



Universidad del Sureste

Escuela de Medicina

“RESUMENES”

Materia:

Inmunología

Docente:

Dr. Julliscer Aguilar Indili

Alumno:

Karla Gpe. Alvarado López

Semestre:

4° “A”

Inmunidad Anti-tumoral

Vigilancia Inmunológica

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. 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. Burnet calcula en más de un millón al día, y 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.

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.

Genes Y Cáncer

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. De estos, 100 son oncogenes que favorecen el desarrollo de células malignas y 30 genes supresores que evitan o frenan las proliferaciones celulares anormales.

La activación de oncogenes: Se inactivan cuando el organismo ha logrado su desarrollo completo. Sin embargo, esta inactividad puede ser reversible y la reactivación de un determinado oncógeno estimula el crecimiento y reproducción celular, lo que puede llevar al desarrollo de un tumor. 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.

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 (conjunto de mRNA presente en una determinada población de células) permite identificar mutaciones directamente relacionadas con el desarrollo de determinado tipo de cáncer, lo que abre puertas para tratar de controlarlas.

Mecanismos De Metástasis

El desarrollo de metástasis es un factor importante como causa de muerte por tumores malignos.

A). Producción anormal de una proteína codificada por el gen TWIST-1, que suprime la expresión de la cadherina E y facilita el desprendimiento y migración de células tumorales. **B).** Pérdida o mutación del gen P53. **C).** Producción de HIF (hipoxia-inducible factor) por tumores compactos. Este factor genera lisil-oxidasas que facilita el desprendimiento de células tumorales y la formación de neovasos.

D). Activación de metaloproteinasas que facilitan las metástasis a hueso y pulmón. **E).** Producción de TGFβ.

Interacción Entre Tumores Y Sistema Inmune

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: normalmente 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 y de otras tumoraciones del tracto digestivo. El detectarlo es útil en el diagnóstico, y el cuantificarlo permite evaluar la evolución de la enfermedad. Así, por ejemplo, si se hace una resección de un tumor de colon en un paciente que tenía títulos altos del Ag carcinoembrionario, el título disminuye notablemente o desaparece con la resección tumoral.

Cada vez se identifican más Ags tumorales. El prostático, el HOM-RCC-3,1,3 (anhidrasa carbónica 12) en cánceres del riñón; HOM-HD-21 o galectina 9 en la enfermedad de Hodgkin; MGA-3 en melanomas.

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 γδ: 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 IFNγ, citoquina que induce en las DCs la producción de IL-12, la que fortalece la respuesta antitumoral de inmunidad celular.

Citotoxicidad por Mø: 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. Activados producen: factor de necrosis tumoral y linfotoxina, que inducen la lisis de las células malignas y alteran el metabolismo de los lípidos, dando hipertriglicerinemias, anorexia y caquexia.

Inmunidad humoral: La inmunidad adquirida produce Acs contra los Ags propios de los tumores.

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.

RESPUESTA INMUNE VS INFECCIONES VIRALES

Defensa Innata

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. Intentan penetrar a través de membranas. 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. Los PAMPs virales son reconocidos por PRRs presentes en la membrana de las células y en sus endosomas.

Se reconocen partículas virales, por 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 .

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.

Las NKs pueden lisar directamente células infectadas por virus, al ser estimuladas por IFNs generados por la infección viral. Varios se defienden de las NKs induciendo la expresión de moléculas HLA. Los TRIM (tripartite motif-containing) conforman una familia de moléculas que contienen ligasas E3 que modifican la respuesta inmune.

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 Mø 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 Mø, activan los LsB para que produzcan Acs contra el virus.

Inmunidad humoral: Los LsB por medio de Acs pueden reconocer tanto a los virus libres como a los Ags que se expresan en la membrana de células infectadas.

Memoria inmunológica La respuesta contra una infección viral genera Ls de memoria tanto B como T. 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.

Alteración de la respuesta inmune: Algunos virus linfotrópicos inducen proliferación de una subpoblación determinada de Ls. El HTLV-1 invade los LsTh haciéndolos proliferar en forma anormal que lleva al desarrollo de una leucemia de LsT.

Los priones son los agentes infecciosos más simples. Están constituidos por proteínas patógenas y trasmisibles. No inducen respuesta inmune causan enfermedades como el Kuru, Creutzfeldt-Jakob, Gerstamm-Sträusler Scheinker y el insomnio familiar fatal. Son enfermedades neurodegenerativas, fatales y pueden ser hereditarias o adquiridas. El agente trasmisible o prion, es una proteína anormalmente plegada, que, en lugar de formar acúmulos proteicos extracelulares, se une a la membrana de varias células. Las manifestaciones clínicas son neurológicas y psiquiátricas. Dominan la demencia y la ataxia cerebelosa. Recientemente se ha descrito una nueva forma que ataca varios tejidos nerviosos periféricos y que se acompaña de diarrea y falla autonómica y neuropatía.

Con el empleo de una nueva tecnología de Western blot se facilita el diagnóstico de estas afecciones. La habilidad de las células dendríticas foliculares, FDCs, 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 prión en la leche o en la orina. También facilitan que el prión ingrese al SNC por medio de las fibras del nervio simpático que suelen estar en contacto con ellas.

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. Virulencia: Es la característica inherente al microorganismo que le permite generar daño o enfermedad en el hospedero.

Adherencia: Tiene lugar por la interacción de las “adhesinas” del germen con los receptores que para ellos presentan algunas células o tejidos. Contra la capacidad de adherencia del germen, el hospedero trata de defenderse en las mucosas con secreciones de moco, Acs de la clase IgA y con la acción de células ciliadas.

Invasión de células o tejidos: Algunas bacterias causan enfermedad sin cruzar la barrera epitelial. 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.

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.

Mecanismos De Defensa Contra Infecciones Bacterianas

Inmunidad innata: Barreras: En la piel y mucosas existen diferentes mecanismos de defensa. Los desmosomas, estructuras que unen entre sí a las células epiteliales, refuerzan las barreras contra la entrada de gérmenes. En las mucosas la presencia de cilios y de secreciones forman un manto o capa que es movilizada permanentemente del interior hacia el exterior.

pH: En el tracto digestivo cumple un papel muy importante. La gastrectomía o una aclorhidria franca permiten que unos pocos centenares de gérmenes produzcan una infección clínica severa como candidiasis esofágica. El pH bajo en la vagina se debe a los bacilos de Doderlein, que producen ácido láctico a partir de la glucosa generando un ambiente bactericida.

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, microorganismo que tiene la peculiaridad de adherirse a la superficie de las células de Kupffer.

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. El complemento, en ausencia de anticuerpos, puede destruir ciertos gérmenes como *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*. Las deficiencias de C6, C7 o C8 predisponen a las infecciones diseminadas por estos microorganismos.

Proteína C reactiva: Esta proteína se incrementa notoriamente en las primeras 24 horas de la iniciación de un proceso inflamatorio o infeccioso.

Control de la disponibilidad de hierro: La lactoferrina impide que el hierro quede a disposición de los gérmenes que lo requieren para su multiplicación.

Inmunidad específica

Inmunidad humoral: Se caracteriza por respuestas primarias y secundarias. Inmunidad específica, en la primaria hay producción de Acs, especialmente de la clase IgM. En la respuesta secundaria se produce Acs de otras clases distintas a la IgM.

Inmunidad celular: citoquinas activan a los Mø para que inicien procesos metabólicos nuevos que destruyen microbios intracelulares. No obstante, algunos de estos sobreviven dentro del Mø

BIBLIOGRAFIA

Rojas M. , W., Anaya C. , J. M., Cano R. , L. E., Aristizábal B. , B. H., Gómez O. , L. M., & Lopera H., D. (2015). Inmunología de Rojas, células linfoides de la inmunidad innata. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas-CIB.

Murphy, Travers, P., & Walport, M. (2009). *Inmunobiología de Janeway*. Mexico: 7a Edición.