SEMINARIO-01-21-22.

Se ha descrito un virus denominado Vir. Es un virus citopático con envoltura. Aunque tiene 6 proteínas estructurales y 2 no estructurales, vamos a simplificar el problema considerando que tiene dos proteínas estructurales inmunodominantes, una en la membrana (proteína H (**Prot-H**)) y otra en la nucleocápside (Proteína L, **Prot-L**)). Además tiene una proteína no estructural denominada Proteína-V (**Prot-V**) que se encuentra en el citoplasma de la célula infectada. El virus tiene dos serotipos, recayendo en la heterogeneidad de la proteína de superficie Prot-H la existencia de esos dos serotipos (Vir serotipo-1 expresa la **Prot-H1**, y Vir serotipo-2 expresa **Prot-H2**). La transmisión de la enfermedad se produce por vía aérea (respiratoria). Tanto el **virus íntegro** como **Prot-L** no procesada y no formando parte del virus puede llegar a ganglio linfático. Se produce una **viremia** que se extiende entre los días **7 y 20 de la primoinfección**, pudiendo el virus infectar células epiteliales de piel, riñón e hígado. También es capaz de reproducirse en macrófagos, pero no es capaz de reproducirse en células dendríticas siendo degradado en vesículas sin que el material genético llegue a citoplasma o núcleo de células dendríticas. Las células infectadas siguen expresando moléculas MHC-I. En la mayor parte de las ocasiones el **virus se elimina completamente a los 25 días de la primoinfección**, aunque a veces se forma un reservorio de células infectadas en Sistema Nervioso Central, en donde neuronas infectadas transcriben únicamente las proteínas virales Prot-L y Prot-V.

El día 1 de enero del año 2018 un paciente de tipaje **HLA-A2,23; B7,14; C1,3; DR3,9** seinfecta con Vir serotipo-2

1. En relación a las interleucinas secretadas en los primeros cinco días de la infección
   1. ¿Cuáles serán las interleucinas secretadas por las células infectadas? ¿Cuál será su fiunci´n?
   2. ¿Cuáles serán las interleucinas secretadas por macrófagos infectados? ¿Cuál será su fiunción?
2. En relación con la sinapsis efectora entre células NK y células infectadas
   1. ¿Podrán las células NK matar las células infectadas durante los primeros cinco días de la infección?
      1. ¿Será debido a interacciones entre receptores activadores y sus ligandos o por p`´erdida de los ligandos de los receptores inhibidores? Señale que receptores y qué ligandos pueden intervenir
3. En relación con la sinapsis inductora entre células dendríticas y linfocitos Tv CD4+CD8- y Tv CD4-CD8+
   1. ¿Cómo se produce la maduración de las células dendríticas?
   2. En el caso de que la célula dendrítica endocite el virus
      1. ¿Se generarán linfocitos T CD4+CD8- efectores? ¿Cuál será su especificidad antigénica? Señle los complejos pMHC que pueden ser reconocidos
      2. ¿Se generarán linfocitos T CD4-CD8+ efectores? ¿Cuál será su especificidad antigénica? Señle los complejos pMHC que pueden ser reconocidos
   3. En el caso de que la célula dendrítica fagocite cuerpos apoptóticos de células infectadas
      1. ¿Se generarán linfocitos T CD4+CD8- efectores? ¿Cuál será su especificidad antigénica? Señle los complejos pMHC que pueden ser reconocidos
      2. ¿Se generarán linfocitos T CD4-CD8+ efectores? ¿Cuál será su especificidad antigénica? Señle los complejos pMHC que pueden ser reconocidos
4. En relación con la sinapsis efectora de linfocitos T CD4+CD8-
   1. ¿Con qué células podrá hacer sinapsis efectora? ¿Cuáles serán las consecuencias de esta sinapsis efectora?
   2. ¿Cuál será la especificidad antigénica de los linfociots T que hagan sinapsis efectora? Señale los complejos pMHC reconocidos
5. En relación con la sinapsis efectora de linfocitos T CD4-CD8+
   1. ¿Con qué células podrá hacer sinapsis efectora? ¿Cuáles serán las consecuencias de esta sinapsis efectora?
   2. ¿Cuál será la especificidad antigénica de los linfociots T que hagan sinapsis efectora? Señale los complejos pMHC reconocidos

PREGUNTA 2.

1. En relación con la producción de anticuerpos tras la infección del paciente con Vir serotipo-2 el día 1 de Enero del año 2018
   1. ¿Contra cuál o cuáles de las proteínas virales se podrán formar anticuerpos? Justifique su respuestas.
   2. Dibuje la concentración de anticuerpos anti-vir serotipo-2 de los isotipos IgD, IgM, IgG e IgA entre los días 1 de enero del año 2018 y 1 de enero del año 2019. Señale las fechas de aparición y en su caso de desaparición de los diferentes isotipos. Señale el periodo de viremia.
      1. ¿Se formarán células plasmáticas de vida media larga? Justifique su respuesta.
   3. ¿Cómo colaborarán estos anticueros anti-Vir-serotipo-2 en la eliminación del virus a os 25 días de la infección?
      1. ¿Podrán participar en el eliminación de células ya infectadas por el virus? ¿Cómo? ¿Cuál será su especificidad antigénica?
2. Imagine que el día 10 de enero del año 2019 este paciente se infecta con Vir-serotipo-1
   1. ¿Podrán los anticuerpos anti-vir.serotipo-2 preformados participar en la rápida eliminación del virus?
   2. ¿Podrán los linfcitos T CD4-CD8+ memoria gnerados participar en una rápida destrucción de las células infectadas por este serotipo? Justifique su respuesta-
3. Unos investtif¡gadores han logrado tener como proteínas recombinantes las cuatro proteínas virales (Prot-H1, Prot-H2, Prot-L y Prot-V).
   1. ¿Cuáles de estas proteínas recombinantes deben incluirse necesariamente en la vacuna? Justifique su respuesta.
   2. ¿Se podría incluir en el calendario vacunal infantil?
   3. ¿Se debería aplicar en piel o en mucosas?
   4. ¿Debrían añadirse adyuvantes a esta vacuna?
   5. ¿Sería una vacuna replicativa o no replicativa? ¿Atenuada, conjugada o de subunidades?
   6. Dibuje una pauta de vacunación tomando como modelo las pautas de vacunación del calendario vacunal infantil de un niño nacido el 1 de enero del año 2018, señalando la edad de vacunación y el número de dosis. Dibuje la concentración de anticuerpos anti-Vir de isotipo IgD, IgM, IgG e IgA en el suero del bebé vacunado.
   7. ¿Podría encontrarse alguno de estos isotipos en la luz del sistema respiratorio?

Imagine que el bebé se infecta a los 15 meses de edad con vir-serotipo-2. Señale cómo la vacunación puede prevenir el desarrollo d

Un paciente de tipaje HLA-A3,31; B8,18; Cw1,w2; DR3,4 se infecta con un virus sin envoltura denominado Vir-1. Para simplificar el problema vamos a considerar que el virus tiene una única proteína en la cápside denominada cap-1 y dos proteínas internas denominadas Int-1 y Pol-1. Este virus no infecta células dendríticas sin embargo es capaz de matar las células diana que infecta generando cuerpos apoptóticos. El virus puede penetrar por diferentes mucosas (vía de entrada), pero NO infecta células de esas mucosas, debe pasar a sangre y así llegar a las células epiteliales que infecta. A ganglio linfático llega el virus completo. También llegan por circulación linfática las proteínas cap-1 e int-1 como proteínas libres, NO formando parte del virus. Se han descrito tres serotipos del virus denominados ser1, ser2 y ser3. Es un virus DNA. Las células infectadas pierden la expresión de las moléculas HLA-C y expresan moléculas de estrés. En condiciones normales el virus es eliminado en 18 días, pero en ocasiones puede hacer infecciones en donde el virus se replica durante largos periodos de tiempo (años), sobre todo si la infección se adquiere en el momento del nacimiento. Las infecciones prolongadas pueden dañar al órgano que alberga la mayor parte de las células que infecta este virus, siendo necesaria la realización de trasplantes. Otra complicación de las infecciones de larga duración es que pueden aparecer tumores en las células infectadas por este virus DNA.

1. **Haga un resumen de cómo este virus puede ser eliminado en 21 días. Debe señalar:**
   1. **Sistemas que puede desarrollar las células epiteliales infectadas para evitar en la medida de lo posible la replicación viral**
   2. **Funciones efectoras de células hematopoyéticas del sistema inmune innato (células fagocíticas, células NK, ILCs, etc)**
   3. **Funciones efectoras del sistema inmune específico (anticuerpos, linfocitos T)**
2. **Con respecto a la región subcelular (vesículas o citoplasma) en donde se degrada las proteínas virales, señale**
   1. **¿Dónde se degradarán las proteínas virales cuando el virus es fagocitado por una célula dendrítica o un macrófago? ¿Se presentarán en MHC-I o MHC-II?**
   2. **¿Dónde se degradan las proteínas virales cuando un linfocito B endocite este virus tras contactar con él a través de su inmunoglobulina de membrana? ¿Se presentarán en MHC-I o MHC-II?**
   3. **¿Dónde se degradan las proteínas virales en una célula epitelial infectada por este virus? ¿Se presentarán en MHC-I o MHC-II?**
3. **Reconocimiento de la infección viral por las células del sistema inmune innato o por células epiteliales.**
   1. **¿A través de qué receptores pueden las células epiteliales saber que están infectadas por este virus? ¿Qué mecanismos antivirales puede desarrollar?**
   2. **¿Qué células pueden endocitar y fagocitar el virus? ¿Cuál es el papel de cada una de ellas? ¿fagocitar y destruir el virus, presentación antigénica, secreción de interleucinas, etc).**
   3. **¿Existen células del sistema inmune innato capaces de matar las células infectadas? ¿Cómo puede saber que una célula está infectada y matarla y otra célula que está a su lado preservarla y no matarla?**
   4. **¿Qué interleucinas son relevantes para la generación de una respuesta de linfocitos T efectores adecuada?**
4. **En relación a la producción de anticuerpos específicos contra el virus Vir-1 en un paciente del tipaje HLA descrito que ha eliminado el virus a los 21 días de iniciada la infección.**
   1. **Dibuje un gráfico en donde en el eje de las Y la concentración de IgD, IgM e IgG de anticuerpos específicos frente a env-1, cap-1 y pol-1 entre el 1 de enero del año 2012 y el 1 de enero del año 2013 (eje de las X), considerando que el paciente se infecto por primera vez con este virus Vir1 el 1 de febrero del año 2012 y no ha vuelto a tener contacto con el microorganismo hasta el día 1 de enero del 2013.**
   2. **Señale un título de anticuerpos frente a esos antígenos virales el día 1 marzo del año 2012 y el 1 de julio del año 2012. Tenga en cuenta que se considera que hay anticuerpos específicos en el ensayo realizado cuando el título de anticuerpos es superior o igual a 1/10.**
   3. **Por analogía a lo que ocurre en el caso de la infección aguda por hepatitis B ¿Habrá algún anticuerpo específico frente a alguna de las proteínas virales que pueda ser difícil de detectar en el suero de estos pacientes? ¿Cuál o cuáles?¿Durante cuánto tiempo?**
   4. **¿Podría un linfocito T anti cap1 cooperar con un linfocito B anti int1? Justifique su respuesta y si considera que es posible describa cuál será la especificidad antigénica del anticuerpo secretado**.
   5. **¿Podría un linfocito T anti-int1 cooperar con un linfocito B anti-cap1? Justifique su respuesta y si considera que es posible describa cuál será la especificidad antigénica del anticuerpo secretado**
   6. **Describa cuál será la función anti-viral de los anticuerpos anti-Vir1 generados que conduzca a la eliminación del organismo en día 21. Señale si las diferencias en la función de los anticuerpos específicos frente a cada una de las tres proteínas virales**.
5. **En relación a la producción de anticuerpos en pacientes que hacen infecciones crónicas (de larga duración). Tenga en cuenta que la infección comenzó el 1 de febrero del 2012 y que no se eliminó, continuando existiendo replicación viral en el momento actual**
   1. **Dibuje un gráfico en donde en el eje de las Y la concentración de IgD, IgM e IgG de anticuerpos específicos frente a env-1, cap-1 y pol-1 entre el 1 de enero del año 2012 y el 1 de enero del año 2013 (eje de las X).**
   2. **Por analogía a lo que ocurre en las infecciones crónicas por hepatitis**
      1. **¿Habría picos de aumento de concentración de IgM? Justifique su respuesta.**
      2. **¿Habrá algún anticuerpo específico frente a alguna de las proteínas virales que pueda ser difícil de detectar en el suero de estos pacientes? ¿Durante cuánto tiempo?**
6. **En relación al reconocimiento de linfocitos T de la infección viral y de su función antiviral en el paciente con el tipaje HLA-descrito que elimina el virus a día 21.**
   1. **¿Cuál será la especificidad antigénica de los linfocitos T CD4+ que hagan sinapsis efectora con células dendríticas? Señale un complejo pMHC que puedan reconocer teniendo en cuenta los alelos HLA del paciente.**
   2. **¿Cuál será la especificidad antigénica de los linfocitos T CD8+ que hagan sinapsis efectora con células dendríticas? Señale un complejo pMHC que puedan reconocer teniendo en cuenta los alelos HLA del paciente.**
   3. **¿Cuál será la función de los linfocitos T CD4+ efectores generados? ¿Cuándo empezarían a cumplir su función antiviral?**
      1. **¿Habría alguna variación si el virus es capaz de infectar una subpoblación de macrófagos? ¿Cuál sería la nueva función de estos linfocitos T CD4+ en esta situación?**
   4. **¿Cuál sería la función de los linfocitos T CD8+ efectores generados? ¿Cuándo empezarían a cumplir su función antiviral?**
7. **En relación con el serotipo del virus que infecta el paciente. Considere que el paciente se infectó el día 1 de febrero del año 2012 con el serotipo 1.**
   1. **¿Qué es un serotipo? ¿Afecta al reconocimiento por linfocitos B/Ac o linfocitos T?**
   2. **¿Cuál de las tres proteínas virales cree que será responsable de que existan tres serotipos?**
   3. **Imagine que el paciente que elimina el virus a día 21 se reinfecta con el serotipo-1 el 1 de enero del año 2014. ¿Será la respuesta anti-viral mejor en esta ocasión? Señale las diferencias entre la primoinfección y la re-infección viral en este virus**.
   4. **Imagine que el paciente que elimina el virus a día 21 se reinfecta con el serotipo-2 el 1 de enero del año 2014. ¿Será la respuesta anti-viral mejor en esta ocasión? Señale las diferencias entre la primoinfección y la re-infección viral en este caso en donde la primoinfección es con el serotipo-1 y la re-infección con el serotipo-2?**
8. **Imagine que quiere diseñar una vacuna frente a este virus. Se conoce que los anticuerpos neutralizantes son capaces de resolver la infección completamente y su presencia previene el desarrollo de infecciones crónicas.**
   1. **¿Será necesario el uso de vacunas con virus atenuados? Justifique su respuesta.**
   2. **Imagine que decide utilizar una vacuna de subunidades (por ejemplo proteínas recombinantes).**
      1. **¿Cuál o cuáles de las tres proteínas virales incluiría en la vacuna? Justifique su respuesta**
      2. **¿A qué edad comenzaría la vacunación en un recién nacido? ¿Cuántas dosis utilizaría y separadas entre sí cuánto tiempo?**
   3. **Suponga que a un paciente que no ha tenido previo contacto con el virus se le ponen tres dosis separadas una de otra dos meses, comenzando el 1 de enero del año 2016**
      1. **Dibuje una gráfica Dibuje un gráfico en donde en el eje de las Y la concentración de IgD, IgM e IgG de anticuerpos específicos frente a Vir 1entre el 1 de enero del año 2016 y el 1 de enero del año 2017 (eje de las X).**
   4. **Por analogía con el virus de hepatitis B ¿Cuál sería el patrón de vacunación en un recién nacido que haya nacido de una mujer con una infección crónica por este virus?**
      1. **¿Pondría un solo serotipo o varios serotipos en la vacuna?**
      2. **¿sería necesario darlo por vía mucosa?**

**e.- Una compañía ha desarrollado una vacuna atenuada de este virus. Asegura que sólo contiene el serotipo-1 y que es útil para proteger a pacientes vacunados de infecciones por el serotipo-2 y serotipo-3 ¿Por qué no es necesario que contenga otros serotipos?**

1. **¿Hay alguna vacuna atenuada en uso que contenga un único serotipo pero que proteja frente a varios serotipos?**
2. **En los pacientes con infecciones crónicas se pueden desarrollar cuadros de insuficiencia renal debida a vasculitis. Por analogía a lo que ocurre en infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B ¿Cómo se justifica esta situación? ¿Será por una hipersensibilidad tipo-I, tipo-II, tipo-II o tipo-IV? ¿Será una enfermedad autoinmune o una hipersensibilidad?**
3. **Las infecciones crónicas por este virus pueden conducir a la falta de función de algunos órganos sólido, y se requiere la realización de un trasplante. Considerando que el paciente tiene un tipaje HLA-A3,31; B8,18; Cw1,w2; DR3,4. Existe la posibilidad de recibir un órgano de un donante de tipaje HLA-A2,31; B7,18; Cw1,w3; DR3,7**
   1. **¿Se podría trasplantar en presencia de inmunosupresión?**
   2. **¿Contra qué alelos HLA del donante se podrían generar anticuerpos por células plasmáticas del paciente receptor del trasplante?**
      1. **¿Qué consecuencias tendrían la aparición de estos anticuerpos?**
   3. **¿Contra qué alelos HLA del donante presentes en células dendríticas del donante se podrían generar linfocitos T CD4+ efectores?**
      1. **¿Qué consecuencias tendrían la aaparición de esos linfocitos T CD4+ efectores?**
   4. **¿Contra qué alelos HLA del donante presentes en células dendríticas del donante se podrían generar linfocitos T CD8+ del paciente receptor?**
      1. **¿Qué consecuencias tendría la aparición de estos linfocitos T CD8+ efectores?**
   5. **¿Los linfocitos T que reconocen alelos HLA del donante en célula dendríticas del donante reconocen péptidos propios o péptidos microbianos enclavados en estos alelos HLA?**
      1. **¿Serán estos péptidos provenientes de moléculas HLA o de cualquier proteína propia? Justifique su respuesta.**
   6. **¿Habrá linfocitos T del receptor que puedan activarse sobre células dendríticas del receptor que expresen en su membrana péptidos de aloantígenos HLA?**
      1. **¿Qué consecuencias tendría esta interacción y como podría influir sobre el rechazo del órgano trasplantado?**
   7. **¿Es posible que a pesar del tratamiento inmunosupresor el paciente rechace el órgano a los diez años de recibido el trasplante?** 
      1. **¿Cómo se denomina a este rechazo tan tardío?**
      2. **¿Hay algún tratamiento eficaz contra este tipo de rechazo?**
      3. **¿Qué mecanismo inmune efector parece jugar un papel importante en este rechazo tardío?**

* + 1. **¿Qué debe hacerse en este caso para preservar la vida del paciente?**