



Universidad del Sureste

Escuela de Medicina



RESUMENES.

Materia:

Inmunología.

Docente:

Dr. Julliscer de Jesús Aguilar Indili.

Semestre:

4^ª "A"

Alumno:

Jesus Alberto Perez Dominguez

Inmunidad anti-tumoral

El cáncer es uno de los principales retos de salud en el mundo. Implica cambios genéticos que derivan en el establecimiento del tumor. Inestabilidad genética producen proteínas modificadas; son reconocidas como no propias por el sistema inmunológico, permite la activación de la respuesta inmunológica y eliminación del tumor.

Inmunovigilancia e inmunomedición de células tumorales

Inmunovigilancia, apoyado por Burnet y Thomas en 1957, postula que la respuesta inmunológica adaptativa es responsable de prevenir el desarrollo del cáncer en individuos inmunocompetentes. el sistema inmunológico no sólo protege al huésped contra el tumor, sino que también modula la inmunogenicidad

La inmunomedición del cáncer tiene tres fases: eliminación, equilibrio y escape.

1. **Fase eliminación inmunovigilancia en cáncer:** respuestas inmunológicas innata y adaptativa están involucradas en la detección y eliminación del tumor. Señales que inducen la respuesta inmunológica es IFN- γ , el cual se produce en la fase temprana del desarrollo del tumor, los patrones moleculares asociados a daño (DAMP).
2. **Fase de equilibrio:** la respuesta inmunológica adaptativa previene el crecimiento de variantes raras de células tumorales que sobreviven a la fase de eliminación. El sistema inmunológico mantiene las células tumorales residuales en estado de dormancia. El equilibrio puede ser resultado de la inhibición del crecimiento y las acciones citotóxicas sobre las células tumorales mediadas por la respuesta inmunológica.
3. **Fase de escape:** las células tumorales que adquirieron la habilidad de evadir el reconocimiento inmunológico y evitar la eliminación crecen y se convierten en tumores clínicamente visibles. Hay cambios en las células tumorales en respuesta a las funciones del sistema inmunológico. Mecanismo: a nivel de la célula tumoral (reducen el reconocimiento de la célula tumoral). Segundo; establecimiento de un microambiente supresor en el tumor debido a la producción de citocinas inmunosupresoras, como VEGF, TGF- β

Antígenos específicos y antígenos asociados a tumores

- ✚ **Antígenos únicos (neoantígenos):** Son proteínas modificadas que se originan a partir de genéticas y de proteínas de fusión proveniente de aberraciones cromosómicas en las células transformadas.
- ✚ **Antígenos de diferenciación:** se expresan en células transformadas y normales del mismo linaje. se encuentran los antígenos de diferenciación de melanoma, como Melan-A/MART-1, gp100, tirosinasa y proteína 1 relacionada a tirosinasa (TRP1 y TRP2).
- ✚ **Antígenos testiculares:** se encuentran sólo en las células germinales testiculares MHC- γ en los trofoblastos de placenta, por lo que pueden considerarse como TSA. antígenos MAGE, BAGE, GAGE, SCP-1/TOM-Tes-14, SSX-2/HOMEL-40, CT9, CT10, SAGE y NY-ES0-1/LAGE.
- ✚ **Antígenos sobreexpresados:** Las células transformadas disminuyen o incrementan la expresión de algunas proteínas.
- ✚ **Antígenos oncofetales:** Estas moléculas son altamente expresadas durante el desarrollo fetal y son silenciadas en forma transcripcional después del nacimiento.
- ✚ **Antígenos de oncogenes:** Las mutaciones en los protooncogenes pueden generar TSA o TAA. los oncogenes de la familia RAS, cuyas mutaciones conducen a carcinogénesis.
- ✚ **Antígenos de virus oncogenes:** cáncer de cérvix por papiloma humano y os virus del de Epstein-Barr expresados en los linfocitos B infectados. Otros (poliomavirus, virus de la hepatitis B y C, ETC).
- ✚ **Respuesta inmunológica innata contra el tumor:** involucrada en la actividad en la actividad antitumoral y está mediada por células y factores solubles. la respuesta inmunológica innata está asociada con la inducción tumoral. linfocitos T γ contra los TAA sin presencia de algún patógeno involucrado.

- ✚ **Interferones en la respuesta inmunológica contra tumores:** El IRF-1 presenta múltiples funciones, contribuye a la supresión del tumor mediada por p53, modula la transcripción de IFN- α , B, γ , y γ , como un fenómeno de retroalimentación, el IFN- γ induce la expresión de IRF-1.

Células de la respuesta inmunológica innata:

- ✚ **Células NK:** no expresan inmunoglobulinas de superficie o complejos TCR/CD3 e inducen la muerte de los blancos celulares que tienen deficiencia en la expresión de MHC-clase I. receptores KIR o KAR permiten discriminar las células normales y las anormales. suprime la expresión de las moléculas del MHC, las células NK emplean a su receptor NKG2D. las células NK ayudan al control de las leucemias.
- ✚ **Macrófagos:** se encuentran en los tumores sólidos, constituyen la población de M1 y pueden inhibir o promover la progresión tumoral. Macrófagos M1: presentan una actividad citotóxica antitumoral. M2: promueven el tumor y son inducidos bajo la influencia de la IL-4, IL-14, IL-10 y M-CSF.
- ✚ **Granulocitos o PMN:** neutrófilos, son los principales infiltrantes de muchos de los tumores sólidos en humanos. Los PMN aumentan en los pacientes con cáncer, un incremento en la relación neutrófilo-linfocito es un factor de pronóstico negativo en algunos pacientes.
- ✚ **Células dendríticas:** se encuentran sobre todo en los ganglios linfáticos cercanos al tumor y también constituyen una población localizada entre las células infiltrantes. Las DC están asociadas con la expansión de linfocitos Treg y favorecen el ambiente tolerogénico más que el inmunogénico.

INMUNIDAD ADAPTATIVA CONTRA EL TUMOR

Las células del sistema inmunológico innata se activan por medio de los DAMP y PAMP, y transmiten señales de activación a las células involucradas en la respuesta inmunológica adaptativa. El mal funcionamiento de esta interacción celular y molecular puede conducir a la ruptura del homeostasis tisular.

- ✚ La estructura típica de un tumor incluye el centro tumoral, un margen invasivo, componentes linfoides y estromales. Estos infiltrados están constituidos por macrófagos, células dendríticas, células NK, mastocitos, linfocitos B, Th1, Th2, Th17, Treg y Te.

INMUNOTERAPIA PARA LOS TUMORES: El concepto de que los anticuerpos pueden ser utilizados como balas mágicas para combatir el cáncer fue propuesto por Paul Ehrlich

- ✚ **INMUNOTERAPIA CON ANTICUERPOS EN LA CLÍNICA:** la FDA ha aprobado 13 anticuerpos para el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias hematológicas. El uso de los anticuerpos como terapia antitumoral es uno de los grandes avances en la inmunología del cáncer y el futuro de este tratamiento en los pacientes dependerá de una mejor comprensión de los resultados en los ensayos clínicos.
- ✚ **INMUNOTERAPIA ANTITUMORAL MEDIADO POR CÉLULAS:** Hoy en día se utilizan anticuerpos monoclonales dirigidos contra citocinas tipo Th2 con la finalidad de disminuir su función inmunorreguladora negativa, que actúa sobre el sistema inmunológico adaptativo de los pacientes y resulta perjudicial.

Defensa inmune contra infecciones por bacterias

En la piel y en mucosas, viven cerca de 1.000 especies diferentes de bacterias, no son patógenas en condiciones normales; en lesiones o quemaduras pueden invadir los tejidos y producir procesos infecciosos graves e mortales.

- ✚ **VIRULENCIA:** es inherente al microorganismo que le permite generar daño o enfermedad. La virulencia es la capacidad de una bacteria de adherirse a la piel o las mucosas, penetrar estas barreras, multiplicarse en los tejidos u oponerse a los mecanismos de defensa inmune.
- ✚ **ADHERENCIA:** interacción de las “adhesinas” del germen con los receptores del hospedero. *Neisseria gonorrhoeae*: se adhiere a las células epiteliales de las mucosas por medio de los pili o fimbrias, el hospedero se defiende con IgA y acción de células ciliadas en mucosas en producción de moco. *Streptococcus mutans*: caries por la adhesión en dientes.
- ✚ **INVASIÓN DE CÉLULAS O TEJIDOS:** Algunas bacterias causan enfermedad sin cruzar la barrera epitelial. *Streptococcus pneumoniae*: en la luz de alveolos. *Vibrio cholerae*: epitelio intestinal pero no pasa y no da disentería. *Salmonella typhi*: penetra al torrente circulatorio, a los linfáticos y puede colonizar el hígado. *Clostridium tetani*: no inmunizados penetra a los nervios y vía retrograda y llegan a las neuronas y bloquea la producción de neurotransmisores (parálisis espástica). *Pseudomona aeruginosa*: produce sepsis, en epitelio alveolar del pulmón inducen a la liberación de TNF.
- ✚ **CAPACIDAD DE MULTIPLICACIÓN EN LOS TEJIDOS:** se adhieren a las células epiteliales y sin necesidad de penetrarlas, inician su multiplicación e inducen la enfermedad) shigella Spp producen (inflamación, lisis y formación de ulceraciones)
- ✚ **Formación de biopelículas (biofilms):** se hacen más resistentes a antibióticos, MOOS más frecuentes (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*)
- ✚ **DISEMINACIÓN:** Es la Propagación de una bacteria patógena por el interior del organismo
- ✚ **PRODUCCIÓN DE DAÑO TISULAR:** a) producen toxinas; b) liberación de lipolíticos; c) por Ags (desencadena mecanismos nocivos para tejidos como las endotoxinas o lipopolisacáridos por Gram (-). Tiene en común el lípido A principio tóxico estimula a los MOS a producir la caquexina (TNF) altera el metabolismo de lípidos.

Mecanismos de defensa contra infecciones bacterianas

Inmunidad innata

- ✚ **Barreras:** piel y mucosas tienen mecanismos de defensas, desmosomas: unen entre sí a las células epiteliales refuerzan las barreras. Sequedad de la piel factor para la adherencia y supervivencia de los gérmenes, pH bajo 5 a 6 es bactericida, gérmenes saprofitos producen hidrolasa, el sebo libera ácidos grasos para mantener bajo el PH. En mucosas se presentan cilios y secreciones que forman un manto movilizada de interior a exterior por tos y elimina el moco.
- ✚ **Ph:** El pH bajo en la vagina se debe a los bacilos de Doderlein, que producen ácido láctico a partir de la glucosa generando un ambiente bactericida.
- ✚ **Hiperosmolaridad:** orina es un factor que interfiere al crecimiento de gérmenes
- ✚ **Barrera hematoencefalica:** defensa física.
- ✚ **Inflamación:** respuesta fagocitaria y asegura el flujo necesario de células y factores plasmáticos.

- ✚ **Fagocitosis:** los PMNs son activos en la defensa contra *Listeria monocytogenes*. Los MOS hacen fagocitosis y activan otros mecanismos de defensa.
- ✚ **Sistema de complementos:** ampliar la respuesta inmune. Regulación de la fagocitosis, **C5a** produce marginación de los granulocitos en los vasos e incrementa la permeabilidad capilar, facilita la desgranulación de los lisosomas a la vacuola fagocitaria. **C3b:** adherido al germen a ser fagocitado, facilita su reconocimiento por parte de las células fagocitarias.
- ✚ **Proteína C reactiva:** incrementa en las primeras 24 hrs proceso inflamatorio o infeccioso. desempeña una función protectora y activar el complemento por la vía clásica.
- ✚ **Control de la disponibilidad de hierro:** La lactoferrina impide que el hierro quede a disposición de los gérmenes. administración de Fe incrementa la patogenicidad de las bacterias gram (-).
- ✚ **Importancia de la flora normal:** es un factor de protección contra diversas infecciones por patógenos. El uso de antibióticos de amplio espectro elimina parte de esta flora.

Inmunidad específica

- ✚ **Inmunidad humoral:** respuesta primaria inducción de Acs (IgM) y secundaria Acs de otras clases de IgM. La respuesta es superior hasta en 100 veces con la ayuda de los Acs como opsoninas y actúan dos opsoninas, Acs y factores del complemento.
- ✚ **Inmunidad celular:** las infecciones bacterianas intracelulares son controladas por los LsT, directamente o por medio de citoquinas, activan a los MOS e inician procesos metabólicos para destruir a los microorganismos.

Mecanismos de algunas bacterias para evadir la respuesta inmune

Muchas bacterias han desarrollado mecanismos para burlar los de la inmunidad innata y adquirida.

- ✚ **Evitar ser reconocidas:** *Pseudomona aeruginosa* altera la estructura y no pueden ser reconocidas por parte del TLR4 de los Mos.
- ✚ **Producción de moléculas inmunosupresoras:** *Shigella* produce la proteína IpaB y *Salmonella* SipB, y Splc activan a las caspasa 1 e inducen la apoptosis de Mos. inhibe el tráfico de lisosomas de los fagocitos. *ersinia pestis* produce varias proteínas como YopJ inhiben la producción del TNF y otras que interactúa con el TLR2 e induce la vía de señalización.
- ✚ **Evitar el ser fagocitadas:** algunas bacterias al tener interacción con el Mo le inyectan toxinas que bloquean el citoesqueleto e inhibe al fagosoma.
- ✚ **Evitar el desarrollo de un proceso inflamatorio:** algunas bacterias producen de IL-10 que antagonista las citoquinas proinflamatorias y moléculas HLA-II y disminuye la presentación de Ags.
- ✚ **Emplear moléculas de adherencia:** algunas bacterias permiten adherirse a las integrinas y hacer conexión en las células M de las placas de Peyer del intestino.
- ✚ **Producción de células especiales:** patógenos intestinales responsables de una disentería bacteriana que causa la muerte, *Shigella flexneri* expresa en su membrana polisacáridos que la define de los péptidos antimicrobianos secretados por las células Paneth en las criptas del intestino. *Staphylococcus aureus* produce la proteína A se adhieren a la Ig en su cadena pesada impidiendo una unión de receptores FC de las cel. Fagocitarias.
- ✚ **Producción de superantígenos:** Bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Mycoplasma arthritidis* producen toxinas que actúan como superantígenos. Recordemos que estos se unen al TCR y a la molécula HLA por la parte lateral, y al hacerlo activan no solo al LT que tiene el receptor específico para alguno de los Ags comunes en estas bacterias, sino, además, un 5 a un 20% de los LsT son activados por los superantígenos lo que puede conducir a un choque tóxico por producción masiva de citoquinas proinflamatorias

Respuesta Inmune vs Infecciones virales.

Virus.

- ✚ Son segmentos de ácido nucleico envueltos en una cápsula de proteína o lipoproteína, su pequeño tamaño permite su paso a través de filtros diseñados para retener bacterias al igual que tienen la capacidad de penetrar a células del hospedero.
- ✚ Son dependientes de la célula que invaden para fuente de energía, materia prima y síntesis proteica.
- ✚ **Estructura:** el núcleo puede ser ADN o ARN, enzimas como polimerasa y transcriptasa reversa, una cápsula proteica y algunos, tienen una cobertura lipídica que les permiten salir de la célula en donde se replican.
- ✚ Al infectar un organismo pueden producir enfermedad aguda, crónica, lenta o bien pasar desapercibidos.
- ✚ El sistema inmune puede desactivarlos, destruirlos, convivir con ellos o ignorarlos. A su vez, ellos pueden atacar al sistema inmune y alterar su función o destruir sus células.
- ✚ Contra la infección se puede desarrollar inmunidad de tipo transitoria, permanente o de estado de latencia.

Respuesta inmune contra virus.

Defensa innata: se inicia casi inmediatamente, células como PMNs, monocitos, células dendríticas y NKs alertan la presencia de virus y son quienes inician una respuesta de ataque contra ellos. La defensa contra los virus se basa principalmente en la acción de los IFN α y β . La respuesta antiviral tiene lugar gracias a la estimulación de la producción de 2'-5' oligoadenilato sintetasa, y de una quinasa proteica que depende del ARN de doble cadena, son enzimas encargadas de frenar en las células, la síntesis proteica, previniendo de esta manera la replicación del virus que entran a ellas. Los IFNs dan señales dadas ante la presencia de un virus inducen fuertes reacciones antivirales por medio de la activación de genes los más conocidos: IFITs 1, 2, 3 y 5 ubicados en el cromosoma 10, región 10q.

Inmunidad celular: Los LsT no reconocen virus libres, solamente péptidos virales presentados por HLA-I que inducen la producción de IFNs y TNF los cuales interfieren con la replicación de los virus e incrementan el reclutamiento de mastocitos. Activan a los linfocitos B para la producción de anticuerpos. Estimulan la actividad citotóxica de los LTCD8 contra las células infectadas por ellos.

Inmunidad humoral: Los linfocitos B por medio de anticuerpos pueden reconocer tanto al virus libre como a los Ags que se expresan en la membrana de células infectadas. Los Acs pueden bloquear la unión de partículas virales a las células, impedir que las infecten e interrumpir su propagación. Por ejemplo los anticuerpos IgA impiden en las mucosas el ingreso de varios virus.

Memoria inmunológica: la respuesta contra una infección viral genera linfocitos de memoria tanto B como T. La respuesta antiviral por linfocitos T es de corta duración, semanas, pero la generación de linfocitos T de memoria asegura una respuesta pronta y eficaz ante un reingreso del mismo virus. La respuesta antiviral por linfocitos B puede persistir por años y genera igualmente células de memoria que aseguran una respuesta masiva ante el reingreso del mismo virus, esto por ejemplo en virus como; viruela, sarampión.

Inmunopatología en las infecciones virales.

Infecciones agudas: van a presentarse tres tipos, en las infecciones rápidas se encuentran las producidas por rinovirus conocidos como virus del resfriado

- ✚ **Las infecciones sistémicas:** son producidas virus comunes en la infancia como son la varicela, sarampión, paperas, rubeola y suelen generar resistencia inmune de por vida.
- ✚ **Por último las infecciones virales persistentes:** pueden ser latentes: después de la fase aguda hay destrucción masiva de células infectadas, el virus se esconde en células que no se dividen como las neuronas, por ejemplo, el virus de varicela zoster y el herpes simple I que entran en latencia y pueden reactivarse años más tarde o por un proceso de inmunosupresión.

Son crónicas: las que después de una fase aguda de infección pueden persistir sin causar enfermedad visible, como ocurre con el virus de la hepatitis.

La infección crónica y neoplasia: as que después de una fase aguda de infección pueden persistir sin causar enfermedad visible, como ocurre con el virus de la hepatitis.

Alteración de la respuesta inmune: Algunos virus linfotrópicos inducen proliferación de una subpoblación determinada de linfocitos

Inducción de autoinmunidad: las infecciones virales, llevan a un desequilibrio entre los Th1 y los LsTreg por lo cual se puede generar una enfermedad autoinmune.

Evasión de la respuesta inmune.

- ✚ Los virus utilizan distintos métodos para evadir la respuesta inmune y mantenerse en el hospedero, especialmente los herpes y retrovirus, pueden restringir la expresión de algunos de sus genes con lo cual permanecen dentro de la célula en una forma invisibles al sistema inmune.
- ✚ Otros virus utilizan receptores para el complemento para entrar a ciertas células.
- ✚ La modificación antigénica es una estrategia empleada por el virus de la influenza.
- ✚ El citomegalovirus inhibe la expresión de moléculas HLA-I, en tal forma que los LsT CD8 no pueden atacar las células en donde el virus está oculto.
- ✚ La modificación antigénica es una estrategia empleada por el virus de la influenza.
- ✚ El sarampión interfiere con la expresión de moléculas HLA y además estimula la formación de sincitios celulares que le permiten pasar de célula a célula sin exponerse a anticuerpos o LsTctx.
- ✚ El virus del herpes simple produce una glicoproteína que bloquea la acción del complemento al impedir la activación del C3 y del C5.
- ✚ Los virus de la estomatitis vesicular y de la hepatitis C degradan una de las cadenas del receptor para los IFNs tipo I para impedir la acción protectora de estas citoquinas.
- ✚ El virus parainfluenza 2 altera la respuesta de LsTCD8 frenando la producción de granzimas.
- ✚ El ortopoxivirus produce una proteína ligadora de la IL-18 que inhibe la producción de IFN γ por las NKs.
- ✚ Las viroquinas son proteínas producidas por algunos virus que reprimen algunos de los mecanismos de defensa inmune del hospedero y actúan como si fueran citoquinas.

ANEXOS

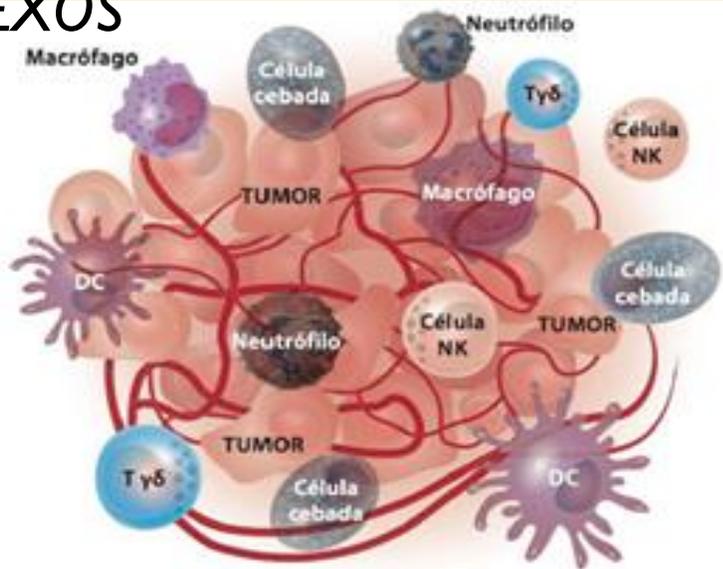
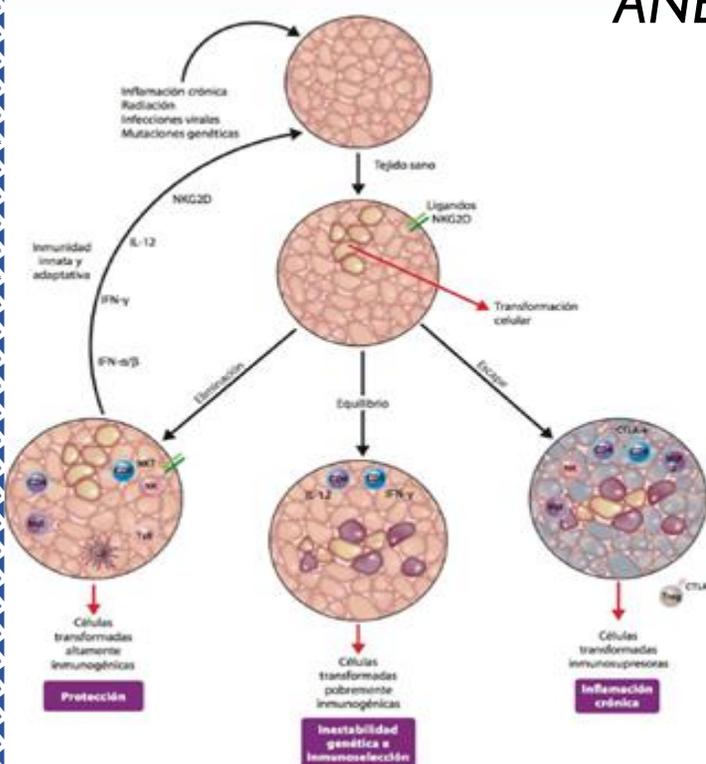


Figura 27-2. Células de la respuesta inmunológica innata infiltradas en el microambiente tumoral
 Las células dentro del microambiente tumoral incluyen una gran diversidad de células infiltrantes entre ellas, células endoteliales y células de la respuesta inmunológica innata como: NK: células NK; MΦ: macrófagos; DC: células dendríticas; Tγδ: linfocitos Tγδ; granulocitos como neutrófilos y células cebadas, algunas de estas células han demostrado su utilidad como factores pronóstico en pacientes con cáncer.

Tabla 27-1. Clasificación de antígenos asociados a tumores/antígenos específicos de tumores

Antígeno tumoral	Ejemplos
Antígenos únicos	BRAF, K-RAS, CDKN2A
Antígenos de diferenciación	Melan-A/MART-1, gp100, tirosinasa, TRP1, TRP2, CEA, PSA
Antígenos testiculares	MAGE, BAGE, GAGE, SCP-1/TOM-Tes-14, SSX-2/HOMEL-40, CT9, CT10, SAGE, NY-ESO-1/LAGE
Antígenos sobreexpresados	Mucinas (MUC-1), ciclinas (Cyclin-B1), CEA, PSA, p53, HER-2, PSMA, survivina
Antígenos oncofetales	OFA/iLRP, glicopina no 3, AFP, CEA
Antígenos de oncogenes	Familia de RAS, p53, HER-2
Antígenos de virus oncógenos	E6 y E7 de HPV Proteínas de EBV Proteínas de HCV y HBV Proteínas de HTLV-1

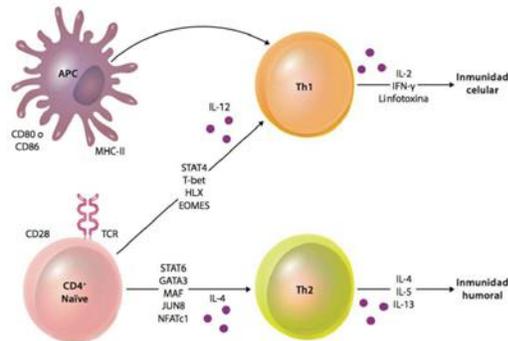


Figura 27-3. Linfocitos T con perfil Th1 y Th2
 Moléculas coestimuladoras, factores de transcripción y citoquinas que mantienen la polarización.

Tabla 27-2. Anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA para su uso en terapia antitumoral

Anticuerpo	Antígeno	Indicación terapéutica
Trastuzumab IgG1 humanizado	ERBB2	Cáncer de mama, gástrico, gastroesofágico
Bevacizumab IgG1 humanizado	VEGF	Cáncer de colon, mama, pulmón, riñón
Cetuximab IgG1 quimérico	EGFR	Cáncer de colon, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
Panitumumab IgG2 humanizado	EGFR	Carcinoma colorrectal
Ipilimumab IgG1	CTLA-4	Melanoma metastásico
Rituximab IgG1 quimérico	CD20	Linfoma no Hodgkin Leucemia linfocítica crónica
Alemtuzumab IgG1 humanizado	CD52	Leucemia linfocítica crónica
Ofatumumab IgG1 humano	CD20	Leucemia linfocítica crónica
Gemtuzumab IgG4 humanizado	CD33	Leucemia mieloide
Brentuximab vedotin IgG1 quimérico	CD30	Linfoma de Hodgkin Linfoma anaplásico
Ibritumomab- ⁹⁰ Y IgG1 murino	CD20	Linfoma no Hodgkin
Tositumomab- ¹³¹ I IgG2 murino	CD20	Linfoma no Hodgkin
Nivolumab IgG4 humano	PD-1	Melanoma metastásico Cáncer de pulmón de células no pequeñas Carcinoma de células renales

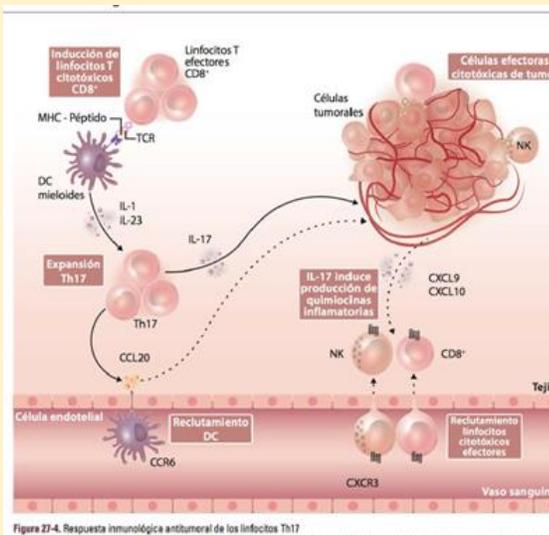


Figura 27-4. Respuesta inmunológica antitumoral de los linfocitos Th17

Bibliografía

Abul k. Abbas, andrew H. Lichman y jordans. Pober. Inmunología celular y molecular. Editorial elsevier. 6ta edición.

Tomas j. Kindt, richard A. Goldsby, barbara A. Osborne. Inmunología kuby. Editorial mc graw hill. 6ta. Edición. México.

Rojas m., William (2015). Defensa inmune contra infecciones por bacterias. En inmunología de rojas (pp. 285-292). Medellín, colombia: CIB fondo editorial