



Universidad del Sureste
Escuela de Medicina

“RESUMENES U4”

Materia:
Inmunología

Docente:
Dr. Julliscer Aguilar Indili

Alumno:
Alan de Jesús Morales Domínguez

Semestre:
4° “A”

24/06/2020

INMUNIDAD ANTI-TUMORAL

Existe una estrecha relación entre el sistema inmunológico y el desarrollo del cáncer. La respuesta inmunológica tiene el potencial de destruir específicamente células tumorales, sin dañar el tejido sano del cuerpo y de crear una memoria inmune a largo plazo capaz de prevenir recurrencias. El sistema inmunológico tiene por un lado la capacidad de detectar y eliminar células tumorales y por el otro, puede proveer un microambiente favorable para el crecimiento tumoral.

En un humano adulto se producen cada minuto más de 150 millones de eritrocitos y 100 millones de linfocitos. En este número de mitosis ocurren mutaciones, que de no existir mecanismos que las corrijan, darían origen a proliferación maligna de células. El sistema inmune tiene mecanismos de vigilancia y destrucción de células anormales, que, si fallan, pueden dar lugar a que algunas de esas mutaciones den origen a la formación de un tumor.

El deterioro que sufre el sistema inmune con la edad, es causa de una disminución en la respuesta antitumoral. Los tumores, en los cuales hay un infiltrado de linfocitos, suelen evolucionar más lentamente que aquellos carentes de ellos y ocasionalmente algunos de estos tumores regresan espontáneamente. Se desarrollan mecanismos de evasión a la respuesta inmune tales como:

- 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.

• **RESPUESTA INMUNOLÓGICA ANTE EL CRECIMIENTO TUMORAL**

La respuesta inmunológica ante el crecimiento tumoral ocurre a través del reconocimiento de antígenos tumorales. El sistema inmunológico puede identificar proteínas con mutaciones provenientes de oncogenes, proteínas virales en tumores que tienen su origen en una infección viral, como el cáncer de cérvix o proteínas propias del cuerpo con una expresión anómala.

No obstante, la progresión maligna de los tumores ocasiona una supresión inmune importante, interfiriendo con la capacidad del sistema inmunológico de llevar respuesta antitumoral efectiva. El microambiente tumoral puede evitar la expansión de linfocitos T colaboradores y citotóxicos, específicos para los antígenos tumorales promoviendo la producción de citocinas y factores proinflamatorios. Llevando una acumulación de células supresoras, como los Ls⁺T reguladores, que inhiben una respuesta del sistema inmune.

Las primeras células transformadas son reconocidas por las NK, a través de ligandos específicos. Esto lleva al reconocimiento y a la destrucción de células transformadas. Los fragmentos de las células transformadas son consumidos y procesados por macrófagos y células dendríticas, que a su vez son activadas para secretar citocinas inflamatorias y presentar las moléculas derivadas de las células tumorales a los Ls⁺T y B.

La activación de los Ls⁺T y B lleva a la producción de citocinas adicionales, que profundizan la activación del sistema inmune innato y promueven la producción de anticuerpos y células T específicas para el tumor en cuestión. La activación completa del sistema inmune adaptativo lleva a la eliminación de las células tumorales remanentes y a la generación de una memoria inmune específica contra los componentes del tumor para prevenir recurrencias.

Los efectores del sistema inmune adaptativo como células T CD4⁺ colaboradoras, células T CD8⁺ citotóxicas y anticuerpos pueden atacar específicamente antígenos tumorales, que son proteínas celulares con una expresión anormal debido a mutaciones genéticas, diferencias cuantitativas de su expresión o diferencias por modificaciones postraduccionales.

En tumores que tienen un origen viral, como el cáncer de cérvix causado por el virus del papiloma humano o el carcinoma hepatocelular causado por el virus de la hepatitis B, las proteínas virales también pueden fungir como antígenos tumorales y blancos de la respuesta inmunológica antitumoral.

- ***RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO INNATO AL CÁNCER.***

Las principales células efectoras del sistema inmunológico que atacan directamente a las células tumorales incluyen a las células NK, células dendríticas, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, mastocitos y linfocitos T citotóxicos. Las células NK, células dendríticas, mastocitos y macrófagos son los efectores de primera línea contra células dañadas y tumorales.

Las células NK-T y $\gamma\delta$ T desempeñan una función del sistema inmune innato y adaptativo, a través de interacciones estrechas con células del sistema inmune adaptativo como linfocitos CD4+ y CD8+ con efectos citotóxicos y de memoria. Las células NK constituyen la primera respuesta innata celular responsable de eliminar a las células cancerígenas que no expresan el CMH, liberando proteínas citotóxicas como la perforina y granzima, que provocan apoptosis en las células diana.

Las células apoptóticas tumorales pueden ser eficientemente eliminadas por macrófagos para evitar autoinmunidad. Estas células tumorales expresan moléculas en su superficie para el reconocimiento y la fagocitosis por macrófagos. Dichas señales incluyen la fosfatidilserina lipídica (PS), la lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL) y la proteína calreticulina multifuncional (CRT).

Las células dendríticas son probablemente las células presentadoras de antígeno más potentes y el vínculo entre los sistemas inmunes adaptativo e innato. En los neutrófilos, los Fc γ R activadores inducen la liberación de citocinas y quimioatrayentes, que promueven el reclutamiento y la activación de células dendríticas y macrófagos en el ambiente tumoral. En los mastocitos, la estimulación de los receptores Fc γ RIIB puede disminuir la liberación de moléculas granulares mediadas por IgE, IL-4 e histamina, lo que desencadena una respuesta inflamatoria en el ambiente tumoral.

- ***RESPUESTA DEL SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO AL CÁNCER.***

Las células tumorales expresan antígenos (TAA por sus siglas en inglés tumor associated antigens) que pueden ser reconocidos por las células T a través de sus receptores TC, en el contexto del CMH-1 y CMH-2 en la superficie de células tumorales o de las células presentadoras de antígenos.

Los TAA pueden ser procesados por vía endógena o exógena. En la vía endógena, las células tumorales degradan continuamente a las proteínas intracelulares en fragmentos de péptidos que son ligados al CMH-1 y transportados a la superficie celular para la presentación a las células T CD8+ citotóxicas.

En la vía exógena, las células presentadoras de antígenos profesionales toman proteínas intracelulares, que han sido liberadas por células dañadas, para unirlos al CMH y formar complejos en la superficie celular, que son presentadas a las células T CD4+ colaboradoras.

Alternativamente, las células presentadoras de antígenos pueden procesar las proteínas tumorales saturando las respuestas del CMH-1 y CMH-2 vía endógena, dando lugar a anticuerpos específicos. Las células del sistema inmune adaptativo, como los linfocitos B, linfocitos CD4+ colaboradores y linfocitos T CD8+ citotóxicos, se distinguen de los leucocitos innatos por la expresión de diversos receptores específicos para cada antígeno.

Los complejos de CMH-2/péptido expresados en la superficie de las células presentadoras de antígenos y presentadas a las células T CD4+ colaboradoras vírgenes, permiten la transformación y maduración de Th1, Th2, Th17 y Treg, que promueven la hipersensibilidad tardía, la producción de anticuerpos mediante la interacción con linfocitos B, la inflamación o la inmunosupresión. Las células T CD8+ citotóxicas reconocen el complejo CMH-1/péptido expresado en las células tumorales, produciendo su lisis y apoptosis.

El conocimiento actual de las interacciones entre el sistema inmunológico y el cáncer sugiere que la inmunoterapia adecuada, administrada en la fase apropiada de la progresión tumoral tiene el potencial de modificar la respuesta inmune en el microambiente tumoral de un efecto protumoral a un efecto antitumoral.

RESPUESTA INMUNE VS INFECCIONES VIRALES

Los virus son microorganismos intracelulares obligados, que generalmente ingresan a las células susceptibles usando como receptores las moléculas normales de superficie celular. Por ejemplo: el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se absorbe a la célula por medio de una glicoproteína de la envoltura viral (Gp 120) que se une al receptor CD4 de superficie, en este proceso también participan como coreceptores otras moléculas de superficie celular.

Los rinovirus (virus causante del resfrío común) se unen a moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) expresadas en las células de muchos tejidos como las del epitelio respiratorio. Cuando el virus está dentro de la célula huésped, causa lesión celular por diferentes mecanismos. La replicación viral puede interferir con la síntesis proteica celular y provocar la muerte de la célula por lisis, liberándose muchas partículas virales nuevas (virus citolíticos).

Otros virus pueden causar infecciones latentes y permanecer quiescentes por largos períodos de tiempo, sin conducir a la muerte inmediata de la célula huésped. La inmunidad contra los virus debe ser capaz de actuar en las distintas poblaciones de células infectadas (dado que distintos virus infectan distintas células). Dicho mecanismo inmunitario opera a dos niveles: previo a la invasión celular, en la etapa inicial de la infección y después de la invasión cuando los virus son inaccesibles a los anticuerpos y fagocitos.

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 viral se puede generar inmunidad transitoria, permanente o una que le permita al virus entrar en un estado de latencia, del cual puede reactivarse semanas, meses o años más tarde.

- **RESPUESTA INMUNE INNATA CONTRA VIRUS**

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. Las defensinas protegen contra varios virus que intenten penetrar a través de membranas. Los PMNs, Mφs, 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 . La defensa contra virus se basa principalmente en la acción de los IFNs mencionados, citoquinas de la inmunidad innata que actúan sobre las células infectadas y crean un ambiente antiviral en las células vecinas a las infectadas. Las infecciones virales activan más de 300 genes, varios de los cuales codifican para IFNs.

Esta 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. Estas dos enzimas frenan en las células, la síntesis proteica, previniendo de esta manera la replicación del virus que entran a ellas. Las señales dadas por los IFNs ante la presencia de un virus inducen fuertes reacciones antivirales por medio de la activación de cientos de genes.

Entre ellos están cuatro conocidos como IFITs 1, 2, 3 y 5 ubicados en el cromosoma 10, región 10q, cuya transcripción es inducida rápidamente en varias células, ante la presencia de una infección viral. Otros cuatro genes, de un locus del cromosoma 11, actúan ante la presencia de los virus de la influenza, dengue, Ebola y SARs, en el interior de los lisosomas. Actúan evitando la fusión de la envoltura de los virus mencionados, con la membrana de los lisosomas. Estos mismos IFNs activan las células NKs.

- **RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA CONTRA VIRUS**

La inmunidad específica contra virus está mediada tanto por mecanismos celulares como humorales. En las etapas iniciales de la infección, los anticuerpos específicos antivirales son muy importantes. Los dirigidos contra las proteínas de envoltura o de las cápsidas virales que participan en la adsorción, impiden la unión con el receptor celular y por lo tanto el ingreso a la célula susceptible; éstos son llamados anticuerpos neutralizantes.

A demás opsonizan a los virus, mejorando las funciones fagocíticas, aunque también pueden facilitar la infección de aquellas células portadoras de receptores Fc. La IgA de las mucosas es importante en la neutralización de virus que ingresan al organismo por vía respiratoria o digestiva; de hecho, la inducción de inmunidad secretoria es una de las bases para el desarrollo de vacunas orales o nasales.

Desafortunadamente, la vacuna oral contra la poliomielitis es una de las pocas que lo ha logrado. La activación del complemento también puede participar de la inmunidad mediada por anticuerpos, principalmente lisando virus envueltos y promoviendo la fagocitosis.

La inmunidad humoral es un componente importante de la respuesta inmune contra los virus, pero no es suficiente para erradicar muchas infecciones virales. Los anticuerpos tienen efecto protector, sólo en las primeras etapas de la infección viral; además, es importante destacar que su capacidad neutralizante *in vitro*, tiene poca correlación con la capacidad protectora *in vivo* y que es difícil transferir inmunidad antiviral a animales no inmunes sólo con anticuerpos purificados.

Un mecanismo fundamental de la inmunidad específica contra las infecciones virales establecidas está constituido por los linfocitos T citotóxicos, fundamentalmente los linfocitos T CD8+ que reconocen antígenos virales asociados a moléculas MHC clase I, sintetizados en el interior de las células infectadas.

En este momento es importante recordar que las moléculas MHC de clase I están en la superficie de cualquier tipo celular. Para su diferenciación y activación, los linfocitos T citotóxicos requieren dos tipos de señales; la primera es el reconocimiento específico del antígeno en la célula blanco en asociación al MHC clase I y la segunda son citoquinas producidas por las células T helper CD4+ que reconocen antígenos virales asociados a MHC clase II.

Los linfocitos T citotóxicos diferenciados, ejercen su efecto antiviral por tres mecanismos: a) lisis de las células infectadas por liberación de gránulos que contienen, entre otras macromoléculas, una proteína formadora de poros (perforina o citolisina); b) estimulación de enzimas intracelulares que degradan los genomas virales; c) secreción de citoquinas, más específicamente IFN- γ y linfotóxina (LT), en menor grado IL-2.

Aunque estas células producen citoquinas, no lo hacen en cantidades suficientes o en los tipos necesarios para generar la diferenciación completa de sus precursores en linfocitos T citotóxicos activos y diferenciados; de ahí la necesidad de las citoquinas producidas por las células T helper CD 4+ mencionadas anteriormente. En algunas infecciones virales esta respuesta inmune es la causante de la lesión tisular. Por ejemplo, en la infección producida por el virus de la hepatitis B, la lesión hepática está mediada principalmente por la respuesta inmune celular generada.

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.

RESPUESTA INMUNE VS INFECCIONES BACTERIANAS

- ***INMUNIDAD FRENTE A BACTERIAS EXTRACELULARES***

Las bacterias extracelulares pueden causar enfermedad por dos mecanismos distintos. El primero es la inflamación que provoca destrucción de los tejidos en el sitio de infección. Como ejemplo de esto citamos las infecciones supuradas producidas por *Staphylococcus* sp. y *Streptococcus* sp. El segundo mecanismo es la producción de toxinas con distintos efectos nocivos.

La endotoxina de las bacterias gramnegativas es un potente estimulador de la producción de citoquinas y activador de los macrófagos. Muchas exotoxinas son primariamente citotóxicas, pudiendo matar por distintos mecanismos a las células a las que se fijan. Otras interfieren con las funciones celulares esenciales, por ejemplo, la toxina diftérica inhibe la síntesis proteica bloqueando la función del factor de elongación 2, necesario para la síntesis de todos los polipéptidos.

INMUNIDAD INNATA

Los mecanismos fundamentales de la inmunidad innata operantes contra bacterias extracelulares son la fagocitosis, la respuesta inflamatoria y la activación del complemento. Los fagocitos pueden unirse a bacterias extracelulares mediante una serie de receptores; dicha interacción, junto con la señalización intracelular realizada por los TLRs, activa los fagocitos incrementando su capacidad fagocítica y microbicida. |

De ahí que la resistencia de las bacterias a la fagocitosis y a la digestión dentro de los macrófagos, es un determinante importante de la patogenicidad y virulencia de las mismas. La activación de los fagocitos también provoca la secreción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y las interleuquinas IL-1, IL-6 e IL-8, que inducen la adhesión de neutrófilos y monocitos al endotelio vascular en el sitio de la infección, seguida por la migración, acumulación local y activación de las células inflamatorias que eliminan las bacterias.

La producción de citoquinas puede ser perjudicial y de hecho son responsables de algunas manifestaciones clínicas de las infecciones por bacterias extracelulares. El daño de tejidos normales adyacentes es un efecto colateral de estos mecanismos de defensa.

La consecuencia más grave inducida por la secreción descontrolada de citoquinas, es el shock séptico que puede presentarse con coagulación intravascular diseminada, falla multiorgánica y muerte, propio de algunas infecciones por bacterias gramnegativas (desencadenado por el LPS) y grampositivas (donde el peptidoglicano y los ácidos teicoicos desencadenan efectos similares).

INMUNIDAD ADAPTATIVA

La inmunidad humoral es la principal respuesta específica protectora contra estas bacterias. Los polisacáridos de las paredes celulares y de las cápsulas de estos microorganismos constituyen uno de los componentes más inmunogénicos de las mismas y son el prototipo de antígeno T independiente.

Dichos antígenos estimulan a las células B que generan una respuesta de inmunoglobulina (Ig) M específica, aunque también pueden generarse otros isotipos de Ig. Probablemente sea la liberación de citoquinas la que promueva el cambio de isotipos de cadena pesada de la Ig. Los anticuerpos producidos contra los antígenos de superficie (polisacarídicos o proteicos) y las toxinas bacterianas, estimulan tres tipos de mecanismos efectores.

La principal respuesta de las células T frente a las bacterias extracelulares, está mediada por los linfocitos T CD4+ que fueron activados por los antígenos bacterianos, presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II. Estos linfocitos actuarán como células T helper secretando citoquinas

- **INMUNIDAD FRENTE A BACTERIAS INTRACELULARES**

Algunas bacterias son capaces de sobrevivir y replicarse dentro de células del huésped. Ciertas bacterias patógenas como *Mycobacterium* y *Listeria monocytogenes*, son capaces de sobrevivir y multiplicarse aún dentro de los fagocitos. Como estas bacterias están en un nicho inaccesible a los anticuerpos circulantes, su eliminación requiere mecanismos inmunes distintos a los ya vistos para las bacterias extracelulares.

INMUNIDAD INNATA

Los mecanismos centrales de la inmunidad innata frente a estas bacterias son la fagocitosis y la acción de células natural killer (NK). Sin embargo, las bacterias intracelulares son resistentes a la degradación dentro de los fagocitos mononucleares.

Dicha resistencia contribuye en gran medida a que algunos patógenos intracelulares como *M. tuberculosis* sean capaces de permanecer por largos períodos en el huésped, recidivar luego de curas aparentes y establecer infecciones crónicas de difícil erradicación.

Por otro lado, las bacterias intracelulares inducen la activación de células NK, ya sea directamente o mediante la producción de citoquinas (específicamente interleuquina 12 o IL-12) derivadas de macrófagos. Las células NK activadas secretan interferón (IFN- γ), que es a su vez un potente activador de los macrófagos, mejorando su capacidad fagocítica y microbicida.

Este proceso podrá retrasar el crecimiento de la bacteria; sin embargo, la resolución definitiva de la infección requiere de la inmunidad adaptativa. En tal sentido, se considera que las células NK son las células claves para la contención de las bacterias intracelulares mientras se desarrolla la inmunidad adaptativa.

INMUNIDAD ADAPTATIVA

La principal respuesta inmune protectora contra las bacterias intracelulares es la inmunidad mediada por células. Muchos antígenos proteicos de estas bacterias estimulan las respuestas de células T CD4+ y CD8+ y ambos tipos celulares contribuyen al desarrollo de inmunidad protectora contra las bacterias intracelulares.

Una función efectora central para eliminar estos microorganismos es mediada por macrófagos activados por citoquinas (particularmente IFN- γ), derivadas de células Th1 activadas. Por otro lado, las células T CD8+ activadas pueden actuar como linfocitos citotóxicos sobre células infectadas, que presentan antígenos bacterianos en el contexto de MHC clase I.

Las diferencias en el tipo de respuesta mediada por células T, puede explicar las distintas manifestaciones clínicas que determina la infección por un microorganismo en individuos diferentes. En algunas situaciones, esto se ha explicado por el entorno de citoquinas secretadas en el transcurso de la respuesta, que determina la expansión de un grupo de células Th1 o Th2, que inducen mecanismos efectores distintos.

Mientras una respuesta de tipo 1 favorece la inmunidad celular y determina niveles bajos de anticuerpos, una respuesta de tipo 2 determinará lo contrario (altos títulos de anticuerpos y baja inmunidad celular). Estas bacterias han desarrollado mecanismos que las hacen resistentes a la fagocitosis y que persisten por largos períodos aún en individuos con inmunidad celular efectiva.

Dicha persistencia genera una estimulación antigénica crónica, que puede conducir a la formación de colecciones locales de macrófagos activados (granulomas) que rodean los microorganismos impidiendo su diseminación. La inflamación granulomatosa es una característica histológica propia de muchas infecciones producidas por micobacterias y que se asocia con necrosis y fibrosis, conduciendo a lesiones severas.

Así, la respuesta inmune del huésped es la causa principal de la lesión tisular y la enfermedad en muchas infecciones por bacterias intracelulares como las micobacterias. La respuesta inmune montada frente a este tipo de infecciones puede variar entre los individuos, siendo determinante de la progresión de la enfermedad y del pronóstico clínico.



BIBLIOGRAFÍA

- ❖ Grossman, S & Porth, C. M (2014) Porth fisiopatología: Alteraciones de la salud conceptos básicos./ Sheila Grossman Y Carol Mattson Porth (9ª Ed). Barcelona: Wolters Kluwer.
- ❖ Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Jordan S. Pober . Inmunología Celular y Molecular. cuarta edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2001.
- ❖ Guyton, Hall. Tratado de Fisiología Medica. Novena edición. Editorial MacGrawHill Interamericana. 1998.
- ❖ F.J. Pardo Mindan (1998), Anatomía patológica, Editorial Hardcourt Brace, España.