



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO



CONTENIDO DE CARTA DESCRIPTIVA

1.- IDENTIFICACIÓN

Curso: Inmunología Molecular

Programa: Maestría y Doctorado en Inmunobiología

Nivel: Posgrado

Departamento: Microbiología e Inmunología

Laboratorio: Inmunología y Virología

Período académico: Agosto- Diciembre de 2008

Clave de la materia: MCI5103

Pre-requisitos: MCI5102

Frecuencia: Curso teórico: 6hr por semana, 48 hr en total

Curso práctico: no aplica

Horario: Sin definir

Créditos: 9

Maestros del Curso: Dr. Moisés Franco Molina

Dra. Cristina Rodríguez Padilla

Dr. Edgar Mendoza Gamboa

2. DESCRIPCIÓN DEL CURSO

El curso de Inmunología Molecular es un curso teórico dónde el alumno analiza y discute una serie de artículos científicos que aportaron los conocimientos fundamentales acerca de como están constituidos, integrados y regulados a nivel molecular los componentes de la inmunidad. Este curso se desarrollará con la exposición oral por parte del maestro y la participación activa de los alumnos, quienes analizarán los artículos científicos y bibliografía relacionados con dichos temas, con el fin de que se cubran los aspectos más importantes de esta materia. En este curso el alumno aprenderá a discutir e interpretar los resultados de las investigaciones que llevaron al desarrollo de la inmunología molecular.

3. OBJETIVO GENERAL DEL CURSO

Al finalizar este curso el estudiante será capaz de entender los trabajos científicos que llevaron al desarrollo de la inmunología molecular y que sentaron las bases para el conocimiento de los mecanismos para el desarrollo, la activación y la regulación de los linfocitos T y B y las bases moleculares de la respuesta inmune en Cáncer.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al finalizar el curso, el alumno será capaz de:

- 1.- Comprender los mecanismos moleculares del desarrollo y la maduración de las células B y T.
- 2.- Comprender los mecanismos moleculares que llevan a la activación de las células B y T.
- 3.- Reconocerá la importancia de las moléculas accesorias que llevan a la estimulación de las células implicadas en la respuesta inmune.
- 4.- Comprenderá los mecanismos regulatorios de la respuesta inmune a través de la expresión de genes de citocinas.
- 5.- Explicará los mecanismos moleculares que llevaron al entendimiento de la respuesta inmune en cáncer.

4. CONTENIDO TEMÁTICO

ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS B

Diversidad del repertorio de anticuerpos
Control transcripcional de la producción de anticuerpos
Papel de RAG1 y RAG2 en el desarrollo de linfocitos B
Selección clonal de linfocitos B
Mecanismos moleculares de switch en linfocitos B
Desarrollo de linfocitos B en ratones transgénicos
Papel de las tirosina cinasas en el desarrollo de linfocitos B (Btk)

ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS T

Genes del receptor de los linfocitos T
Reordenamiento y generación de diversidad del receptor en linfocitos T
Mecanismos de selección negativa y positiva en el timo
Factores de transcripción y señales en la diferenciación de linfocitos T
Desarrollo de linfocitos T en ratones transgénicos del receptor TCR
Desarrollo de linfocitos T en ratones transgénicos MHC clase II
Papel de las tirosin cinasas en el desarrollo de linfocitos T

MECANISMOS MOLECULARES DE ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS B

Moléculas de superficie de los linfocitos B
Receptor para antígeno en linfocitos B
Mecanismos de co-estimulación en linfocitos B
Vías de señalización en linfocitos B
Señalización por el BCR
Papel de las tirosina cinasas en la activación de linfocitos B
Papel de CD45
Papel de CD40 y su ligando
Mecanismos de apoptosis en linfocitos B

MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T

- Especificidad y función del receptor para antígeno $\alpha\beta$ y $\gamma\delta$
- El módulo CD3 y proteínas asociadas al receptor
- Funciones de transmisión de señales del módulo CD3
- Moléculas accesorias de los linfocitos T
- Papel de las señales coestimuladoras en linfocitos T
- El proceso de activación de los linfocitos T
- Activación de la transcripción y expresión de genes específicos
- Papel de MAPK cinasas y fosfatasas en la activación
- Mecanismos moleculares de anergia en linfocitos T
- Aspectos moleculares de la función de los linfocitos T citotóxicos
- Genes activados para la función citotóxica
- Mecanismos de muerte celular por necrosis y por apoptosis

MECANISMOS REGULATORIOS DE LA EXPRESIÓN DE CITOCINAS

- Las citocinas producidas por células TH1 y TH2
- Las funciones de las principales citocinas de TH1 y TH2
- Regulación cruzada de citocinas TH1 y TH2
- Familias de receptores para las citocinas
- Análisis de las regiones regulatorias de las citocinas.
- Factores de transcripción en la expresión de citocinas TH1 y TH2
- Papel de las proteínas STAT y JAK
- Papel de las citoquinas en apoptosis
- Inactivación de genes de diversas citocinas y otros genes de interés en la respuesta inmune

ASPECTOS MOLECULARES DE LA RESPUESTA INMUNE EN CÁNCER

- Papel de los oncogenes y genes supresores de tumor.
- Apoptosis en cáncer
- Mecanismos antitumorales
- Mecanismos moleculares de evasión de la respuesta antitumoral.
- Expresión de citocinas TH2
- Inhibición de la expresión de MHC clase I
- Inactivación de linfocitos por falta de expresión de moléculas co estimuladoras
- Inducción de apoptosis de linfocitos por expresión en el tumor de Fas y el ligando de Fas
- Inhibición de la expresión de proteínas transductoras de señales y proteínas cinasas en linfocitos
- Alternativas experimentales de tratamiento en cáncer
- Utilización de citocinas recombinantes para el tratamiento del cáncer
- Identificación molecular de oncogenes y genes supresores de tumor como antígenos específicos de tumor

VACUNAS Y LA RESPUESTA INMUNE

Peptidos inductores de CTL como vacunas en cáncer
Características de las vacunas basadas en peptidos
Vacunas con células dendríticas cargadas con peptidos de antígenos específicos de tumores
Vacunas basadas en la modificación de células tumorales con genes de citocinas
Vacunas con células dendríticas modificadas con genes de citocinas
Vacunas de DNA en cáncer
Inducción de CTL con plásmidos que expresan antígenos específicos de tumor
Inducción de inmunidad antitumoral con plásmidos que expresan diferentes citocina
Análisis de otras estrategias de vacunas en cáncer

5. EXPERIENCIAS DE APRENDIZAJE

El curso teórico comprende 48 horas de clase, para la aprobación del curso el alumno hará una exposición individual oral de artículos científicos sugeridos por los maestros relacionados con los temas y se harán consultas en libros y en internet, de algunos de los puntos relacionados con el contenido tematico los cuales se presentarán en forma escrita.

6. EVALUACIÓN DEL CURSO

Se presentará un sólo examen final. Para presentar este examen es requisito: a) asistir cuando menos al 80% de las clases teóricas, b) participar activamente en todas las clases, mediante intervenciones directas o presentación de trabajos de investigación.

| | |
|--|------------------|
| Valor del examen teórico | 30 puntos |
| Valor de la presentación de seminarios y consultas bibliograficas | 60 puntos |
| Valor de participación de intervenciones | 10 puntos |

*REGLAMENTO DE EXAMENES DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN.

Artículo 16.-Para sustentar examen ordinario se requiere haber asistido cuando menos al 80% del total de clases impartidas durante el ciclo escolar. Sin embargo, el Reglamento Interno de cada Facultad o Escuela podrá establecer excepciones a esta regla en algunas materias del Plan de estudios o en todas ellas

7. BIBLIOGRAFÍA

LIBROS DE CONSULTA

Abbas, A. K., Litchman, A. H. and Pober, J. S. 1999. *Inmunología Celular y Molecular*. Mac Graw Hill-Interamericana. España

Goldsby, R. A., Kindt, T. J., Osborne, and Kuby, J. 2004. *Inmunología*. Mac Graw Hill-Interamericana. México

Roitt, I. M. and Delves, P. J. 2003. *Inmunología. Fundamentos*. Editorial Médica Panamericana. Argentina

ARTICULOS CIENTÍFICOS

ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE LAS CÉLULAS B

Tonegawa, S. 1983. Somatic generation of antibody diversity. *Nature*. **302**:575

Chen, J., et al., 1994. Probing immune functions in RAG-deficient mice. *Curr. Opinion in Immunol.* **6**: 313

Fugmann S. D., et al., 2000. The RAG proteins and V(D) J recombination: Complexes, ends and transposition. *Ann Rev Immunol.* **18**: 495

Benschop, R. J. and Cambier, J. C. 1999. B-cell development: signal transduction by antigen receptors and their surrogates. *Curr. Opinion. Immunol.* **11**: 143

Hardy, R R ., and Hayakawa, K. 2001. B-cell development pathways. *Ann. Rev. Immunol.* **19**: 595

Manis J. P. et al., 2002. Mechanism and control of class-switch recombination. *Trends Immunol.* **23**: 31

Meffre, E. et al., 2000. Antibody regulation of B – cell development. *Nature Immunology* **1**:379

Papavasiliou, F. N. and Schatz, D. G. 2002. Somatic hypermutation of immunoglobulin genes. Merging mechanism for genetic diversity. *Cell.* **109**: 535

ANÁLISIS DEL DESARROLLO DE LAS CÉLULAS T

Ashton- Richardt, P. G. et al., 1994. Evidence for a differential avidity model of T.cel selection in the thymus. *Cell*. **74**: 577

Ellmeier, W. et al., 1999. The regulation of CD4 and CD8 coreceptor gene expression during T cell development. *Ann. Rev. Immunol.* **17**: 523

Osborne, B. A. 2000. Transcriptional control of T- cell development. *Curr. Opin. Immunol.* **12**:256

Camper, S. A. 1987. Research applications of transgenic mice. *Biotechniques.* **5**: 638

Sharpe, A. H. 1995. Analysis of lymphocyte costimulation in vivo using transgenic and knockout mice. *Curr. Opin. Immunol.* **7**: 389

ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS B

Clark, E. A. and Lane, P. J. L. 1991. Regulation of human B-cell activation and adhesion. *Ann. Rev. Immunol.* **9**: 97

Parker, D. C. 1993. T cell- dependent B-cell activation. *Ann. Rev. Immunol.* **11**: 331

Berland, R. and Wortis, H. H. 2002. Origins and functions of B-1 cell with notes on the role of CD5. *Ann. Rev. Immunol.* **20**:253

Matsuuchi, L., and Gold, M. R. 2001. New view of BCR structure and organization. *Curr. Opinion in Immunology.***13**: 270

ACTIVACIÓN DE LOS CÉLULAS T

Jenkins, M K. et al., 2001. In vivo activation of antigen-specific CD4 T cells. *Annual Review of Immunology.***19**:23

Grakoui, A., et al., 1999. The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. *Science.* **285**: 221

Hayday, A. 2000. $\gamma\delta$ Cells: A right time and right place for a conserved third way of protection. *Ann. Rev. Immunol.* **9**: 1975

Salomon, B., and Bluestone, J. A. 2001. Complexities of CD28/ B7: CTL-4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation: *Ann. Rev. Immunol.* **19**:225

Myung, P. S. et al., 2000. Adapter proteins in lymphocyte antigen receptor signalling. *Curr. Opin. Immunol.* **12**: 256

Lanzavecchia, A., et al., 1999. From TCR engagement to T- cell activation: a kinetic view of T cell behaviour. *Cell.* **96**: 1

Oosterwegel, A., et al., 1999. CTLA-4 and T cell activation. *Current Opinion in Immunology.* **11**: 294

Kagi, D., et al. 1994. Fas and perforin as major mechanisms of T cell-mediated cytotoxicity. *Science.* **265**: 528

Russell. J. H. and Ley, T. J. 2002. Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Ann. Rev. Immunol.* **20**:370

REGULACIÓN POR CITOCINAS

Sprang, S. R., Bazn J. F. 1993. Cytokine structural taxonomy and mechanism of receptor engagement. *Current Opin. Struct. Biol.* **3**: 815

Mossman, T. R. et al., 1986. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profile of lymphokine activities and secreted proteina. *J. Immunol.* **136**: 248

Rengarajan, J., et al., 2000. Transcriptional regulation of Th_H1/Th_H2 polarization. *Immunol. Today.* **10**: 479

Gao, J L., et al., 1997. Impaired host defense, hematopoiesis, granulomatous inflammation and type 1-type2 cytokine balance in mice lacking CC chemokine receptor 1. *J. Exp. Med.* **185**: 1959

Szabo, S. J., et al.,2000. A novel. Transcription factor, T-bet, directs T_H1 ilneage conmmitment. *Cell.* **100**: 655-669

Brennan P. et al., 1997. Phosphatidylinositol 3-kinase couples the interleukin-2 receptor to the cell cycle regulatorE2F. *Immunity.* **7**:679

Chomarat, P., et al., 1998. Interleukin-4 and interleukin-13. Teir similarities and discrepancies. *Int. Rev. Immunol.***17**:1

Hirano, T. 1998. Interleukin 6 and its receptor: Ten years later. *Int. Rev. Immunol.* **16**: 249

Komatsu, T., et al., 1998. IL-12 and viral infections. *Cytokine Growth Factor Rev.* **9**: 277

McKanzie G. J. et al., 1999. Simultaneous disruption of interleukin IL-4 and IL-13 defines individual roles in T helper cell type2- mediated responses. *J. Exp. Med.* **189**: 1565

Mosmann, T. R., and Moore K. W. 1991. The role of IL-10 in cross regulation of Th1 and Th2 response. *Immunology Today*. **12**: 49

Waldmann T. A., et al., 1999. The multifaced regulation in interleukin-15 expression and the role of this cytokine in NK cell differentiation and host response to intracellular pathogens. *Ann Rev Immunol*. **17**: 19

Young, H. A. and Hardy K. J. 1995. Role of interferon gamma in immune cell regulation *J. Leuk. Biol.* **58**: 37

Walzac H., et al.,1999. Tumoricidal activity of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligands in vivo. *Nat. Med.* **5**: 157

Miyajima A. et al., 1992. Common subunits of cytokine receptors and the functional redundancy of cytokines. *Trends Biol. Sci.* **17**: 378

Gadina, M., et al., 2001. Signaling by type I and II cytokine receptors. Ten years after: *Curr. Opin. Immunol.* **3**: 363

Zingoni, A., et al., 1998. The chemokine receptor CCR8 is preferentially expressed in Th2 but not Th1 cell. *J Immunol.* **161**: 547

RESPUESTA IMMUNE EN CÁNCER

Houghton, A. N. et al., 2001. Immunity against cancer: lessons learned from melanoma. *Curr. Opin. Immunol.* **13**:134

Kufe, D. W. 2000. Smallpox, polio and now a cancer vaccine? *Nature Med.* **6**: 252

Rosenberg, S. A. 2001. Progress in human tumour immunology and immunotherapy. *Nature*.**411**: 380

Rosenberg, S. A. et al., 1994. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor- infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J. Nat. Cancer Inst.* **86**: 1159

Allison J. P., et al., 1995. Manipulation of costimulatory signals to enhance antitumor T- cell responses. *Curr. Opin. Immunol.* **7**: 682

Boon, T. et al., 1997. Tumor antigens recognized by T cells. *Immunol. Today.* **18**: 267

Hsu. F. J. et al., 1997. Tumor – specific idotype vaccine in the treatment of patients with B-cell lymphoma. *Blood.* **89**:3129

Baselga J., et al., 1996. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with her2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncology* **14**: 737