



**UNIVERSIDAD DEL SURESTE**  
**ESCUELA DE MEDICINA**



**Resúmenes**

---

**Tarsis Andrea Guillén Narváez**

**“Inmunología”**

**Semestre: 4º Grupo: A”**

## **Inmunidad antitumoral**

**Vigilancia inmunológica** Sir Frank Macfarlane Burnett con su teoría de la “vigilancia inmunológica” fue el primero en hablar, en 1957, de la participación del sistema inmune en el control de tumores malignos. Su teoría postulaba los mecanismos que posee el sistema inmune para reconocer y atacar las células anormales.

El empleo de sustancias citotóxicas para el tratamiento del cáncer suele generar algún grado de inmunosupresión, responsable de la aparición, en las personas que reciben quimioterapia, de un segundo tipo de tumor maligno. Igualmente, la radioterapia puede deprimir el sistema inmune y ser la causa de procesos tumorales. El deterioro que sufre el sistema inmune con la edad, es causa de una disminución en la respuesta antitumoral

Las células tumorales desarrollan mecanismos de evasión a la respuesta inmune. Los principales son: a) disminución de la inmunogenicidad de los antígenos tumorales; b) enmascaramiento de los antígenos HLA-I; c) secreción de factores inhibitorios de la actividad inmune normal.

### **Oncogenes y genes supresores.**

El cáncer es básicamente un desorden del genoma. Se han identificado 340 genes relacionados en una u otra forma con el desarrollo de diferentes tipos de cáncer. En más de un 50% de los tumores malignos se detecta una mutación en el gen P53,

### **La activación de oncogenes.**

Presentes normalmente en el genoma humano y están activos durante la vida embrionaria. Se inactivan cuando el organismo ha logrado su desarrollo completo. La inactivación de los “genes supresores” de tumores es otro de los mecanismos por los cuales las células tumorales logran escapar a los controles de la reproducción celular. El más importante de estos es el p53, que se encarga de corregir mutaciones, lo que no siempre lo logra si está alterada.

### **Activación del gene de la telomerasa.**

La alteración se da en el 90% de las células malignas. La activación de genes angiogénicos es responsable de la generación de factores necesarios para la formación de neovasos indispensables para incrementar la nutrición sanguínea del tumor. La secuenciación del transcriptoma permite identificar mutaciones directamente relacionadas con el desarrollo de determinado tipo de cáncer,

### **Microorganismos y cáncer**

Un 20% de los tumores malignos esta asociado a procesos infecciosos, algo impensable hace un par de décadas. Algunos virus al invadir linfocitos pueden inducir en ellos una transformación maligna. El virus de Epstein-Barr que infecta a los LsB de más del 90% de la población mundial.

### **Inflamación y cáncer**

Algunos procesos inflamatorios crónicos pueden inducir el desarrollo de ciertos tumores. El de esófago puede ser consecuencia de esofagitis de reflujo prolongado por nombrar un ejemplo

## Mecanismos de metástasis

El desarrollo de metástasis es un factor importante como causa de muerte por tumores malignos. Los principales factores son : Producción anormal de una proteína codificada por el gen TWIST-1, que suprime la expresión de la caderina E y facilita el desprendimiento y migración de células tumorales, Pérdida o mutación del gen P53, Producción de HIF (hipoxia-inducible factor) por tumores compactos. Activación de metaloproteinasas que facilitan las metástasis a hueso y pulmón, Producción de TGF $\beta$

Interacción entre tumores y sistema Inmune

- 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: se encuentran en los tejidos embrionarios, pero que desaparecen durante la maduración del feto. Uno de los más estudiados es el Ag carcinoembrionario, presente en la superficie de células del cáncer de colon.
  - Otros Ag tumorales. Cada vez se identifican más Ags tumorales

## 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  $\gamma\delta$ . Estos Ls reconocen lipoproteínas que se expresen en células malignas, y 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
- Citotoxicidad por M $\phi$ 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
- 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
- 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.

## Mecanismos tumorales de evasión a la Respuesta Inmune

Disminución de la expresión de antígenos tumorales., Desprendimiento de Ags de superficie. Anticuerpos de bloqueo, 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. Evasión al ataque de las NKs.. Producción de IL-10. Producción del factor de crecimiento endotelial, VEGF. Producción de moléculas inmunodepresoras. Producción de quimioquina CCL21, Inducción de la generación de TGF- $\beta$ .

## Sistema inmune vs infecciones virales

Los virus son segmentos de ácido nucleico envueltos en una cápsula de proteína o lipoproteína, que tienen la capacidad de penetrar a células del hospedero para secuestrar su maquinaria de generar progenie. Tienen una estructura simétrica, con un núcleo de ADN o ARN, enzimas como polimerasa y transcriptasa reversa. Los virus carecen de medios de locomoción, pero se propagan con gran rapidez haciendo uso de las células del hospedero, a las cuales penetran por endocitosis o por medio de caveolas. Para ingresar a las células que infectan, usan diferentes receptores.

### Respuesta inmune contra virus

**-La respuesta innata:** contra virus se inicia casi de inmediato y aún rara vez logra controlar totalmente la infección, si disminuye su ritmo de replicación e induce a la iniciación de la respuesta inmune específica. Las defensinas protegen contra virus que intenten penetrar a través de las membranas. Los PMN, Mf, CD y Nk alertan contra la presencia de un virus e inician el ataque contra ellos. Los Nk contienen la infección viral hasta que los LT y LB son alertados, sirviendo de puente entre las respuestas inmunes innata y adquirida. Los PAMP virales son reconocidos por PRR que se encuentran en la membrana de las células y en sus endosomas. Muchas de las células del sistema inmune reconocen partículas virales por medio de TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9, que están en la membrana de los lisosomas e inducen la producción de IFN de clase I sean alfa o beta.

La defensa contra virus se basa principalmente en la acción de los IFN, citoquinas de la inmunidad innata que actúan sobre las células infectadas y crean un ambiente antiviral en las células vecinas a las infectadas. Los NK pueden lisar directamente células infectadas por virus. Lo hacen al ser estimuladas por IFN generados por la infección viral. Varios se defienden de las NK induciendo a la expresión de moléculas HLA, que, por ser una señal negativa para las NK, impide su activación. Los NK activados por IL-12 producen una serie de citoquinas como IFN $\gamma$  y TNF, GM-CSF que modulan la respuesta antiviral por parte de los linfocitos. Con las infecciones virales se desencadena la producción de factores que atraen NK y Mf para reforzar la defensa innata.

### -La inmunidad adquirida,

- **inmunidad celular**, los LT no reconocen a virus libres, pero si péptidos virales de 10 a 20 aminoácidos que les sean presentados mediante moléculas HLA-I y al reconocerlos, inducen a la producción de IFN $\gamma$  y TNF que interfieren con su replicación e incrementan el reclutamiento de Mf, activan los LB para que se produzcan Ac contra los virus y estimulan la actividad citotóxica de los LTCD8 contra las células infectadas por ellos.
- **la inmunidad humoral**, los LB por medio de Ac pueden reconocer tanto al virus como los Ag que se expresan en la membrana de las células infectadas. Los Ac pueden bloquear la unión de partículas virales a las células, impedir que las infecten e interrumpir su propagación. Los Ac de la clase IgA, impiden en las mucosas el ingreso de varios virus.

Entonces, la respuesta contra una infección viral genera linfocitos de memoria B y T, la respuesta antiviral por LT es de corta duración (semanas), pero la generación de LT de memoria asegura una respuesta pronta y eficaz ante un reingreso del mismo virus. En la mayoría de infecciones virales la

respuesta de LB persiste por años y genera igualmente células de memoria que aseguran una respuesta masiva frente al ingreso del mismo virus, mecanismo que explica la resistencia inmune permanente que ocurre contra algunos virus como el de la viruela o sarampión, por ejemplo. En casi toda la infección viral hay cierto grado de daño tisular que en la mayoría de casos es moderado y pasajero. En algunas se producen complejos inmunes que al ser depositados en los glomérulos renales, el endotelio arterial o plexos coroideos, generan glomerulonefritis, arteritis o coroiditis.

### **En las infecciones agudas,**

- Rápidas: pertenecen a este tipo la causadas por virus como el rinovirus.
- Las infecciones sistémicas: que son las producidas por virus que afectan mayormente en la niñez como varicela, suelen generar resistencia de por vida.
- Las infecciones virales persistentes: pueden ser latentes; en donde, 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. Puede ocurrir con el herpes simple, también pueden ser crónicas; que son las que después de una fase aguda de infección pueden persistir sin causar enfermedad visible, como ocurre en el caso de la hepatitis B en portadores sanos, también pueden ser infección crónica y neoplasia; en donde después de años de una infección persistente, la célula infectada sufre transformación maligna.

Algunos virus linfotrópicos causan proliferación de una subpoblación determinada de linfocitos. El HTLV-I invade los LTh haciéndolos proliferar en forma anormal, lo que da lugar a una leucemia de LT. Por otra parte, el VIH, destruye dicha subpoblación, originando inmunodeficiencia adquirida o SIDA. Las alteraciones de la membrana producidas por infecciones virales, llevan a un desequilibrio entre los LTh1 y los LTreg por lo cual se puede generar una enfermedad autoinmune. La infección del virus de Epstein-Barr hace que el gen CMYC del cromosoma 8 pase al cromosoma 14 e induzca la aparición de leucemia de LB. Pueden generar acción por simbiosis, por ejemplo, *Corynebacterium diphtheriae* no es patógeno por de por sí, pero inicia la producción de una exotoxina responsable del cuadro clínico de la enfermedad, cuando es infectado por un fago o virus.

**Evasión de la respuesta inmune:** Diversos virus usan diferentes estrategias para evadir la respuesta inmune y poder persistir en el hospedero. Muchos, pero especialmente los herpes y los retrovirus, pueden restringir la expresión de algunos de sus genes con lo cual permanecen dentro de las células de una forma invisible al sistema inmune. Utilizan también viroquinas, que son proteínas producidas por algunos virus que reprimen algunos de los mecanismos de defensa inmune del hospedero. Actúan como si fueran citoquinas.

Los priones son los agentes infecciosos más simples. Constituidos por proteínas patógenas y transmisibles. No inducen respuesta inmune, causan enfermedades como el Kuru por ejemplo. Se ha descrito que una nueva forma de prión ataca varios tejidos nerviosos periféricos y se acompaña de diarrea y falla autonómica y neuropatía. El empleo de tecnología como Western blot facilita el diagnóstico de estas afecciones. La habilidad de las CD foliculares para capturar partículas, les permiten capturar priones, que se replican y acumulan en ellas dentro de los ganglios linfáticos. Cuando hay mastitis o nefritis, estas células inducen la secreción del prion en la leche o en la orina.

## Sistema inmune vs infecciones bacterianas

Sobre nuestra piel y mucosas, viven normalmente cerca de 1.000 especies diferentes de bacterias, la mayoría de ellas no son patógenas en condiciones normales, pero ante la presencia de una herida o quemadura algunas de ellas pueden invadir los tejidos y producir procesos infecciosos graves e incluso mortales.

**Virulencia.** Es la característica inherente al microorganismo que le permite generar daño o enfermedad en el hospedero, La virulencia de una bacteria puede estar relacionada con su capacidad de adherirse a la piel o las mucosas, penetrar estas barreras, multiplicarse en los tejidos, u oponerse a los mecanismos de defensa inmune.

**Adherencia.** Tiene lugar por la interacción de las “adhesinas” del germen con los receptores que para ellos presentan algunas células o tejidos.

Las bacterias con una cápsula rica en polisacáridos, resisten la fagocitosis, las que expresan residuos de ácido siálico evitan que el sistema del complemento sea activado por la vía alterna. 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.

**Invasión de tejido:** Algunas bacterias causan enfermedad sin cruzar la barrera epitelial. *Streptococcus pneumoniae* se ubica en la luz de los alveolos. *Vibrio cholerae* se adhiere al epitelio intestinal pero no lo traspasa y no obstante causa disentería. *Shigella dysenteriae* invade el epitelio intestinal pero no penetra más lejos. Por el contrario, *Salmonella typhi*, no solo traspasa el epitelio sino que invade los tejidos, penetra al torrente circulatorio, a los linfáticos y puede colonizar el hígado.

- **Inmunidad innata:**

**Las desmosomas,** estructuras que unen entre sí a las células epiteliales, refuerzan las barreras contra la entrada de gérmenes. La sequedad de la piel es otro factor que impide la adherencia y la supervivencia de ciertos gérmenes, su pH bajo, de 5 a 6, es de por sí 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. Este mecanismo es reforzado por la tos, que acelera la expulsión de moco y de partículas extrañas. En el árbol respiratorio, la presencia de los MØs alveolares constituye un mecanismo adicional de defensa. En la saliva y en las lágrimas, la lisozima actúa destruyendo algunas bacterias grampositivas al romper la unión del ácido murámico con la acetilglucosamina, desintegrando así los polisacáridos. La presencia de Acs, de las clases IgA e IgG es otro factor de defensa en el árbol respiratorio y en los tractos gastrointestinal y genitourinario.

**El pH:** En el tracto digestivo cumple un papel muy importante. **bajo** en la vagina se debe a los bacilos de Doderlein, que producen ácido láctico a partir de la glucosa generando un ambiente bactericida.

**La barrera hematoencefálica.** Constituye una modalidad especial de defensa física. Experimentalmente se ha demostrado que la dosis letal mínima de un inóculo bacteriano introducido

**Inflamación:** Una respuesta fagocitaria adecuada está acompañada por los mecanismos de inflamación que aseguran el flujo necesario de células y factores plasmáticos al sitio de agresión.

**Fagocitosis:** Los PMNs son especialmente activos en la defensa contra *Listeria monocytogenes*, un microorganismo que tiene la peculiaridad de adherirse a la superficie de las células de Kupffer en el hígado de donde es removido por los PMNs.

**Sistema del complemento.** Es indispensable para amplificar la respuesta inmune, El C5a produce marginación de los granulocitos en los vasos e incrementa la permeabilidad capilar. Además facilita la degranulación de los lisosomas a la vacuola fagocitaria. El C3b, adherido al germen a ser fagocitado, facilita su reconocimiento por parte de las células fagocitarias que poseen receptores para esta molécula.

**Proteína C reactiva:** desempeña una función protectora importante al reaccionar con los polisacáridos de *S. pneumoniae* 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 que lo requieren para su multiplicación. La flora normal de las mucosas es un factor de protección contra diversas infecciones por patógenos.

### **Inmunidad específica**

- **Inmunidad humoral.**

- En la primaria hay producción de Acs, especialmente de la clase IgM tiene la ventaja de dejar al organismo completamente inmune contra muchas enfermedades,
- En la respuesta secundaria se produce Acs de otras clases distintas a la IgM.

- **Inmunidad celular.**

Las infecciones bacterianas intracelulares como la tuberculosis, lepra, fiebre tifoidea, brucelosis, neumonía por *Legionella* y listeriosis son controladas por los LsT, que directamente o por medio de citoquinas activan a los Mø.

mecanismos de algunas bacterias para evadir la Respuesta Inmune

*Pseudomonas aeruginosa* altera la estructura del lipopolisacárido para no ser reconocida por parte del TLR4 de los Mø. *Shigella* produce la proteína IpaB y *Salmonella* SipB, moléculas que activan la caspasa 1 para desencadenar una serie de fenómenos que inducen la apoptosis de Mø. *Yersinia pestis* produce varias proteínas como YopJ (*Yersinia* outer protein J) que inhibe la producción del TNF y otra que interactúa con el TLR2 e induce una vía de señalización que hace que el Mø produzca IL-10 en lugar de las citoquinas pro-inflamatorias. Bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Mycoplasma arthritidis* producen toxinas que actúan como superantígenos, al hacerlo activan no solo al LT que tiene el receptor específico para alguno de los Ags comunes en estas bacterias. *Yersinia* spp., expresa una molécula que le permite adherirse a una de las integrinas y hacer uso de la conexión que esta tiene con el citoesqueleto de las células M de las placas de Peyer del intestino.

## Bibliografía

- Abul, A., Andrew, P., & Shiv, L. (s.f.). Inmunología Celular y Molecular 6ta edición. Ámsterdan: ELSEVIER
- Rojas, W., & Anaya, J. (2015). inmunologia Rojas. Medellin Colombia: CIB