

Índice

PRÓLOGO	17
1. HISTORIA DE LA INMUNOGENÉTICA.....	19
Conceptos por estudiar	19
Objetivos para el aprendizaje	19
1.1. Inmunogenética.....	19
1.2. Historia de los grupos sanguíneos A, B y O.....	20
1.2.1. <i>Locus génico de los grupos sanguíneos ABO</i>	22
1.3. Historia del antígeno Rh.....	22
1.3.1. <i>Aplicaciones prácticas de conocer los grupos sanguíneos</i>	23
1.4. Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad	24
1.4.1. <i>Historia del complejo principal de histocompatibilidad</i>	25
1.4.2. <i>George Snell</i>	25
1.4.3. <i>Jean Dausset</i>	26
1.4.4. <i>Baruj Benacerraf</i>	26
1.4.5. <i>Stanley G. Nathenson</i>	26
1.4.6. <i>Función de las moléculas de histocompatibilidad</i>	26
1.5. Historia del reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas: Susumu Tonegawa.....	27
1.5.1. <i>Origen de la diversidad de anticuerpos</i>	27
1.6. De las mutaciones en las inmunodeficiencias primarias a la terapia génica.....	32
1.7. Conclusiones.....	33
Resumen conceptual.....	34
Preguntas de evaluación (verdadero o falso).....	35

2. INTRODUCCIÓN AL SISTEMA INMUNITARIO.....	37
Conceptos por estudiar.....	37
Objetivos para el aprendizaje.....	37
2.1. El sistema inmunitario.....	37
2.2. Órganos, tejidos y células inmunitarias.....	39
2.2.1. Órganos y tejidos.....	39
2.2.2. Células (leucocitos).....	40
2.2.3. Circulación leucocitaria e inflamación.....	41
2.3. Sistema inmunitario innato y adaptativo.....	42
2.4. Moléculas importantes en el sistema inmunitario.....	43
2.4.1. Inmunidad innata.....	44
2.4.2. Inmunidad adaptativa.....	46
2.4.3. Otras moléculas comunes a la inmunidad innata y adaptativa.....	48
2.5. Respuesta inmunitaria.....	50
2.6. Microbiota y sistema inmunitario.....	51
2.7. Conclusiones.....	52
Resumen conceptual.....	53
Preguntas de evaluación (verdadero o falso).....	53
3. GENES DE LOS ANTICUERPOS.....	55
Conceptos por estudiar.....	55
Objetivos para el aprendizaje.....	55
3.1. Estructura básica de los anticuerpos.....	55
3.2. Estructura del receptor de la célula B.....	57
3.3. Organización génica de la línea germinal.....	58
3.3.1. Regiones variables de las cadenas ligeras.....	59
3.3.2. Regiones variables de las cadenas pesadas.....	59
3.3.3. Segmentos constantes (cadena ligera): κ o λ	60
3.3.4. Segmentos constantes (cadena pesada): $C\mu$, $C\delta$, $C\gamma 3$, $C\gamma 1$, $Ca1$, $C\gamma 2$, $C\gamma 4$, $C\epsilon$ y $Ca2$	60
3.4. Secuencia de reordenamiento génico de los segmentos V(D)J.....	60
3.4.1. Reordenamiento del locus de la cadena pesada (H).....	60
3.4.2. Reordenamiento del locus de la cadena ligera (L).....	60
3.4.3. Asociación de las cadenas pesadas y ligeras.....	62
3.5. Exclusión alélica.....	62
3.6. Mecanismos de reordenamiento: regla 12-23.....	63
3.7. Generación de diversidad de los anticuerpos.....	64
3.8. Asociación de las diferentes regiones C_H : cambio de clase.....	66
3.9. Formas transmembranal y secretada de Ac.....	69
3.10. Desarrollo de los linfocitos B en la médula ósea.....	69

3.10.1. Estadios de diferenciación de las células B	69
3.11. Selección del repertorio de células B	71
3.12. Linfocitos B en los centros germinales	72
3.13. Proceso de hipermutación somática	73
3.14. Heterogeneidad de los linfocitos B	73
3.15. Memoria inmunológica	74
3.16. Conclusiones	74
Resumen conceptual	75
Preguntas de evaluación (verdadero o falso)	76
 4. GENES DEL RECEPTOR DE ANTÍGENO DEL LINFOCITO T	77
Conceptos por estudiar	77
Objetivos para el aprendizaje	77
4.1. Estructura del receptor de antígeno de las células T	77
4.2. Organización de los genes TCR en línea germinal	79
4.3. Secuencia de reordenamiento de segmentos	79
4.3.1. Reordenamiento del locus $TCR\beta$	80
4.3.2. Asociación de las cadenas $TCR\beta$ y $pre-T\alpha$	81
4.3.3. Reordenamiento del locus $TCR\alpha$	81
4.3.4. Asociación de las cadenas $TCR\alpha$ y $TCR\beta$	82
4.3.5. Reordenamiento de los loci $TCR\gamma$ y $TCR\delta$	82
4.4. Monoespecificidad del TCR por exclusión alélica e isotípica	82
4.5. Mecanismo de reordenamiento de segmentos génicos del TCR: regla 12-23	83
4.6. Generación y amplificación de la diversidad del TCR	84
4.6.1. Generación de diversidad del TCR por reordenamiento al azar de segmentos $V(D)J$	84
4.6.2. Generación de diversidad del TCR por asociación al azar de cadenas en cada linfocito T	85
4.6.3. Amplificación de la diversidad del TCR por diversidad de unión de segmentos (nucleótidos N y P)	85
4.7. Desarrollo de los linfocitos T en el timo	86
4.7.1. El timo como microambiente	86
4.7.2. Estadios de diferenciación de los linfocitos T	86
4.8. Selección del repertorio restringido y tolerante de los linfocitos $T\alpha\beta$	88
4.8.1. Selección positiva	88
4.8.2. Selección negativa	88
4.9. Heterogeneidad de los linfocitos T efectores	88
4.10. Memoria inmunitaria de los linfocitos T	89
4.11. Conclusiones	90
Resumen conceptual	90
Preguntas de evaluación (verdadero o falso)	91

5. EL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD.....	93
Conceptos por estudiar.....	93
Objetivos para el aprendizaje.....	93
5.1. El complejo principal de histocompatibilidad.....	94
5.2. Genes del complejo principal de histocompatibilidad.....	95
5.2.1. <i>Región de genes de clase I</i>	95
5.2.2. <i>Región de genes de clase II</i>	96
5.2.3. <i>Región de genes de clase III</i>	96
5.3. Antígenos HLA de clase I.....	97
5.3.1. <i>Cavidad de unión de péptidos</i>	98
5.3.2. <i>Restricción por HLA</i>	98
5.4. Antígenos HLA de clase II.....	99
5.5. Nomenclatura del sistema HLA.....	101
5.6. Mecanismos de variabilidad.....	102
5.6.1. <i>Poligenia</i>	103
5.6.2. <i>Codominancia</i>	103
5.6.3. <i>Polimorfismo</i>	104
5.6.4. <i>Complementación</i>	105
5.7. Fisiología del sistema HLA.....	106
5.8. Consecuencias del polimorfismo HLA.....	107
5.8.1. <i>Asociación HLA-enfermedad</i>	107
5.8.2. <i>Respuesta a los fármacos</i>	110
5.8.3. <i>Estudios familiares, de medicina legal y forense</i>	111
5.9. HLA y trasplante de órganos.....	112
5.10. Conclusiones.....	116
Resumen conceptual.....	117
Preguntas de evaluación (verdadero o falso).....	117
6. RECEPTORES INNATOS.....	119
Conceptos por estudiar.....	119
Objetivos para el aprendizaje.....	119
6.1. Receptores inmunitarios.....	119
6.1.1. <i>PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos</i>	120
6.1.2. <i>DAMP: patrones moleculares asociados a daño celular</i>	121
6.2. PRR (receptores de reconocimiento de patrones).....	121
6.2.1. <i>Familias y tipos de PRR</i>	122
6.2.2. <i>Scavenger receptors</i>	125
6.2.3. <i>Receptores tipo Toll</i>	126
6.2.4. <i>Receptores tipo lectina C</i>	128
6.2.5. <i>Receptores tipo NOD</i>	129
6.3. Receptores de los linfocitos NK.....	131

6.3.1. Receptores citotóxicos de linfocitos NK.....	131
6.3.2. Receptores activadores e inhibidores de la lisis de los linfocitos NK.....	135
6.3.3. Localización de los genes de los receptores de los linfocitos NK.....	136
6.3.4. Terapia.....	137
6.4. Receptores de opsoninas.....	137
6.4.1. Receptores de factores del complemento.....	137
6.4.2. Receptores para el Fc de las inmunoglobulinas.....	141
6.5. Moléculas de adhesión.....	145
6.5.1. Familia de las selectinas.....	146
6.5.2. Familia de las integrinas.....	147
6.5.3. Superfamilia de las inmunoglobulinas.....	152
6.5.4. Familia de las mucinas.....	152
6.5.5. Cadherinas.....	152
6.6. Conclusiones.....	153
Resumen conceptual.....	154
Preguntas de evaluación (verdadero o falso).....	155
 7. GENES DE CITOCINAS Y QUIMIOCINAS.....	 157
Conceptos por estudiar.....	157
Objetivos para el aprendizaje.....	157
7.1. La red de citocinas y sus receptores en la respuesta inmunitaria.....	157
7.1.1. Citocinas: nomenclatura.....	157
7.1.2. Función de las citocinas.....	158
7.1.3. Receptores de citocinas.....	160
7.2. Clasificación de las citocinas.....	161
7.2.1. Clasificación de las citocinas atendiendo a su función.....	161
7.2.2. Clasificación de las citocinas según su estructura.....	162
7.3. Clasificación de los receptores de citocinas.....	162
7.4. Las quimiocinas y sus receptores.....	164
7.4.1. Las quimiocinas.....	164
7.4.2. Receptores de quimiocinas.....	165
7.5. Los genes de citocinas (excepto las quimiocinas).....	167
7.6. Los genes de receptores de citocinas (excepto de las quimiocinas).....	168
7.7. Genes de las quimiocinas y de sus receptores.....	168
7.8. Papel de los polimorfismos de las citocinas y sus receptores en las enfermedades poligénicas inmunomediadas.....	170
7.9. Enfermedades monogénicas que afectan a genes de citocinas y a los de sus receptores.....	172
7.10. Fenocopias.....	173
7.11. Conclusiones.....	173
Resumen conceptual.....	174
Preguntas de evaluación (verdadero o falso).....	174

8. INMUNODEFICIENCIAS GENÉTICAS.....	177
Conceptos por estudiar.....	177
Objetivos para el aprendizaje.....	177
8.1. Inmunodeficiencia.....	177
8.2. Historia de las inmunodeficiencias.....	178
8.3. Tipos y causas de ID genéticas.....	179
8.4. Mutaciones en línea germinal. Tipo de herencia.....	181
8.4.1. Autosómicas (A) o ligadas al cromosoma X (LX).....	181
8.4.2. Dominantes (D) o recesivas (R).....	181
8.5. Mutaciones somáticas (quimerismo somático).....	183
8.6. Efectos de las mutaciones en la proteína codificada: pérdida o ganancia de función.....	183
8.7. ID genéticas por grupos.....	183
8.7.1. IDP de anticuerpos.....	183
8.7.2. IDP combinadas (T y B) asociadas a síndromes.....	185
8.7.3. Enfermedades autoinflamatorias.....	187
8.7.4. IDP combinadas (IDPC) T y B.....	188
8.7.5. IDP de complemento.....	189
8.7.6. IDP de fagocitos.....	191
8.7.7. Enfermedades por desregulación inmunitaria.....	192
8.7.8. IDP de la inmunidad intrínseca e innata.....	193
8.7.9. Fenocopias de IDP por mutaciones somáticas.....	194
8.8. Conclusiones.....	195
Resumen conceptual.....	195
Preguntas de evaluación (verdadero o falso).....	196
9. INMUNOGENÉTICA DE LA ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA.....	199
Conceptos por estudiar.....	199
Objetivos para el aprendizaje.....	199
9.1. Respuesta inmunitaria, autoinmunidad y tolerancia.....	199
9.1.1. Tolerancia central y periférica.....	200
9.1.2. Importancia sanitaria de la autoinmunidad.....	201
9.2. De los fenómenos autoinmunitarios a la enfermedad autoinmunitaria.....	204
9.3. HLA y mecanismos de autoinmunidad.....	205
9.3.1. Moléculas de HLA clase I relacionadas con enfermedad autoinmunitaria.....	207
9.3.2. Moléculas de HLA clase II relacionadas con enfermedad autoinmunitaria.....	207
9.4. Expresión antigénica en los órganos linfocitarios y en el tejido diana.....	209
9.5. Otros moduladores genéticos de la autoinmunidad.....	211
9.5.1. IDP que desarrollan autoinmunidad.....	212

9.5.2. Polimorfismos no HLA que se relacionan con autoinmunidad.....	213
9.5.3. Papel de las moléculas MHC clase III en autoinmunidad.....	214
9.6. Conclusiones.....	215
Resumen conceptual.....	215
Preguntas de evaluación (verdadero o falso).....	216
 10. INMUNOGENÉTICA DE LA ALERGIA.....	219
Conceptos por estudiar.....	219
Objetivos para el aprendizaje.....	219
10.1. Hipersensibilidad.....	219
10.2. Historia de la alergia.....	220
10.3. Tipos de hipersensibilidad.....	220
10.3.1. Hipersensibilidad tipo I.....	222
10.3.2. Hipersensibilidad tipo II.....	223
10.3.3. Hipersensibilidad tipo III.....	224
10.3.4. Hipersensibilidad tipo IV.....	224
10.3.5. Pseudoalergia.....	224
10.4. Causas de la alergia.....	253
10.4.1. Factores ambientales.....	225
10.4.2. Alimentación.....	226
10.4.3. Componente epigenético.....	227
10.4.4. Componente genético.....	227
10.5. Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad y su papel en la alergia.....	230
10.6. Citocinas y alergia.....	231
10.7. Receptores de citocinas.....	231
10.8. Otras asociaciones.....	232
10.9. Conclusiones.....	234
Resumen conceptual.....	235
Preguntas de evaluación (verdadero o falso).....	236
 11. OTRAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL SISTEMA INMUNITARIO.....	237
Conceptos por estudiar.....	237
Objetivos para el aprendizaje.....	237
11.1. Más allá de la genética mendeliana.....	237
11.2. Microquimerismo patogénico: microquimerismo fetal en enfermedad.....	238
11.2.1. Conceptos generales sobre el microquimerismo.....	238
11.2.2. Microquimerismo en enfermedades.....	241
11.3. Quimerismo y mutaciones somáticas.....	242
11.4. Cromotripsis.....	245

11.5. Conclusiones	246
Resumen conceptual	246
Preguntas de evaluación (verdadero o falso)	247
 12. GENÉTICA DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS ERITROCITARIOS	 249
Conceptos por estudiar	249
Objetivos para el aprendizaje	249
12.1. Definición y nomenclatura de los grupos sanguíneos eritrocitarios	249
12.2. Conceptos básicos en la genética de grupos sanguíneos	253
12.3. Antígenos eritrocitarios	254
12.4. Anticuerpos antieritrocitarios	255
12.4.1. Anticuerpos naturales frente a grupos sanguíneos	256
12.4.2. Anticuerpos adquiridos o inmunes frente a grupos sanguíneos	256
12.5. Sistema ABO (001)	258
12.5.1. Genes y antígenos	258
12.5.2. Relación entre los genes ABO, FUT1(H) y FUT2(Se) y la expresión de los antígenos ABO	262
12.5.3. Anticuerpos anti-ABO	264
12.5.4. Sistema ABO y enfermedades	265
12.6. Sistema Rh (004)	265
12.6.1. Genes y antígenos	268
12.6.2. D parcial	270
12.6.3. D débil	272
12.6.4. D parcial y D débil: más similitudes que diferencias	272
12.6.5. Antígenos compuestos: ce, Ce, cE, CE y G	273
12.6.6. Antígenos: Cw, Cx y MAR	274
12.6.7. Antígenos: VS y V	274
12.6.8. Fenotipos Rh-deficitarios. Rh _{null} y Rh _{mod}	274
12.6.9. Anticuerpos anti-Rh	274
12.6.10. Función putativa de las proteínas Rh y RhAG	275
12.7. Sistema Kell (006)	275
12.7.1. Genes y antígenos	275
12.7.2. Anticuerpos anti-K	276
12.8. Sistema Duffy (008)	277
12.8.1. Genes y antígenos	277
12.8.2. Anticuerpos anti-Fy	278
12.9. Sistema Kidd (009)	278
12.9.1. Genes y antígenos	278
12.9.2. Anticuerpos anti-Kidd	279
12.10. Sistema MNS (002)	279
12.10.1. Genes y antígenos	279

12.10.2. Anticuerpos anti sistema MNS.....	280
12.11. Sistema Lewis (007).....	280
12.12. Otros grupos sanguíneos.....	282
12.12.1. Sistema Lutheran (005).....	282
12.12.2. Sistema Cartwright (Yt) (011).....	282
12.12.3. Sistema Colton (015).....	283
12.12.4. Sistema Dombrock.....	283
12.12.5. Sistema GLOB y sistema PIP ^k (028,003).....	284
12.12.6. Sistema Diego (010).....	285
12.12.7. Sistema Xg (012).....	285
12.12.8. Sistema Scianna (013).....	285
12.12.9. Sistema Landsteiner-Wiener (016).....	286
12.12.10. Sistema Chido/Rodgers (017).....	286
12.12.11. Sistema Gerbich (020).....	286
12.12.12. Sistema Cromer (021).....	286
12.12.13. Sistema Knops (022).....	286
12.12.14. Sistema Indian (023).....	286
12.12.15. Sistema I (027).....	287
12.12.16. Sistema Ok (024).....	287
12.12.17. Sistema Raph (025).....	287
12.12.18. Sistema JMH (026).....	287
12.12.19. Sistema Gill (029).....	288
12.12.20. Sistemas Forsman (031), Junior (032) y Langereis (033).....	288
12.12.21. Sistemas VEL (034), CD59 (035) y Augustine (036).....	288
12.13. Antígenos no pertenecientes a ningún sistema de grupo sanguíneo.....	289
12.14. Función biológica de los grupos sanguíneos eritrocitarios.....	289
12.15. Conclusiones.....	289
Resumen conceptual.....	291
Preguntas de evaluación (verdadero o falso).....	292
 13. INMUNOTERAPIA GÉNICA.....	 295
Conceptos por estudiar.....	295
Objetivos para el aprendizaje.....	295
13.1. Terapia génica.....	295
13.2. Inmunoterapia génica.....	295
13.3. Vectores y métodos de inmunoterapia génica.....	297
13.4. Aplicación de la inmunoterapia génica a las inmunodeficiencias.....	298
13.5. Aplicación de la inmunoterapia génica al cáncer.....	299
13.5.1. Redireccionamiento genético de linfocitos T.....	300
13.5.2. Desinhibición genética de linfocitos T con CRISPR/Cas9.....	302
13.6. Aplicación de la inmunoterapia génica a las enfermedades infecciosas.....	303

13.7. Conclusiones.....	304
Resumen conceptual.....	305
Preguntas de evaluación (verdadero o falso).....	306
 14. INMUNOGENÉTICA DEL CÁNCER.....	 307
Conceptos por estudiar.....	307
Objetivos para el aprendizaje.....	307
14.1. La carcinogénesis y el control por parte del sistema inmunitario.....	307
14.1.1. <i>Inmunovigilancia</i>	310
14.2. Antígenos tumorales.....	312
14.3. Expresión de moléculas de HLA en tumores.....	313
14.4. Peptidoma mutacional y respuesta antitumoral.....	314
14.5. Variantes y mutaciones en el sistema inmunitario que facilitan el desarrollo de los tumores.....	314
14.6. Cambios en los genes del sistema inmunitario en el proceso tumoral.....	315
14.7. Terapia génica en inmunoterapia antitumoral.....	317
14.8. Conclusiones.....	321
Resumen conceptual.....	321
Preguntas de evaluación (verdadero o falso).....	322
 15. METODOLOGÍA PARA LOS ESTUDIOS DE INMUNOGENÉTICA.....	 325
Conceptos por estudiar.....	325
Objetivos para el aprendizaje.....	325
15.1. Introducción.....	325
15.2. Ensayos basados en el uso de células.....	326
15.2.1. <i>Cultivo mixto de linfocitos</i>	327
15.2.2. <i>Microlinfocitotoxicidad</i>	328
15.3. Inmunoensayos.....	328
15.3.1. <i>Fundamentos de un inmunoensayo</i>	328
15.3.2. <i>Determinación de variantes proteicas mediante inmunoensayos</i>	329
15.3.3. <i>Aglutinación</i>	329
15.3.4. <i>Precipitación</i>	331
15.3.5. <i>Enzimáticos y radiactivos</i>	331
15.3.6. <i>Fluorescentes</i>	333
15.3.7. <i>Revelados por complemento</i>	333
15.4. Ensayos basados en el estudio de material genético.....	334
15.4.1. <i>Ensayos pre-PCR</i>	334
15.4.2. <i>Fragmentos de restricción de longitud polimórfica</i>	334
15.4.3. <i>Ensayos pos-PCR</i>	335
15.4.4. <i>PCR a tiempo real</i>	337
15.4.5. <i>SSP-PCR</i>	338

15.4.6. SSO por dot-blot.....	339
15.4.7. SSO-multiplex.....	339
15.4.8. Análisis de VNTR.....	341
15.4.9. SSCP.....	341
15.4.10. Arrays de DNA.....	341
15.4.11. Secuenciación de ácidos nucleicos.....	342
15.5. Diagnóstico y seguimiento de patologías inmunitarias.....	345
15.5.1. Técnicas para el diagnóstico de mielomas, leucemias y linfomas.....	345
15.5.2. Técnicas de histocompatibilidad y sus aplicaciones clínicas.....	345
15.6. Modelos animales para el estudio de enfermedades.....	346
15.7. La era de las ómicas.....	347
15.8. Conclusiones.....	348
Resumen conceptual.....	348
Preguntas de evaluación (verdadero o falso).....	349
 SOLUCIONARIO.....	 351
BIBLIOGRAFÍA.....	353