



Universidad del Sureste
Escuela de Medicina

**Resumen “inmunidad anti-tumoral, respuesta inmune vs
infecciones virales y bacterianas”**

Materia:
Inmunología

Docente:
Dr. Julliscer Aguilar Indili

Alumno:
Oscar Miguel Sánchez Argüello

Semestre:
4° “A”

Inmunidad Anti-tumoral:

Interacción entre tumores y sistema inmune

Cualquiera que sea el mecanismo responsable de la aparición de un tumor, permite una serie de interrelaciones entre la iniciación y el desarrollo de este y los mecanismos inmunes.

Ags tumorales

Las células malignas expresan en su membrana celular una serie de moléculas antigénicas, que al ser vistas como extrañas por el sistema inmune, dan origen a reacciones inmunes contra ellas:

- **Antígenos embrionarios o fetales:**

Ag carcinoembrionario: Presente en la superficie de células del cáncer de colon y de otras tumoraciones del tracto digestivo, presente en:

- la membrana sino que se desprende
- entra en circulación y puede ser dosificado en el plasma de los pacientes.

- **Otros Ag tumorales.** Cada vez se identifican más Ags tumorales.

- El prostático, el HOM-RCC-3,1,3 (anhidrasa carbónica 12) en cánceres del riñón.
- HOM-HD-21 o galectina 9 en la enfermedad de Hodgkin,
- MGA-3 en melanomas.

Mecanismos inmunes contra células tumorales

Células asesinas naturales (NK). Estas atacan en forma natural, sin previa estimulación antigénica, y en ausencia de Acs, a las células que se apartan de la estructura normal.

Linfocitos $\gamma\delta$.

- Reconocen lipoproteínas que se expresen en células malignas
- Al hacerlo atacan y destruyen estas células, gracias al incremento en la producción de $IFN\gamma$.
- Citoquina que induce en las DCs la producción de IL-12, la que fortalece la respuesta antitumoral de inmunidad celular.

Citotoxicidad por M ϕ s. Estas células atacan y destruyen a las células malignas por contacto directo o por medio de receptores para los Acs que se hayan generado contra los Ags tumorales. Los M ϕ s al ser estimulados producen:

- factor de necrosis tumoral y linfotoxina, que inducen la lisis de las células malignas y alteran el metabolismo de los lípidos, dando hipertriglicerinemias, anorexia y caquexia.
- Los M ϕ s asociados a tumores modifican el microambiente tumoral por cuenta de los M2 que secretan las siguientes moléculas:
 - IL-10 que frenan a los LsT; arginasa que frena la activación de los LsT.
 - Factores que promueven la angiogénesis como TGF- β y VEGF para propiciar el crecimiento del tumor.

Inmunidad humoral. La inmunidad adquirida produce Acs contra los Ags propios de los tumores malignos. Si activan el complemento dañan la célula maligna, o actúan como opsoninas que facilitan la unión de los M ϕ s facilitando su acción antitumoral.

También sirven de puente de unión para los LsTctx. En los melanomas, la hiperproducción de Acs es benéfica porque impide la aparición de metástasis. En algunos casos, la regresión clínica de un tumor se acompaña de la aparición de Acs contra los Ags de la célula maligna.

Citotoxicidad por LsTCD8. La interacción de estos linfocitos con los Ags de membrana de la célula tumoral permite su acción directa sobre la célula maligna a la que destruyen por lisis. Los tumores infiltrados con un mayor número de LsTCD8 tienen un mejor pronóstico y son menos propensos a desarrollar metástasis.

Mecanismos tumorales de evasión a la respuesta inmune

Algunos tumores logran evadir las defensas inmunes del hospedero. Los principales mecanismos de escape

1. Disminución de la expresión de antígenos tumorales. Con este mecanismo evitan ser reconocidos por LsTctx.
2. Desprendimiento de Ags de superficie. Si los Ags tumorales se desprenden de la célula y entran en circulación, los Acs contra ellos se les unirán lejos de la superficie de la célula con lo cual se evita la acción del complemento y de la toxicidad celular medida por Acs.
3. Anticuerpos de bloqueo. Si los Acs que se producen contra los Ags tumorales son de la subclase IgG4, por no activan el complemento no son efectivos.
4. El desprendimiento de los Ags y la formación de complejos inmunes bloquean la actividad del LsTctx y previenen el que éstos puedan adherirse a la célula maligna, la aparición de los Acs permite un mayor y más rápido crecimiento del tumor.
5. Evasión al ataque de las NKs. La expresión de moléculas HLA-G por algunas células tumorales, impide ser reconocidas por las NKs.
6. Producción de IL-10. Inhibidora de las citoquinas inflamatorias. Otros producen factores que evitan la maduración y migración de las células dendríticas, impidiendo en esta forma el desarrollo de una respuesta inmune celular.
7. Producción del factor de crecimiento endotelial, VEGF. Este factor interfiere con la maduración de las DCs y dificulta o impide el que estas células puedan presentar Ags tumorales a los LsT.
8. Producción de moléculas inmunodepresoras. Algunos tumores producen alfa-fetoproteína y/o prostaglandina E-2, moléculas que frenan la respuesta inmune normal.
9. Producción de quimioquina CCL21, que atrae a los LsTreg y a las células mieloides inmunosupresoras, que inducen tolerancia hacia los Ags tumorales.
10. Inducción de la generación de TGF- β . Esta citoquina frena parcialmente las inmunidades innata y adquirida porque disminuye la producción de IFN γ .

Respuesta Inmune vs Infecciones virales

Defensa innata. Se inicia casi de inmediato y aun cuando rara vez logra controlar totalmente la infección, si disminuye su ritmo de replicación e induce la iniciación de la respuesta inmune específica. Los PMNs, Mø, DCs, NKs alertan contra la presencia de un virus e inician el ataque contra ellos. Las NKs son especialmente útiles porque contienen la infección viral hasta cuando los LsB y LsT sean alertados, sirviendo de puente entre las respuestas inmunes innata y adquirida.

Los PAMPs virales son reconocidos por PRRs presentes en la membrana de las células y en sus endosomas. Varias de las células del sistema inmune reconocen partículas virales por medio de los TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9, que están en la membrana de los lisosomas, e inducen la producción de IFNs de la clase I o sea IFN α y β . Otros cuatro genes, de un locus del cromosoma 11, Actúan evitando la fusión de la envoltura de los virus mencionados, con la membrana de los lisosomas. Estos mismos IFNs activan las células NKs.

En el citoplasma de las células hay sensores que al hacer contacto con ellos, inician una vía de señalización que también conduce a la producción de los IFNs mencionados. de infección viral por herpesvirus tipo Kaposi, está conformado por las moléculas NLRs (*nucleotide binding and oligomerization, leucine-rich repeat*) que al reconocer este virus u otros similares estimulan la formación de inflamasomas.

Las NKs pueden lisar directamente células infectadas por virus. Lo hacen al ser estimuladas por IFNs generados por la infección viral. Varios se defienden de las NKs induciendo la expresión de moléculas HLA, que por ser una señal negativa para las NKs, impide su activación. Los **TRIM** (*tripartite motif-containing*) conforman una familia de moléculas que contienen ligasas E3 que modifican la respuesta inmune. Los TRIM5 α -2, TRIM22 y TRIM28 tienen efecto antiviral y controlan la replicación de los virus.

Citoquinas. Además de lisar células infectadas, las NKs, activadas por la IL-12, producen una serie de citoquinas como IFN γ TNF, GM-CSF que modulan la respuesta antiviral por parte de los Ls.

Quimioquinas. Con las infecciones virales se desencadena la producción de factores que atraen NKs y Mø para reforzar la defensa innata.

Inmunidad adquirida

Inmunidad celular. Los LsT no reconocen virus libres, pero sí péptidos virales de 10 a 20 aminoácidos que les sean presentados mediante moléculas HLA-I, y al reconocerlos inducen la producción de IFNs y TNF que interfieren con su replicación e incrementan el reclutamiento de Mø, activan los LsB para que produzcan Acs contra el virus y estimulan la actividad citotóxica de los LsTCD8 contra las células infectadas por ellos. Esta subpoblación de Ls se incrementa hasta en 10.000 veces, convirtiéndose en un mecanismo eficiente de control viral. Estas células pueden actuar induciendo lisis por perforinas o apoptosis por la molécula Fas, que reacciona con su ligando, la molécula CD95 de las células infectadas. Además los LsTCD8 frenan la replicación viral produciendo más IFNs.

Inmunidad humoral. Los LsB por medio de Acs pueden reconocer tanto al virus libres 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. Los Acs de la clase IgA, impiden en las mucosas el ingreso de varios virus. La vacuna oral contra la poliomielitis genera la

producción de Acs IgA que bloqueen la adherencia del virus al epitelio intestinal, la parenteral o de Salk genera Acs IgM que neutralizan el virus en el torrente sanguíneo.

Memoria inmunológica La respuesta contra una infección viral genera Ls de memoria tanto B como T. La respuesta antiviral por LsT es de corta duración, semanas, pero la generación de LsT de memoria asegura una respuesta pronta y eficaz ante un reingreso del mismo virus.

En la mayoría de las infecciones virales la respuesta de LsB persiste por años y genera igualmente células de memoria que aseguran una respuesta masiva ante el reingreso del mismo virus, mecanismo que explica la resistencia inmune permanente que ocurre contra algunos virus como polio, viruela y sarampión.

En las reinfecciones por virus no mutantes, la respuesta inmune suele ser rápida y completa, por cuanto los Acs IgA e IgG bloquean, en las mucosas y en la sangre, las partículas virales e impiden su adherencia a las células.

Inmunopatología en las infecciones virales

Infecciones agudas

1. Infecciones rápidas. Pertenecen a este tipo las producidas por los virus del resfriado común (rinovirus). El virus es eliminado por el sistema inmune del hospedero.

2. Infecciones sistémicas. Son las producidas por los virus responsables de las más frecuentes infecciones de la niñez, como varicela, sarampión, paperas y rubéola. Suelen generar resistencia inmune de por vida.

3. Infecciones virales persistentes. Estas pueden ser:

- a) latentes: en estas, después de la fase aguda en la cual hay destrucción masiva de células infectadas, el virus “se esconde” en células que no se dividen como las neuronas.
- b) crónicas; son las que después de una fase aguda de infección pueden persistir sin causar enfermedad visible, como ocurre con el virus de la hepatitis B en portadores sanos.
- c) Infección crónica y neoplasia: después de años de una infección persistente la célula infectada sufre transformación maligna.

Alteración de la respuesta inmune. Algunos virus linfotrópicos inducen proliferación de una subpoblación determinada de Ls. El HTLV-1 invade los LsTh haciéndolos proliferar en forma anormal que lleva al desarrollo de una leucemia de LsT. Por el contrario, el VIH, destruye esta subpoblación, originando la inmunodeficiencia adquirida o sida. El virus del sarampión frena la maduración de todas las subpoblaciones de Ls creando un estado de susceptibilidad a infecciones bacterianas. El de Epstein-Barr invade únicamente a los LsB a los cuales inmortaliza y en ocasiones activa en forma policlonal. (Ver más adelante).

Inducción de autoinmunidad. Las alteraciones de membrana producidas por infecciones virales, llevan a un desequilibrio entre los Th1 y los LsTreg por lo cual se puede generar una enfermedad autoinmune. Entre los diferentes agentes infecciosos, los virus son los más sospechosos de ser causantes de afecciones autoinmunes.

Producción de translocaciones cromosómicas. La infección por el virus de Epstein-Barr hace que el gen C-MYC del cromosoma 8 pase al cromosoma 14 e induce la aparición de leucemia de LsB. En el genoma humano los virus pueden hacer otras “travesuras”. Un oncogén del virus de la hepatitis B, puede incorporarse al genoma del hepatocito e inducir, 15 a 20 años después de una hepatitis, la aparición de un hepatoma.

Respuesta Inmune vs Infecciones bacterianas:

Virulencia: Característica del microorganismo que le permite generar daño o enfermedad en el hospedero. Cada bacteria tiene un grado diferente de virulencia: 100 *Shigellas* produce enfermedad, un millón de *Vibrio cholerae*.

Determinada por: Capacidad de adherirse a la piel o las mucosas, penetrar estas barreras, multiplicarse en los tejidos, oponerse a los mecanismos de defensa inmune.

Adherencia: Interacción de las “adhesinas” del germen con los receptores de las células o tejidos. Ejemplo: *Neisseria gonorrhoeae* se adhiere a las células epiteliales de las mucosas por medio de los pili o fimbrias.

Reacción del hospedero: Mucosas con secreciones de moco, producción de IgA, acción de células ciliadas.

Receptores: Según la presencia de los R en células determinara la ubicación de las bacterias en unas partes del organismo y no en otras.

- *Staphylococcus salivarius*: ubicados en lengua y se adhiere sin producir enfermedad importante.
- *Streptococcus mutans*: ubicados en dientes e provocan caries dentales.

Invasión de células o tejidos: Algunas bacterias causan enfermedad sin cruzar la barrera epitelial.

- *Vibrio cholerae*: se adhiere al epitelio intestinal pero no lo traspasa y no obstante causa disentería.

- *Clostridium tetani*: se difunde a los tejidos para llegar a los nervios, ascender al cuerpo de las neuronas en donde bloquee la producción de varios inhibidores de neurotransmisores produciendo parálisis espástica. Capacidad de multiplicación en los tejidos: Algunas bacterias, una vez que se han adherido a las células epiteliales y sin necesidad de penetrarlas, inician su multiplicación e inducen la enfermedad por la producción de toxinas que se difunden en el interior del organismo (*Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae* y *Clostridium tetani*)

Otros gérmenes penetran las células epiteliales y proliferan dentro de ellas induciendo inflamación, lisis, formación de ulceraciones (*Shigella* spp). Otras proliferan en los tejidos o dentro de los macrófagos: *Brucella* y *Salmonella*.

Formación de biopelículas: Varias bacterias incrementan su patogenicidad o la adquieren al formar las biopelículas (*biofilms*) se hacen más resistentes a los antibióticos. Los microorganismos más frecuentemente: *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*.

Diseminación: El gonococo se adhiere a los espermatozoides cuando estos llegan a la vagina, y como pasajero no invitado, al adherirse a su “vehículo de transporte”, asciende a las trompas, defendiéndose de la acción de los cilios del epitelio.

Producción de daño tisular: Los gérmenes logran este efecto por los siguientes mecanismos producción de toxinas, liberación de mediadores lipolíticos, por Ags, que desencadenan mecanismos inmunes nocivos para los tejidos

Sepsis: Es un proceso infeccioso sistémico que desencadena un mecanismo inflamatorio sistémico, acompañado de una respuesta procoagulante, disfunción de varios órganos. Tiene una mortalidad del 20% al 50%.

Mecanismos de defensa contra infecciones bacterianas:

Barreras. En la piel: Desmosomas, estructuras que unen entre sí a las células epiteliales, evitan entrada de gérmenes. La sequedad impide la adherencia y la supervivencia.. PH bajo, de 5 a 6 (bactericida).

En las mucosas: la presencia de cilios y de secreciones forman un manto o capa que es movilizad permanentemente del interior hacia el exterior. En la saliva y en las lágrimas, la lisozima.

PH: Permiten que unos pocos centenares de gérmenes produzcan una infección clínica severa como candidiasis esofágica. 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. En la orina, es un factor que interfiere con el crecimiento de muchos gérmenes.

La barrera hematoencefálica. Constituye una modalidad especial de defensa física.

Inflamación. Aseguran el flujo necesario de células y factores plasmáticos al sitio de agresión.

Sistema del complemento. Es indispensable para amplificar la respuesta inmune.

Proteína C reactiva. Función protectora importante con los polisacáridos de *S. pneumoniae* y activar el complemento por la vía clásica antes de que se inicie la producción de Acs específicos.

Control de la disponibilidad de hierro. La lactoferrina impide que el hierro quede a disposición de los gérmenes que lo requieren para su multiplicación. La administración de Fe incrementa la patogenicidad de las bacterias gramnegativas.

Inmunidad específica:

Inmunidad humoral. Respuesta primaria, producción de Acs, especialmente de la clase IgM, deja al organismo completamente inmune contra muchas enfermedades, eruptivas de origen viral, y con la capacidad de responder rápidamente ante una reinfección.

En la respuesta secundaria: se produce Acs de otras clases distintas a la IgM. La respuesta innata es superior hasta en 100 veces con la ayuda de los Acs como opsoninas y hasta en 1.000 si actúan conjuntamente dos opsoninas, Acs y factores del crecimiento.

Inmunidad celular. Las infecciones bacterianas intracelulares son controladas por los LsT, por medio de citoquinas activan a los Mø para que inicien procesos metabólicos nuevos que destruyen microbios intracelulares. Algunos sobreviven dentro del Mø: *M. leprae*: células de Schwann *L. monocytogenes* en los hepatocitos.

Mecanismos para evadir la respuesta inmune: Evitar ser reconocidas, producción de moléculas inmunosupresoras, evitar el ser fagocitadas, vivir dentro del fagosoma del Mø pero evitando la fusión de los lisosomas, evitar el desarrollo de un proceso inflamatorio, emplear moléculas de adherencia, ingresar a las células dendríticas por medio de lectinas y no de receptores Toll, producción de moléculas especiales, producción de superantígenos.

BIBLIOGRAFÍAS:

Murphy, K., Travers, P., & Walport, M. (2009). *Inmunobiología de Janeway*. México, D.F.: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.

Rojas M., W., Anaya C., J. M., Aristizábal B., B., Cano R., L. E., Gómez O., L. M., & Lopera H., D. (2015). *Inmunología de Rojas*. Medellín, Colombia.: Corporación para investigaciones biológicas.