



**Universidad del Sureste  
Escuela de Medicina**

**Nombre: Ana Lucia Hernández Saenz**

**Materia: Inmunología**

**Docente: Dr. Indili**

**Semestre: 4to "A"**

**Tema: Inmunidad Antitumoral, Respuesta inmune a virus  
y Respuesta inmune a bacterias.**

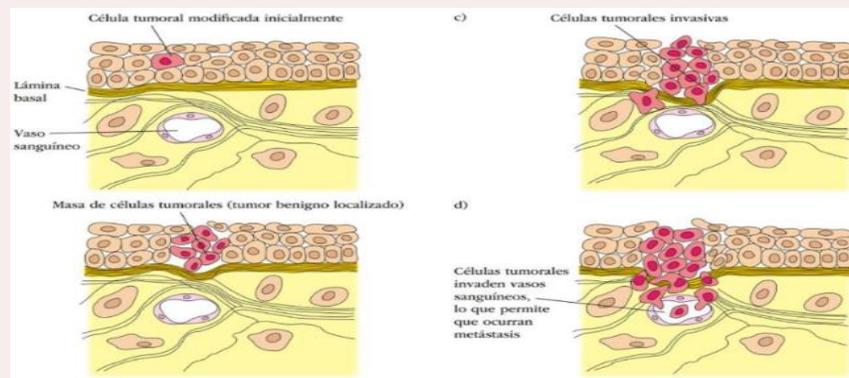
**Fecha: 26 / 06 / 202**

## INMUNIDAD ANTITUMORAL

Los tumores se originan de la proliferación y diseminación de las células transformadas malignas dentro de tejidos normales.

- Tumor benigno: no es capaz de crecer por tiempo indefinido y no invade los tejidos circundantes.
- Tumor maligno: crece por tiempo indefinido e invade tejido de forma progresiva.

El termino cáncer se refiere de manera específica a un tumor maligno.



La mortalidad de los tumores está reflejada por defectos en: regulación de la proliferación celular descontrolada, resistencia de las células tumorales a la muerte apoptótica, capacidad de las células tumorales de invadir los tejidos del anfitrión y de metastatizar en lugares alejados y evasión por el tumor de los mecanismos de defensa inmunitario del anfitrión.

Vigilancia inmunológica: MacFarlane Burnet en los años 50s: señala que una función del sistema inmune es reconocer y destruir clones de células transformadas antes de que se conviertan en tumores y destruir tumores ya formados. Varios tumores expresan antígenos que son reconocidos como extraños por el S.I de la persona que es portador del tumor, la respuesta inmune no puede prevenir con frecuencia el crecimiento de los tumores. El sistema inmune se activa por estímulos externos para matar de forma eficaz a las células tumorales y erradicar tumores.

Agentes carcinógenos como: químicos, físicos y biológicos. Actuando mediante iniciación (produce mutaciones), promoción (poco reversible) y progresión (irreversible).

Agentes físicos como: radiaciones ionizantes (rayos x) gas radón, radiación ultravioleta solar y campos electromagnéticos. Químicos como: agentes alquilantes de acción directa, hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas y colorantes nitrogenados, carcinógenos naturales, nitrosaminas y amidas y agentes diversos. Biológicos como: depende del virus, el tipo si es ADN o ARN y cáncer que provoca.

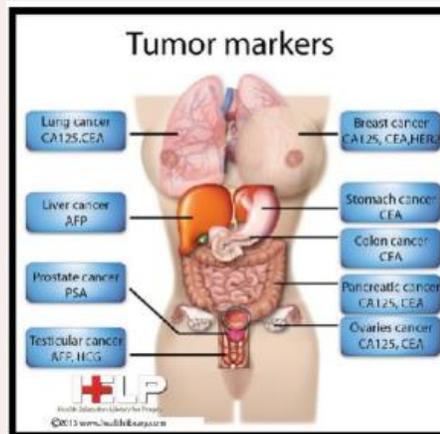
Agentes específicos del tumor (TSA): son únicos de las células tumorales y no aparecen en células normales del cuerpo. Ya que estos se describieron en tumores

provocados por sustancias químicas en los roedores y se valora: la capacidad del animal para resistir un implante tumoral vivo tras la inmunización previa con células tumorales vivas o muertas. La demostración in vivo de la destrucción de las células tumorales por las células T CD8.citotoxicas procedentes de un animal inmunizado frente al tumor.

Categoría	Antígeno(s)	Tipos de cáncer asociados
<b>Antígenos específicos para tumor (TSA)</b>		
Viral	HPV: L1, E6, E7	Carcinoma cervical
	HBV: HBsAg	Carcinoma hepatocelular
	SV40: Tag	Mesotelioma pleural maligno (cáncer del revestimiento pulmonar)

**TAA:** pueden ser proteínas que se expresan en células normales durante el desarrollo fetal cuando el sistema inmune es inmaduro y no puede reaccionar pero no se expresan en adulto.

Antígenos asociados a tumor (TAA)		
Sobreexpresión	MUC1	Mamario, ovárico
	MUC13/CA-125	Ovárico
	HER-2/neu	Mamario, melanoma, ovárico, gástrico, pancreático
	MAGE	Melanoma
	PSMA	Prostático
	TPD52	Prostático, mamario, ovárico
Etapa de diferenciación	CEA	Colon
	Gp100	Melanoma
	AFP	Carcinoma hepatocelular
	Tirosinasa	Melanoma
	PSA	Próstata
	PAP	Próstata



Marcadores tumorales

CUADRO 21-4 Anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento de cánceres del ser humano		
Nombre	Aplicación	Año de aprobación
Rituximab	Linfoma no Hodgkin	1997
Trastuzumab	Cáncer mamario	1998
Gemtuzumab ozogamicina*	Leucemia mielógena aguda (AML)	2000
Alemtuzumab	Leucemia linfocítica crónica (CLL)	2001
Ibritumomab tiuxetan*	Linfoma no Hodgkin	2002
Tositumomab*	Linfoma no Hodgkin	2003
Cetuximab	Cáncer colorrectal, cánceres de cabeza y cuello	2004 2006
Bevacizumab	Cáncer colorrectal	2004

\*Anticuerpos monoclonales conjugados

## RESPUESTA INMUNE FRENTE A VIRUS

Las enfermedades virales representan una de las causas de morbilidad más comunes tanto en edades pediátricas como en las adultas, representando en algunos casos un peligro para la humanidad, como es la epidemia por virus de la inmunodeficiencia humana, o las lesiones ocasionadas por virus hepatotropos crónicos y que han dado lugar a múltiples estudios.

La respuesta inmune a virus: al igual que la inmunidad en general, se divide en la inmunidad innata y adaptativa, las respuestas protectoras y de erradicación. La respuesta inmune innata a virus se considera la secreción de interferones I y la respuesta por intermedio de células NK. Los interferones tipo I se dividen en alfa y beta, ya que el interferón alfa es un grupo de veinte péptidos con estructura similar, mientras que el interferón beta está representado por un péptido único. El estímulo que induce la secreción de interferones tipo I esté dado por la estimulación de receptores tipo Toll por secuencias específicas del patógeno y la subsiguiente señalización por medio de la vía JAK-Stat.

Las funciones de estos interferones son:

- Inducen enzimas como la 2-5 adenilato sintetiza, que interfieren con la transcripción del RNA y/o del DNA viral.
- Aumenta la expresión de moléculas MHC I, favoreciendo la presentación a linfocitos y el reconocimiento de las células infectadas.
- Promueve el desarrollo y diferenciación de los linfocitos TH1.
- Aumenta la actividad de las células NKT, promoviendo la depuración de células infectadas
- Inhibe la proliferación celular.

Función de las células NK: se consideran muy importantes como parte de la respuesta de erradicación de la infección mediante el reconocimiento de células infectadas y su eliminación mediante perforinas y granzimas. La eficiencia de estas células radica en que no dependen solamente de activación específica por intermedio del MHC-I, ya que la ausencia de MHC-I también activa a las células NK, evitando que escapen virus que inhiben la presentación.

Función de la inmunidad adaptativa: se inicia con el contacto con células presentadoras, que procesan el antígeno y lo presentan vía MHC-I, siendo reconocido clásicamente por linfocitos CD8 (+) que son citotóxicos y por los linfocitos B, con la respuesta a base de inmunoglobulinas.

Función de la respuesta inmune humoral: no es siempre eficaz, ya que se requieren de anticuerpos neutralizantes, para lo cual se requiere de alta afinidad y/o aidez de una estructura expuesta del virus, que impida la unión al receptor y su reentrada a la célula. Dado que la vía del MHC-I presenta antígenos circulantes en el citoplasma, una gran parte de los anticuerpos se dirigen a proteínas virales internas provenientes de células muertas, que in vivo los epítopes no siempre están expuestos al alcance de los anticuerpos. Cuando se logran anticuerpos neutralizantes, éstos se unen a las partículas virales y forman complejos inmunes

capaces de activar complemento y producir lisis de las partículas virales en los tejidos.

Una vez que la respuesta inmune ha controlado la infección, debe limitarse para evitar daño al mismo organismo, lo cual entran las células T reguladoras, las cuales secretan IL-10 y TGF- $\beta$ , impide un control total de la infección y conduce a infecciones virales crónicas.

- Los mecanismos de evasión de los virus son múltiples y a diferentes niveles:
- Variabilidad antigénica (virus de la inmunodeficiencia humana)
- Inhibición de los receptores tipo Toll, con lo que llevarían a evasión del reconocimiento externo y evitando teóricamente la síntesis de IFN-I (virus vaccinia)
- Inhibición de la actividad del proteasoma (VEB y CMV)
- Bloqueo del transporte de moléculas TAP (virus de herpes simple)
- Bloqueo de la síntesis del MHC o su retención en el retículo endoplásmico o ambos (adenovirus, CMV)
- Retirada de moléculas del MHC I del retículo endoplásmico (CMV)
- Interferencia del reconocimiento del TCR por moléculas virales similares a MHC-I (CMV murino)

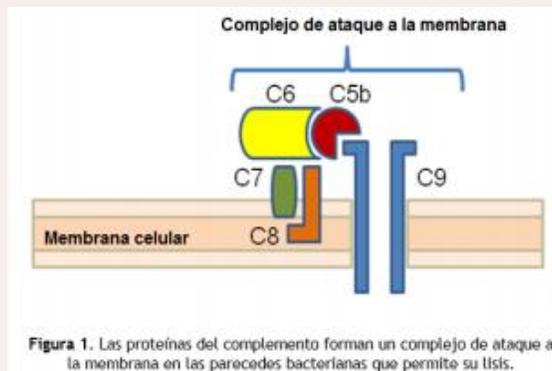
Con este panorama tan amplio que implica tanto al agente, al huésped y al medio ambiente, tenemos que los virus continúan siendo un problema serio con pocas alternativas de solución y que en un futuro consideramos más importante el desarrollar mecanismos protectores eficientes contra estos agentes duraderos, como son las vacunas.



## RESPUESTA INMUNE FRENTE A BACTERIAS

Se da una lisis mediada por complemento y es cuando las bacterias, como *Neisseria meningitidis*, invaden el organismo, son atacadas por proteínas del sistema inmunitario llamadas proteínas del complemento. Éstas facilitan la destrucción de las bacterias a través de tres vías: la clásica, la alternativa y la vía de las lectinas.

Vía clásica: requieren la unión de anticuerpos a la superficie de las bacterias que van a ser eliminadas, estos anticuerpos son reconocidos por un complejo proteico del complemento llamado C1, que se unirá a las regiones Fc de los anticuerpos. Una vez unido, C1 inicia una cascada de fragmentación y modificación de complejos del complemento que resulta en la unión de diversas proteínas a la superficie de las bacterias en forma de complejo de ataque a la membrana (MAC) o pueden generar opsoninas que marcan a las bacterias para ser destruidas.



MAC: puede insertarse en las membranas celulares de las bacterias Gram negativas, pero no en las positivas. En las gram - se producen poros que permiten la entrada de moléculas de ataque a la membrana, como lisozimas, que hace a la bacteria susceptible a la lisis por ósmosis. La vía alternativa no requiere de anticuerpos para iniciarse. En esta ruta, las proteínas del complemento forman un complejo llamado C3 que se une a las bacterias y activa una serie de componentes a través de cascadas de señalización, finalizando en la formación de MACs que causan la lisis de la bacteria.

Vía de las lectinas: de unión a manosa (MBL) se unen a proteínas que contienen residuos de manosa y que se encuentran en bacterias (como *Salmonella* spp). Ya que están unidos, las MBLs forman un complejo con una enzima llamada serín-proteasa activada por MBL (MASP). La enzima activa la convertasa de C3 mediante la fragmentación de los componentes C2 y C4 que participa en la formación de MAC.

Fagocitosis: las bacterias también pueden ser destruidas por fagocitos, las proteínas del sistema inmunitario como las proteínas de fase aguda como el complemento y ac's, se unen a la superficie mediante opsonización.

- Las bacterias opsonizadas están recubiertas por moléculas que las células fagocíticas que pueden reconocer y les permite activarse.
- Los fagocitos activados engullen y destruyen a las bacterias opsonizadas mediante un proceso llamado fagocitosis. La proteína de complemento C3b es importante en el proceso de opsonización para controlar las infecciones virales y para la destrucción de bacterias.

Una vez que las bacterias han sido captadas por fagocitosis

Son destruidas por varios procesos que ocurren en el interior de las células y fragmentadas por enzimas.



Los fagocitos presentan los pequeños fragmentos resultantes en su superficie a través de MHC de clase II, las células T helper circulantes reconocen estos fragmentos y empiezan a producir citocinas. Se conocen los Th1 y las Th2, ya que ambos tipos difieren entre sí en los tipos de citocinas que producen.

Los Th1 generan interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), que promueve mecanismos de inmunidad mediada por células y las células Th2 producen interleucina-4 (IL-4), que promueve inmunidad humoral mediante la activación de células B, ya que producen ac's que se unen a las bacterias extracelular para prevenir su crecimiento y supervivencia.

Inmunidad mediada por células: algunas bacterias fagocitadas pueden evitar los mecanismos de destrucción del fagocito y sobrevivir en su interior. Los macrófagos suelen ser dianas comunes de las bacterias intracelulares que viven dentro de determinados compartimentos, ya que así no pueden ser detectadas por el complemento o los ac's pero pueden ser eliminadas a través de respuestas mediadas por células.

Los macrófagos infectados presentan péptidos bacterianos en su superficie utilizando moléculas de MHC de clase II. Este mecanismo es conocido como presentación antigénica.

Las células T helper analizan las moléculas de MHC de clase II con sus receptores de célula T (TCR) para ver si hay péptidos unidos. Si un péptido bacteriano es presentado, las células Th1 liberan IFN- $\gamma$  y estas citocinas estimulan mecanismos de destrucción (como la producción de lisozimas) dentro de los macrófagos infectados para digerir y destrozarse a la bacteria invasora. El IFN- $\gamma$  también incrementa la presentación antigénica por las células, haciendo a las bacterias más visibles al sistema inmunitario y más susceptible a ser atacadas.

## Bibliografía

Abbas, A., Lichtman, A., & Pillai, S. (2015). *Inmunología celular y molecular*. Barcelona: Elsevier.

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