



Universidad del Sureste
Escuela de Medicina

RESUMEN

Materia: Inmunología
Docente: Dr. Julliscer Aguilar Indili
Alumno: Valente Trujillo Sandoval

Semestre: 4º "A"

26/06/2020

Respuesta Inmune vs Infecciones virales

Los virus son microorganismos intracelulares obligados que usan componentes del ácido nucleico y la maquinaria sintética de proteínas del anfitrión para replicarse y diseminarse.

La infección se impide con interferones del tipo I como parte de la inmunidad innata, y los anticuerpos neutralizadores contribuyen a la inmunidad adaptativa. Una vez que se establece la infección, las células infectadas son eliminadas por los linfocitos N K en la respuesta innata y los CTL en la respuesta adaptativa.

Inmunidad innata

Inhibición de la infección por los interferones del tipo I y la muerte de las células infectadas por los linfocitos NK.

La infección provocada por muchos virus se asocia a la producción de interferones del tipo I en las células infectadas, especialmente en las células dendríticas del tipo plasmocitoide.

Varias vías bioquímicas desencadenan la producción de interferón. Entre ellas están el reconocimiento de ARN y del ADN víricos por los TLR endosómicos y la activación de receptores citoplásmicos del tipo RIG y la vía STING por el ARN y el ADN víricos, respectivamente.

Estas vías convergen en la activación de proteína cinasas, que, a su vez, activan los factores de transcripción IRF que estimulan la transcripción del gen del interferón. Los interferones del tipo I inhiben la replicación vírica en las células infectadas y sin infectar.

Los linfocitos NK matan otras células infectadas por diversos virus y son un mecanismo importante de inmunidad contra los virus al principio de la infección, antes de que se desarrollen las respuestas inmunitarias adaptativas. La expresión de moléculas de la clase I del MHC se suspende a menudo en las células infectadas por el virus como un mecanismo de escape de los CTL. Esto posibilita que los linfocitos NK maten a las células infectadas porque la falta de la clase I libera a los linfocitos NK de un estado normal de inhibición

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 M ϕ s 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 M ϕ s, 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 libre 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

Evasión de la respuesta inmune

Los virus han desarrollado numerosos mecanismos para evadirse de la inmunidad del anfitrión

- Los virus pueden alterar sus antígenos y así dejar de ser dianas de las respuestas inmunitarias
 - Algunos virus inhiben la presentación de antígenos proteínicos citosólicos asociados a la clase I del MHC.
 - Algunas infecciones víricas crónicas se asocian al fracaso de las respuestas de los CTL,
 - El virus puede infectar y matar o inactivar a linfocitos T inmunocompetentes.

Inmunidad Antitumoral

- Los tumores estimulan respuestas inmunitarias adaptativas específicas.
- Las respuestas inmunitarias no impiden con frecuencia el crecimiento de los tumores.
- El sistema inmunitario puede activarse para matar de forma eficaz a las células tumorales y erradicar los tumores

Antígenos tumorales

La primera clasificación de los antígenos tumorales se basaba en sus patrones de expresión. Los antígenos que se expresan en las células tumorales, pero no en las células normales, se denominan antígenos específicos de tumores; algunos de estos antígenos son exclusivos de tumores individuales, mientras que otros son compartidos por tumores del mismo tipo.

Los antígenos tumorales que también se expresan en las células normales se denominan antígenos asociados a tumores; en la mayoría de los casos estos antígenos son constituyentes celulares normales cuya expresión es aberrante o está regulada de forma anómala en los tumores.

La clasificación moderna de los antígenos tumorales se basa en la estructura molecular y la fuente de antígenos expresados en las células tumorales que estimulan las respuestas de linfocitos T o de anticuerpos en sus anfitriones.

Productos de genes mutados

Los oncogenes y los genes supresores de tumores mutados producen proteínas que difieren de las proteínas celulares normales y, por tanto, pueden inducir respuestas inmunitarias.

Los antígenos tumorales pueden producirlos genes mutados aleatoriamente cuyos productos no se relacionen con el fenotipo maligno.

Proteínas celulares no mutadas, pero expresadas de forma anómala

Los antígenos tumorales que desencadenan respuestas inmunitarias pueden ser proteínas celulares normales que se expresen de forma anómala en las células tumorales. Los antígenos de cáncer/testículo son proteínas expresadas en gametos y trofoblastos y en muchos tipos de cánceres, pero no en tejidos somáticos normales.

Antígenos de virus oncógenos

Los productos de los virus oncógenos actúan como antígenos inmorales y desencadenan respuestas específicas de linfocitos T que pueden servir para erradicar los tumores.

La capacidad de la inmunidad adaptativa de evitar el crecimiento de los tumores inducidos por virus A D N se ha establecido a partir de muchas observaciones.

Por ejemplo, los linfomas asociados al VEB y los cánceres de cuello uterino asociados al VPH aparecen con más frecuencia en sujetos inmunodeprimidos, como los receptores de aloinjertos que reciben tratamiento inmunodepresor y los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), que en los sujetos sanos, y el sarcoma de Kaposi es el más frecuente en los pacientes con sida.

El CEA (CD66) es una proteína integral de membrana muy glucosilada que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig) y funciona como una molécula de adhesión intercelular.

La AFP es una glucoproteína circulante que normalmente se sintetiza y secreta durante la vida fetal en el saco vitelino y en el hígado. La concentración sérica fetal puede ser de hasta 2 a 3 mg/ml, pero durante la vida adulta la proteína es sustituida por la albúmina, y en el suero hay solo concentraciones bajas.

Antígenos glucolipídicos y glucoproteínicos alterados

La mayoría de los tumores humanos y experimentales expresan cantidades mayores de lo normal o formas anómalas de glucoproteínas y glucolípidos de superficie, que pueden ser marcadores diagnósticos y dianas terapéuticas.

Estas moléculas alteradas son los gangliósidos, los antígenos de los grupos sanguíneos y las mucinas. Algunos aspectos del fenotipo maligno de los tumores, como la invasión hística y el comportamiento metastásico, pueden reflejar la alteración de las propiedades de la superficie celular debido a la síntesis anómala de glucolípidos y glucoproteínas.

Antígenos de diferenciación específicos de tejidos

Los tumores pueden expresar moléculas que normalmente solo se expresan en las células de origen de los tumores y no en las células de otros tejidos. Estos antígenos se denominan antígenos de diferenciación, porque son específicos de linajes particulares o de determinadas fases de la diferenciación de varios tipos celulares.

Respuestas inmunitarias frente a los tumores

Se ha visto que las respuestas inmunitarias adaptativas, sobre todo las mediadas por los linfocitos T, controlan el desarrollo y la progresión de los tumores malignos.

Linfocitos T

El principal mecanismo de la protección inmunitaria contra los tumores es la muerte de las células tumorales por los CTL CD8+. Las respuestas de los linfocitos T CD8+ específicos frente a antígenos tumorales pueden exigir la presentación cruzada de los antígenos tumorales por las células dendríticas.

Anticuerpos

Los anfitriones portadores de tumores pueden sintetizar anticuerpos contra diversos antígenos tumorales.

Los anticuerpos pueden destruir células tumorales mediante la activación del complemento o mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, en la que la lisis celular está mediada por los macrófagos portadores del receptor para el Fc o los linfocitos NK.

Linfocitos citolíticos naturales

Los linfocitos citolíticos naturales (NK) matan a muchos tipos de células tumorales, especialmente a las células que expresan menos clase I del MHC y expresan ligandos para los receptores activadores del linfocito NK.

Macrófagos

Los macrófagos son capaces de inhibir y promover el crecimiento y propagación de los cánceres, dependiendo de su estado de activación.

Evasión de respuestas inmunitarias por parte de los tumores

Muchos cánceres elaboran mecanismos que les permiten evadir las respuestas inmunitarias antitumorales.

Estos mecanismos pueden dividirse ampliamente en aquellos que son intrínsecos a las células tumorales y aquellos que están mediados por otras células. Un objetivo primordial de la inmunología tumoral es comprender los mecanismos de evasión inmunitaria de los tumores, con la esperanza de que las intervenciones para evitar la evasión inmunitaria aumenten la inmunogenicidad de los tumores y maximicen las respuestas del anfitrión.

Escape del reconocimiento inmunitario mediante la pérdida de la expresión de antígenos

Las respuestas inmunitarias frente a las células tumorales imponen presiones selectivas que dan lugar a la supervivencia y al crecimiento excesivo de variantes de células tumorales con una menor inmunogenicidad, proceso que se ha denominado inmunoedición tumoral.

Inhibición activa de las respuestas inmunitarias

Los tumores pueden poner en marcha mecanismos inhibidores que suprimen las respuestas inmunitarias. Hay buenas pruebas experimentales de que las respuestas de linfocitos T frente a algunos tumores se inhiben por la intervención del CTLA-4 o del PD-1, dos de las vías inhibitorias mejor definidas en los linfocitos T (Los productos secretados de las células tumorales pueden suprimir las respuestas inmunitarias antitumorales. Linfocitos T reguladores pueden suprimir las respuestas de linfocitos T a los tumores.

Los macrófagos asociados a los tumores pueden promover el crecimiento y carácter invasor del tumor al alterar el microambiente tisular y suprimir las respuestas del linfocito T.

Estos macrófagos tienen un fenotipo M2, como se expuso antes brevemente, y secretan mediadores, como la IL-10 y la prostaglandina E2. Las células supresoras mielocíticas son precursores mielocíticos inmaduros que se reclutan de la médula ósea y se acumulan en los tejidos linfáticos, la sangre o los tumores de los animales portadores de tumores y de los pacientes con cáncer, y que suprimen las respuestas antitumorales innatas y de los linfocitos T.

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.

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 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 (polisacáridicos 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 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.

Las células NK activadas secretan interferón, 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.

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, 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.

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.

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.
- 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.

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