



Universidad del Sureste
Escuela de Medicina

RESUMENES

MATERIA: INMUNOLOGÍA

ALUMNA: DANIA ESCOBEDO CASTILLO

CARRERA: MEDICINA HUMANA

SEMESTRE: CUARTO GRUPO A

FECHA: 26 JUNIO de 2020

INMUNIDAD ANTI-TUMORAL

El organismo responde a la presencia de células tumorales con mecanismos de inmunidad, tanto innata como adquirida, y de tipo humoral y celular. 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 γ , 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 hipertriglicerinemia, anorexia y caquexia.

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.

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.

1. Disminución de la expresión de antígenos tumorales. Con este mecanismo evitan el 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. Otros sistemas de bloqueo de los LsTctx. 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. En estos casos, la aparición de los Acs en lugar de ser perjudicial para la célula maligna, es un factor facilitador, que permite un mayor y más rápido crecimiento del tumor.
5. Evasión al ataque de las NKs. La expresión específica de moléculas HLA-G por algunas células tumorales, impide el que puedan ser reconocidas por las NKs. Varios tumores como,

melanoma, cáncer colorrectal y carcinoma de próstata, no expresan Ags HLA lo cual los protege de los LsTctx, pero los hace vulnerables a las NKs.

6. Producción de IL-10. Algunos tumores producen cantidades importantes de IL-10, que es 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 .

Inmunodiagnóstico

Se estima que cuando un cáncer es detectable clínicamente ha logrado un crecimiento de un cm de diámetro y consta de 10⁹ células. Algunos de los Ags tumorales, ya mencionados, pueden desprenderse de la membrana celular y entrar en circulación; por lo tanto, es posible dosificarlos en el suero de los pacientes.

RESPUESTA 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. Dependen siempre de la célula que invaden para fuente de energía, materia prima y síntesis proteica. Al infectar un organismo pueden producir enfermedad aguda, crónica, lenta o bien pasar desapercibidos.

Contra la infección viral se puede generar inmunidad transitoria, permanente o una que permita al virus entrar en un estado de latencia, del cual puede reactivarse semanas, meses o años más tarde. Los virus son los agentes infecciosos más comunes, las formas más primitivas de vida y son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en humanos.

Inmunidad 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.

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 infectada. 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.

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.

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. 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.

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. Esto ocurre con los virus varicela-zoster y herpes simple 1 (HSV-I) que entran en latencia pueden reactivarse años más tarde.

Alteración de la respuesta inmune. Algunos virus linfotrópicos inducen proliferación de una subpoblación determinada de Ls. 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.

Evasión de la respuesta inmune. Distintos virus usan diferentes estrategias para evadir la respuesta inmune y poder persistir en el hospedero. Muchos, pero 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.

Los virus del herpes simple, varicella-zoster y virus citomegálico poseen proteínas que se unen a los Acs en una manera anormal interfiriendo con su adecuada función. Los virus varicela-zóster y rubéola, invaden sitios inmunoprivilegiados a los cuales no llegan. 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. Viroquinas. Son proteínas producidas por algunos virus que reprimen algunos de los mecanismos de defensa inmune del hospedero. Actúan como si fueran citoquinas.

Nuevos enfoques terapéuticos El esclarecimiento de los mecanismos de entrada de diferentes virus a las células humanas ha abierto las puertas al desarrollo de nuevos medicamentos encaminados a evitar o la adherencia o la entrada. han desarrollado medicamentos que ocupan nichos en la superficie del virus e interfieren con su adherencia a las células de la mucosa respiratoria. En el caso del VIH se usan ya moléculas que bloquean el receptor de la quimioquina CC5, la unión del virus a la molécula CD4 o la fusión de la cápsula del virus con la membrana celular.

Los priones son los agentes infecciosos más simples. Están constituidos por proteínas patógenas y transmisibles. No inducen respuesta inmune causan enfermedades como el Kuru, Creutzfeldt-Jakob, Gerstamm-Sträusler Scheinker y el insomnio familiar fatal. La habilidad de las células dedríticas foliculares, FDCs, para capturar partículas, les permiten capturar priones, que se replican y acumulan en ellas dentro de los ganglios linfáticos.

RESPUESTA 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. Cada bacteria tiene un grado diferente de virulencia: 100 Shigellas pueden producir enfermedad en un hospedero normal, en tanto que se requiere de un millón de Vibrio cholerae para que esta ocurra.

La virulencia de una bacteria puede estar relacionada con su capacidad de adherirse a la piel o las mucosas, penetrar estas barreras. 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 síalico evitan que el sistema del complemento sea activado por la vía alterna.

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. Otros gérmenes penetran las células epiteliales y proliferan dentro de ellas induciendo inflamación, lisis y formación de ulceraciones, como ocurre con Shigella spp.

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: a) producción de toxinas; b) liberación de mediadores lipolíticos; c) por Ags, que desencadenan mecanismos inmunes nocivos para los tejidos, así la endotoxina o lipopolisacárido, producida por gérmenes gramnegativos, constituyen la molécula mediadora del daño producido por estos gérmenes.

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

Inmunidad innata: Barreras. En la piel y mucosas existen diferentes mecanismos de defensa 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. las mucosas la presencia de cilios y de secreciones forman un manto o capa que es movilizada permanentemente del interior hacia el exterior.

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.

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. Experimentalmente se ha demostrado que la dosis letal mínima de un inóculo bacteriano introducido directamente en el sistema nervioso central.

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*, 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. Los Mø, además de destruir muchos microorganismos por el proceso de fagocitosis, producen varios factores que activan otros mecanismos de defensa.

Sistema del complemento. Es indispensable para amplificar la respuesta inmune. Su papel en la regulación de la fagocitosis es muy importante. Proteína C reactiva. Esta proteína se incrementa notoriamente en las primeras 24 horas de la iniciación de un proceso inflamatorio o infección.

Inmunidad específica: Inmunidad humoral. Se caracteriza por respuestas primarias y secundarias. En la primaria hay producción de Acs, especialmente de la clase IgM. Aun cuando esta respuesta requiere varios días para el “aprendizaje” tiene la ventaja de dejar al organismo completamente inmune contra muchas enfermedades. 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 para que inicien procesos metabólicos nuevos que destruyen microbios intracelulares.

Mecanismos de algunas bacterias para evadir la respuesta inmune: Muchas bacterias han desarrollado mecanismos que les permiten burlar los de la inmunidad innata y adquirida. Evitar ser reconocidas. *Pseudomonas aeruginosa* altera la estructura del lipopolisacárido que expresa en su pared para dificultar el ser reconocida por parte del TLR4 de los Mø.

Producción de moléculas inmunosupresoras. *Shigella* produce la proteína IpaB (invasión plásmid antigen B) y *Salmonella* SipB (*Salmonella* invasión proteína B), moléculas que activan la caspasa 1 para desencadenar una serie de fenómenos que inducen la apoptosis de Mø. Evitar el ser fagocitadas. *Yersinia* spp. al hacer contacto con el Mø le inyecta una proteína, YopH, que bloquea el citoesqueleto evitando la iniciación del proceso envolvente por el cual los fagocitos forman el fagosoma.

Vivir dentro del fagosoma del Mø pero evitando la fusión de los lisosomas. *Legionella pneumophila* inyecta al Mø una proteína que interfiere con la fusión de los sacos lisosomales. *Mycobacterium* spp., evita la acidificación dentro del fagosoma al excluir de la membrana de las ATPasas de protones.

Evitar el desarrollo de un proceso inflamatorio. *M. tuberculosis*, y *S. typhimurium*, inducen la producción de IL-10 que antagoniza las citoquinas proinflamatorias, y frenan la expresión de moléculas HLA-II con lo cual disminuye la presentación de Ags. Producción de superantígenos. Bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Mycoplasma arthritidis* producen toxinas que actúan como superantígenos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Rojas, M.W, Anaya, J.M, Aristizabal, B, Cano, L.E, Gómez, L.M, Lopera, D., (2015).
Inmunología de Rojas. Colombia. Editorial CIB fondo.