación de linfocitos T CD8 de memoria 350

CAPÍTULO 15. INMUNIDAD ANTIVIRAL 353

Ana Ceballos y Juan Sabatté

1. Introducción 353

1.1 Características generales de los virus 353

1.2 Ciclo de replicación viral 355

1.3 Los virus pueden causar daño a las células que infectan 355

1.4 Modelos de infección viral 356

2. Inmunidad innata 358

2.1 El reconocimiento de componentes virales por *toll like receptors* (TLR) y receptores lectina de tipo C (RLC) pone en marcha la respuesta inmune antiviral innata 358

2.2 Las células NK inducen la apoptosis de células infectadas por virus y secretan IFN- γ y TNF- α 360

2.3 El sistema interferón como agente antiviral 362

2.4 Las células dendríticas plasmocitoides son las mayores productoras de IFN de tipo I 367

3. Inmunidad adaptativa 367

3.1 Las células dendríticas son las encargadas de iniciar la respuesta adaptativa mediante la captura, el procesamiento y la presentación de antígenos virales 368

3.2 Los linfocitos T $CD8^+$ se activan en el ganglio, se diferencian a linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos y migran al tejido inflamado para hacer frente a la infección 369

3.3 Respuesta B frente a la infección viral 374

3.4 Resolución del proceso infeccioso y "silenciamiento" asociado con la apoptosis de células efectoras y la generación de memoria inmunitaria 376

4. Mecanismos de evasión de la respuesta inmune 376

4.1 Interferencia en la actividad mediada por citocinas 376

4.2 Inhibición de la actividad de las células natural killer 379

4.3 Interferencia en la expresión y función de las moléculas del CMH 380

4.4 Disminución en la expresión de la molécula CD4 382

4.5 Interferencia viral en la apoptosis 383

4.6 Infección en sitios inmunológicamente privilegiados "ocultos" a la respuesta inmune 384

4.7 Producción de análogos de receptores para el fragmento Fc de la IgG (RFc γ) y retención de virus infecciosos por células foliculares dendríticas	384	5.7 Mecanismos de evasión mediados por células T supresoras	402
4.8 Variación antigénica	385	5.8 Otros mecanismos de evasión	402
4.9 Estrategias de evasión del sistema del complemento	386		

CAPÍTULO 16. INMUNIDAD ANTIPARASITARIA

Adriana Gruppi, Eva V. Acosta Rodríguez y Carolina L. Montes

1. Introducción	389
2. Papel de la inmunidad innata frente a las infecciones parasitarias	390
2.1 Mecanismos humorales propios de la inmunidad innata	390
2.2 Mecanismos celulares propios de la inmunidad innata	390
2.3 Papel de las células presentadoras de antígenos en la respuesta inmune innata y en la iniciación de la respuesta inmune adaptativa	392
3. Mecanismos que regulan la polarización Th1/Th2	393
4. Mecanismos efectores de resistencia propios de la inmunidad adaptativa	395
4.1 Mecanismos efectores contra parásitos intracelulares	395
4.2 Mecanismos efectores contra parásitos extracelulares	396
5. Mecanismos de evasión de la respuesta inmune	398
5.1 Evasión del reconocimiento específico	398
5.2 La variación antigénica como mecanismo de escape	399
5.3 Alteración de una presentación antigénica adecuada como mecanismo de evasión	400
5.4 Evasión por supresión de la respuesta inmune innata y/o adaptativa	400
5.5 Resistencia al ataque del complemento	400
5.6 El control de la disponibilidad, número y función de las células efectoras inmunes representa un mecanismo adicional de escape	401

CAPÍTULO 17. INMUNIDAD ANTIBACTERIANA

Verónica E. García, María Florencia Quiroga, Virginia Pasquinelli y Gustavo Javier Martínez

1. Introducción	407
2. Antagonismo microbiano	407
3. Inmunidad innata antibacteriana	408
3.1 Receptores de reconocimiento de la inmunidad innata	410
3.2 Papel del sistema del complemento en la inmunidad antibacteriana	412
3.3 Citocinas producidas en el transcurso de la respuesta inflamatoria antibacteriana aguda	413
3.4 Mecanismos microbicidas antibacterianos mediados por células fagocíticas	413
3.5 Papel de las células natural killer (NK) en la inmunidad antibacteriana	414
4. Papel de la inmunidad adaptativa frente a las infecciones bacterianas	414
5. Respuesta inmune contra las bacterias extracelulares	415
5.1 Inmunidad frente a <i>S. pneumoniae</i>	415
6. Respuesta inmune contra las bacterias intracelulares: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	416
6.1 Reconocimiento de <i>M. tuberculosis</i> por los macrófagos	418
6.2 Inicio de la respuesta inmune adaptativa en la tuberculosis	418
6.3 Mecanismos efectores que contribuyen a la eliminación de <i>M. tuberculosis</i>	419
7. Respuesta inmune contra una bacteria extracelular e intracelular: <i>B. pertussis</i>	420
7.1 Papel de los anticuerpos en la protección contra <i>B. pertussis</i>	421

7.2 Papel de la inmunidad mediada por células en la protección contra <i>B. pertussis</i>	421	6. Deficiencias de la respuesta inmune innata	441
7.3 Infiltrado celular en el pulmón durante la infección	422	6.1 Deficiencias del complemento	441
7.4 Respuesta T en el pulmón y en los nódulos linfáticos locales	422	6.2 Deficiencias de los fagocitos (mononucleares y polinucleares)	442
8. Mecanismos de evasión a la respuesta inmune antibacteriana	422	6.3 Enfermedad granulomatosa crónica	442
8.1 Evasión del sistema del complemento	422	7. Tratamiento de las IDP	445
8.2 Variación antigénica: alternancia entre dos fenotipos en forma reversible y hereditaria	423	7.1 Tratamiento sustitutivo con gammaglobulina	445
8.3 Producción de enzimas: proteasa de IgA	423	7.2 Trasplante de precursores hematopoyéticos y otras opciones terapéuticas	445
8.4 TLR como mecanismo de escape bacteriano	423	8. Inmunodeficiencias secundarias o adquiridas (IDS)	446
8.5 Manipulación de los ligandos de TLR	423	9. Virus de la Inmunodeficiencia humana	447
8.6 Evasión de la fagocitosis y destrucción por fagocitos	424	CAPÍTULO 19. HIPERSENSIBILIDAD	451
8.7 Modulación del procesamiento y presentación antigénica	424	Gabriela Salomone y Karen Nahmod	
8.8 Modulación bacteriana del procesamiento y presentación mediante CD1	424	1. Introducción	451
8.9 Efectos inhibitorios sobre linfocitos T	424	2. Hipersensibilidad de tipo I	451
CAPÍTULO 18. INMUNODEFICIENCIAS	429	2.1 Secuencia de eventos en las reacciones inflamatorias propias de los procesos alérgicos	453
Marta Zelazko y Sergio Rosenzweig		2.2 El mastocito, una célula clave en el desarrollo de la respuesta alérgica	455
1. Inmunodeficiencias primarias	429	2.3 Eosinófilos	461
1.1 Generalidades	429	2.4 Papel de las células T reguladoras (T _R) en la etiopatogenia de los procesos alérgicos	463
1.2 Características clínicas generales	430	2.5 Factores genéticos que predisponen al desarrollo de fenómenos alérgicos	463
1.3 El laboratorio en el diagnóstico inmunológico de las IDP	432	2.6 Enfermedades alérgicas	465
2. Clasificación de las IDP	433	2.7 Pruebas de alergia cutáneas	468
2.1 Deficiencias de la respuesta inmune adaptativa	434	2.8 Terapéutica antialérgica	469
2.2 Deficiencias de la respuesta inmune innata	436	2.9 Nuevos enfoques terapéuticos	470
2.3 Inmunodeficiencias asociadas o secundarias a otros síndromes congénitos o hereditarios	436	3. Hipersensibilidad de tipo II	471
2. Deficiencias de la respuesta inmune específica	436	3.1 Incompatibilidad ABO	472
4. Inmunodeficiencias combinadas	438	3.2 Eritroblastosis fetal	472
5. Inmunodeficiencias asociadas con otros defectos	441	4. Hipersensibilidad de tipo III	474
		5. Hipersensibilidad de tipo IV	475
		Índice analítico	479