



**Universidad del Sureste**

**Escuela de Medicina**

**“RESUMENES”**

---

**Materia:**

**Inmunología**

**Docente:**

**Dr. Julliscer Aguilar Indili**

**Alumno:**

**Roberto Gómez Albores**

**Semestre:**

**4° “A”**

## INMUNIDAD ANTI-TUMORAL

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. 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:

- ✚ Disminución de la inmunogenicidad de los antígenos tumorales
- ✚ Enmascaramiento de los antígenos HLA-I
- ✚ Secreción de factores inhibitorios de la actividad inmune normal.

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. Se inactivan cuando el organismo ha logrado su desarrollo completo, esta inactividad puede ser reversible.

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 permite identificar mutaciones directamente relacionadas con el desarrollo de determinado tipo de cáncer, lo que abre puertas para tratar de controlarlas.

## PASOS DE METÁSTASIS

- ✚ 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.
- ✚ Pérdida o mutación del gen P53.
- ✚ Producción de HIF (hipoxia-inducible factor) por tumores compactos. Este factor genera lisil-oxidasa que facilita el desprendimiento de células tumorales y la formación de neovasos.
- ✚ Activación de metaloproteinasas que facilitan las metástasis a hueso y pulmón.
- ✚ Producción de TGF $\beta$ .

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.

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

Las células NK atacan en forma natural, sin previa estimulación antigénica, y en ausencia de Acs, a las células que se apartan de la estructura normal.

Los linfocitos 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 que fortalece la respuesta antitumoral de inmunidad celular.

Los M $\phi$ s 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

Los virus son segmentos de ácido nucleico envueltos en una cápsula de proteína o lipoproteína, tienen la capacidad de penetrar a células del hospedero para secuestrar su maquinaria de generar progenie, dependen siempre de las células que invaden para obtención de

- ✚ Energía,
- ✚ Materia prima
- ✚ Síntesis proteica.

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.

Al infectar un organismo pueden producir enfermedad:

- ✚ Aguda
- ✚ Crónica
- ✚ Lenta o bien pasar desapercibidos

El sistema inmune puede desactivarlo, destruirlos, convivir con ellos o ignorarlos, ellos pueden atacar al sistema inmune y alterar su función o destruir sus células, 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.

La respuesta innata contra virus se inicia casi de inmediato y aún rara vez logra controlar totalmente la infección. Las defensinas protegen contra virus que intenten penetrar a través de las membranas. Los PMN, Mons, 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 1 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.

## INMUNIDAD ADQUIRIDA

En la 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-1, que inducen a la producción de IFN $\gamma$  y TNF que interfieren con su replicación e incrementan el reclutamiento de Mos, 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. Por otra parte, en la inmunidad, 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 (En casi toda la infección viral hay cierto grado de daño tisular que en la mayoría de casos es moderado y pasajero).

Las infecciones sistémicas, que son las producidas por virus que afectan mayormente en la niñez como varicela, por ejemplo, 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.

El HTLV-1 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.

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. Por otra parte, 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.

## **RESPUESTA INMUNE FRENTE A 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 síalico 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.

**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, desintegramdo 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 gas-trointestinal y genitourinario.

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.

**La barrera hematoencefálica.** Constituye una modalidad especial de defensa física.

**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. 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.

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 humoral.

Se caracteriza por respuestas primarias y secundarias.

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 Møs.

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 Møs. *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 Møs. *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 Møs produzca IL-10 en lugar de las citoquinas proinflamatorias. 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.