

# **Bases de Inmunología e Interacción Neuroinmune II – Edición 2023**

Comienzo: 14 agosto 2023 / Finalización: 19 de noviembre 2022 (periodo recuperación y examen final hasta 10/12)

## **Unidad 1: Inmunología general**

### **Semana 1 / Clase Introductoria y bienvenida por los directores**

#### **Tema 1: Citoquinas y vías de señalización intracelular del sistema inmune.**

**Dictada por Dra Natalia Musco**

- Propiedades generales de las citoquinas. Pleiotropía, redundancia, sinergismo y antagonismo. Accionar autocrino, paracrino y endocrino
- Familias de citoquinas y función general: IL-1, factores de necrosis tumoral (TNF), interferones (IFN) y superfamilia de hematopoyetinas.
- Tipo de receptores y forma de activación: superfamilia de las inmunoglobulinas, clase I y II, para TNF y TGF, y receptor de quimioquinas
- La vía de señalización JAK-STAT y las proteínas SOCS
- Ejemplo de citoquinas: TNF alfa, IL-6 e IL-1beta
- Utilidad de fármacos que actúan sobre la vía JAK-STAT en patologías autoinmunes

### **Semana 2 / Tema 2: Inflamasoma: un componente fundamental en la respuesta inflamatoria**

**Dictada por Dra Analía Trevani**

- Definición
- Ensamblaje de sus componentes
- Su rol como complejo sensor de varios tipos celulares. Activación vía DAMPs y PAMPs.
- Capacidad de activación caspasas proinflamatorias para activación posterior de IL-1 beta e IL-18

### **Semana 3 / Tema 3: Linfocitos NKT, T gamma delta y células linfoides innatas: un puente entre la inmunidad innata y adaptativa**

**Dictada por Dra Carolina Cristina Jancic**

- NKT: generalidades. Tipo de receptores que presenta. Reconocimiento de CD1. Su capacidad para modular la respuesta inmune
- Linfocitos T gamma delta: generalidades. Características de receptor gamma delta Poblaciones asociadas a tejidos. Activación independiente de MHC. Función proinflamatoria
- Células linfoides innatas: características generales y distintivas (carencia de receptor antigénico). Modo de activación. Subgrupos: ILC1, ILC2, ILC3 y LTi. Funciones pro y antiinflamatoria

## **Semana 4 / Tema 4: La interacción bidireccional cerebro-intestino-microbioma en condiciones normales**

**Dictada por Dr Martín Rumbo**

- Del intestino al cerebro: Síntesis bacteriana de moléculas neuroactivas. Mecanismo reguladores directos e indirectos de la microbiota sobre la función del SNC y el sistema autónomo. Neuronas y TLRs: ¿Podrían interactuar directamente las neuronas con los PAMPs?
- Del cerebro al intestino: El papel dual del sistema autónomo: sensor de microbiota y modificador de la misma. Inmunomodulación por el nervio vago. Mecanismos utilizados por el SNC para modificar la microbiota y barrera intestinal.

## **Unidad 2: Inmunología relacionada con el sistema nervioso**

### **Semana 5 / Tema 1: Sistema inmune de meninge en la normalidad y en condiciones patológicas como esclerosis múltiple.**

**Dictada por Dr Santiago Méndez Huergo**

- El espacio subaracnoideo y los vasos linfáticos meníngicos: sitios claves de residencia de células del sistema inmune en situación fisiológica. Células inmunes que albergan.
- Linfocitos T residentes de meninges: función antiinflamatoria
- Las células linfoides innatas (ILC) : IL-33 y el rol de ILC 2 en el SNC.
- Otros componentes inmune de las meninges: macrófagos y células mieloides que expresan MHC clase II
- Vía de acceso de las citoquinas producidas por el sistema inmune al SNC
- Los folículos linfoides ectópicos meníngicos: su papel como perpetuador de inflamación en el SNC en esclerosis múltiple

### **Semana 6 / Tema 2: Influencia del sistema inmune sobre las funciones cognitivas y comportamiento social**

**Dictada por Dra. Amaicha Mara Depino**

Influencia del LT residente de meninge y la producción de IL-4 en el aprendizaje y la memoria

- El rol BDNF e IL-33 como moduladores cognitivos
- Citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , and IL-6 ): en detrimento o a favor de las funciones cognitivas?
- Viceversa: Como el aprendizaje y la ejercitación de la memoria aumenta el número de linfocitos T y la síntesis de IL -4.
- Interferón gamma e IL-17: citoquinas “sociales”?
- ¿Por qué las citoquinas pueden ejercer efectos sobre el cerebro?: la vía común JAK-STAT

### **Semana 7 / Tema 3: Linfocito B en enfermedades autoinmune SNC (esclerosis multiple/ NMOSD)**

**Dictada por Dra Berenice Silva**

- Linfocito B: más que una fábrica de anticuerpos. Como el uso de rituximab demuestra un rol patogénico no dependiente de síntesis de anticuerpos. La capacidad del LB para presentación de antígenos y producción de citoquinas
- El papel dual de LB: pro y antiinflamatorio
- El rol pro inflamatorio de los linfocitos B: producción de GM-CSF e IL-6 e inducción de diferenciación Th1/Th17. La síntesis de LT- $\alpha$  e infiltración linfocitaria del SNC via CXCL13
- El LB es un potente presentador de antígeno y polarizador para el LT a Th1 y Th17
- Breg y B10: las células B reguladoras y la síntesis de IL-13, IL-10, IL-35 y TGF- $\beta$
- Células plasmáticas vs LB de memoria en la esclerosis múltiple: accionar anti y pro inflamatorio

### **Semana 8 / Tema 4: ¿Puede el sistema inmune favorecer la mielinización del SNC?**

**Dictada por Dra Ana Maria Adamo**

- El rol paradójico de la microglia y monocitos en la remielinización: La fagocitosis y la acción de citoquinas (IGF-1 e TGF- $\beta$ ) como factores pro mielinización
- La influencia de los Treg sobre los oligodendrocitos: el factor de crecimiento CCN3
- influencia en las patologías desmielinizantes de la actividad pro mielinizante y desmielinizante producido por el sistema inmune:

### **Semana 9 / Tema 5: Disbiosis y microbiota en las patologías neurológicas.**

**Dictada por Dr Sergio Baranzini**

- Influencia de la inflamación intestinal y la disbiosis en la EAE (Experimental autoimmune encephalomyelitis). Mecanismos de autoinmunidad involucrados
- 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 y otras patologías neurológicas: influencia de la disbiosis

## **Unidad 3: integración de conceptos: patologías neuroinmunológicas y aspectos relacionados con el tratamiento y diagnóstico**

### **Semana 10 / Tema 1: Formas progresivas de esclerosis múltiple**

**Dictada por Dra Berenice Silva**

- Mecanismo inmune dependiente: Producción de moléculas neurotóxicas por macrófagos y astrocitos. Folicúlos linfoides meníngeos y linfocitos B. Linfocitos T periféricos activados crónicamente.
- Mecanismo inmune independiente: estrés oxidativo y daño mitocondrial

### **Semana 11 / Tema 2: Alzheimer y neuroinflamación**

**Dictada por Dra Laura Morelli**

- Rol de de la inmunidad innata: la microglia y la acción de las citoquinas IL-1 $\beta$  and IL-23
- Inflamasoma: un actor fundamental de la neuroinflamación.
- Inmunidad adaptativa: amiga o enemiga? La producción de anticuerpos por LB , la acción de los LT CD4 y Treg

### **Semana 12 / Tema 3: Miastenia gravis**

**Dictada por José Luis Di Pace**

- Generalidades
- Formas clínicas y autoanticuerpos (ACRA y anti MUSK)
- Fisiopatología: autoanticuerpos y la acción del complemento en el daño de la placa neuromuscular.

### **Tema 4: Miopatías inflamatorias autoinmune idiopáticas**

**Dictada por Dr Marcelo Rugiero:**

- Generalidades y formas clínicas
- Autoanticuerpos relacionados
- Fisiopatogenia: mimetismo molecular, el uso de estatinas y la patología oncológica como gatillantes potenciales
- Miopatías... sin miopatía? clasificaciones actuales

## **Semana 13 / Tema 5: Determinaciones de laboratorio en patologías neurológicas inmunomediadas.**

**Dictara por Dra Graciela Ramos**

- Bandas oligoclonales: origen de las mismas. Método de estudio y clasificación. Implicancia clínica
- Anti gangliósidos: generalidades. Tipo de anticuerpo y asociación clínica. Método de estudio. Utilidad en el diagnóstico
- AQP4: su valor como herramienta diagnóstica y para control de tratamiento. Método de estudio basado en células versus no basado en células: ventajas y desventajas. AQPA 4 negativo y Anti MOG:
- Anticuerpo antineuronales: significado y correlación con patologías neurológicas y oncológicas
- Laboratorio de patologías autoinmune sistemáticas de interés en para neurología: determinación en lupus, síndrome de Sjogren, síndrome antifosfolipídico y vasculitis

## **Semana 14 / Tema 6: Inmunosupresión secundaria a tratamiento de enfermedades autoinmunes del SNC**

**Dictado por Dr Edson Chiganer**

- No se infecta de lo que quiere, sino de lo que puede: componentes del sistema inmune y su función de defensas frente a patógenos.
- Magnitud de inmunosupresión con fármacos utilizados
- Vacunación en inmunosuprimidos: utilidad de la intervención. ¿Cuándo vacunar?
- Hipogammaglobulinemia post rituximab: causa y duración. Cuando aplicar gammaglobulina supletoria

**Desde el 17/11 al 10/12 período de Repaso / recuperación y Examen Final.**

---

**Resumen de cronograma de clases**

---

<b>SEMANA</b>	<b>FECHA</b>	<b>ACTIVIDAD</b>
		<b>UNIDAD 1</b>

---

1	14 de agosto	Bienvenida e Introducción al curso y Tema 1: Citoquinas
2	21 de agosto	Tema 2: Inflamasoma
3	28 de agosto	Tema 3: NKT, LT gamma delta e ILC
4	4 de septiembre	Tema 4: Interacción cerebro-intestino-microbioma

## UNIDAD 2

5	11 de septiembre	Tema 1: Sistema Inmune de meninge
6	18 de septiembre	Tema 2: Sistema inmune y funciones cognitivas
7	25 de septiembre	Tema 3: Linfocito B en enfermedades autoinmunes SNC
8	2 de octubre	Tema 4: Sistema inmune y mielinización del SNC
9	9 de octubre	Tema 5: Microbiota y patología SNC

## UNIDAD 3

10	16 de octubre	Tema 1: Esclerosis múltiple progresiva
11	23 de octubre	Tema 2: Alzheimer y neuroinflamación
12	30 de octubre	Tema 3: Miastenia gravis Tema 4: Miopatías inflamatorias idiopáticas
13	6 de noviembre	Tema 5: Laboratorio en patologías neurológicas inmunomediadas.
14	13 de noviembre	Tema 6: Inmunosupresión secundaria a tratamiento

**Desde el 17/11 al 10/12**

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

**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 Marcelo Rugiero:** Médico especialista en Neurología. Jefe del servicio de Neurología del Hospital Italiano. Ex Presidente de la Sociedad Neurológica Argentina.

**Dr José Luis Di Pace:** Médico especialista en Neurología. Médico de planta del Servicio de Neurología y miembro del consultorio de Neuroinmunología del Hospital Carlos G. Durand. Ex Presidente de la Sociedad Neurológica Argentina. Subdirector de Carrera Médico especialista Neurología del Hospital Carlos G. Durand

**Dra Graciela Ramos:** Licenciada en bioquímica especialista en Inmunología. Master Psiconeuroinmunoendocrinología (Universidad Favaloro). Bioquímica área Neuroinmunología del Laboratorio de Inmunología de la Unidad Inmunología e Histocompatibilidad del Hospital Carlos G. Durand.

**Dr Sergio Baranzini:** Licenciado en bioquímica clínica (UBA). Doctorado (PhD) en genética molecular humana (UBA). Profesor Asociado Residente de Neurología de la University of California, San Francisco (UCSF). 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) de UCSF. Miembro de la American Association of Immunologists, del International Multiple Sclerosis Genetics Consortium y miembro electo de la American Academy of Neurology. Miembro del cuerpo editorial de las revistas MS Journal, Neurology y mSystems.

**Dr Martín 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 de 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- CICPBA - UNLP).

**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)

**Dra Analia Trevani:** Licenciada en Ciencias Biológicas. Doctora en Ciencias Biológicas (UBA). Investigadora independiente de CONICET en el área de Inmunología de la Academia Nacional de Medicina. Jefa de Trabajos Prácticos de Inmunología del Departamento de Microbiología e Inmunología de la Facultad de Medicina de la UBA. Directora del laboratorio de Inmunidad Innata del Instituto de Medicina Experimental de la Academia Nacional de Medicina.

**Dra Carolina Cristina Jancic:** Licenciada en Ciencias Biológicas. Doctora en Ciencias Biológicas (UBA). Investigadora Independiente de CONICET en el área de Inmunología de la Academia Nacional de Medicina.

**Dra Ana Maria Adamo:** Licenciada en Bioquímica. Doctora en Biología Molecular (UBA). Investigadora Independiente, IQUIFIB-CONICET. Profesora Titular Cátedra de Química Biológica Patológica, dedicación del Departamento de Química Biológica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA). Miembro de la Sociedad Argentina de Investigaciones en Neurociencias y de Society for Neuroscience

**Dra Laura Morelli:** Licenciada en Bioquímica. Doctora en Inmunología molecular (UBA). Investigador principal en Instituto Leloir (CONICET)