



Por: Diego Armando Hernández Gómez

4 semestre grupo B

Comitán de Domínguez, Chiapas, México

## RESPUESTA INMUNE ANTITUMORAL

La capacidad del sistema inmune de reconocer y eliminar células tumorales se denomina vigilancia inmunológica. Este concepto fue propuesto por Macfarlane Burnet en el año 1950, cuando gracias a sus observaciones y experimentos en ratones, estableció que una de las funciones del sistema inmune consiste en reconocer y destruir células tumorales antes de que crezcan y formen un cáncer, así como de eliminar tumores ya formados. En un comienzo los resultados de algunos experimentos cuestionaron la importancia de la vigilancia inmune, no obstante hoy en día está claro que el sistema inmune reacciona frente a muchos tumores. Este conocimiento ha llevado a que la respuesta inmune sea vista como un arma terapéutica en el tratamiento del cáncer.

### Sistema inmune innato y adaptativo en la respuesta contra tumores

Existen dos tipos de inmunidad, según la especialización de cada una. La inmunidad innata corresponde a células y moléculas que actúan de manera rápida contra agentes extraños. Son la primera barrera defensiva, y no generan memoria inmunológica. Forman parte de ésta barreras como la piel y mucosas, secreciones antimicrobianas de estos tejidos, moléculas que favorecen la inflamación y células como macrófagos y células Natural Killer (NK). Las células NK son las células de la inmunidad innata más relacionadas con una respuesta antitumoral, ya que han demostrado la capacidad de erradicar tumores.

Sin embargo, la inmunidad adaptativa es la más relacionada con la respuesta inmune contra tumores. La inmunidad adaptativa se desarrolla después de un primer contacto con un agente extraño, y es mediada por receptores específicos en la membrana de los linfocitos, lo que se conoce como memoria inmunológica. Luego de este primer contacto, algunas células se especializan en reconocer y reaccionar rápidamente ante un nuevo contacto con el mismo agente extraño. Las células principales que componen este sistema son los linfocitos. Los linfocitos son los principales responsables de la respuesta inmune antitumoral.

### Activación de respuestas inmunes contra tumores

En las respuestas inmunes contra tumores participan tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Como mencionábamos, los tumores expresan antígenos que el sistema inmune es capaz de reconocer como extraño. En una respuesta inmune anti-tumoral, las células presentadoras de antígenos ubicadas a lo largo de todo el organismo (células dendríticas y macrófagos), son capaces de detectar y capturar a células tumorales. En ese momento, las células presentadoras expresan fragmentos de los antígenos de las células tumorales capturadas, presentándolos a los linfocitos T, células efectoras del sistema inmune. El linfocito T se activa con el contacto con la célula presentadora, y adquiere la capacidad de reconocer todo lo que tenga el antígeno o marcador presentado por la célula presentadora como extraño. El linfocito T activado viaja por el cuerpo, y cada vez que encuentra una célula que tiene el antígeno tumoral, la destruye. Esta respuesta es específica, ya que el linfocito T sólo puede reconocer un sólo antígeno, y no otros.

## RESPUESTA INMUNE CONTRA INFECCIONES VIRALES

### Los virus

Los virus son microorganismos intracelulares obligados que usan componentes del ácido nucleico y la maquinaria sintética de proteínas del hospedador para replicarse. Los virus suelen infectar a varios tipos celulares mediante una endocitosis mediada por el receptor tras la unión a moléculas celulares normales de la superficie. Los virus pueden causar una lesión tisular y enfermedad por cualquiera de diversos mecanismos. La replicación vírica interfiere con la síntesis y función de las proteínas celulares normales, y lleva a la lesión y, finalmente, a la muerte de la célula infectada. Esto da lugar a un tipo de efecto citopático del virus, y se dice que la infección es lítica, porque se lisa la célula infectada. Los virus pueden estimular respuestas inflamatorias que producen daño en los tejidos. Los virus también pueden causar infecciones latentes. Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas frente a los virus pretenden bloquear la infección y eliminar las células infectadas.

### Inmunidad innata frente a los virus

Tal y como destaca la infografía más arriba, los principales mecanismos de la inmunidad innata contra los virus son la inhibición de la infección por los interferones 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 (IFN) tipo I, y por las células dendríticas, especialmente las del tipo plasmacitoide, en respuesta a productos de los virus. Varias vías bioquímicas desencadenan la producción de IFN. Entre ellas están el reconocimiento de ARN y ADN víricos por los TLR endosómicos y la activación de receptores citoplásmicos 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 IFN. Los IFN tipo I inhiben la replicación vírica en las células infectadas y sin infectar. Los linfocitos NK matan células infectadas por 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. La infección vírica también puede estimular la expresión de ligandos activadores de los linfocitos NK en las células infectadas.

### Inmunidad adaptativa frente a los virus

La inmunidad adaptativa contra las infecciones víricas está mediada por anticuerpos, que bloquean la unión y entrada del virus en las células del hospedador, y por los CTL, que eliminan la infección, matando a las células infectadas. Los anticuerpos más eficaces son los de afinidad alta producidos en las reacciones que tienen lugar en los centros germinales dependientes de T. Los anticuerpos son eficaces contra los virus solo durante el estadio extracelular de las vidas de estos microbios. Los virus serán extracelulares antes de que infecten a las células del hospedador o cuando se liberen de las células infectadas por gemación, o si las células infectadas mueren. Los anticuerpos antivíricos se unen a la cubierta vírica o a antígenos de la cápside y funcionan, sobre todo, como anticuerpos neutralizadores para impedir la unión del virus y su entrada en las células del hospedador.

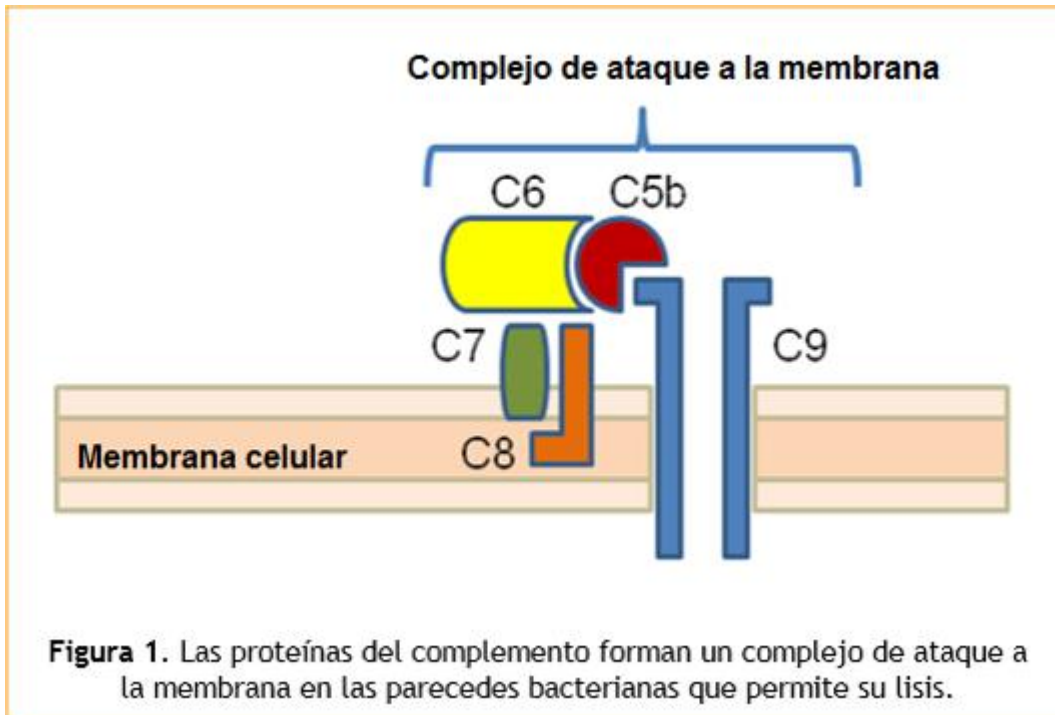
De este modo, los anticuerpos impiden la infección inicial y la propagación entre las células. Los anticuerpos secretados, especialmente del isotipo IgA, son importantes para neutralizar los virus dentro de las vías respiratoria e intestinal. La vacunación oral contra el poliovirus actúa induciendo una inmunidad mucosa. Además de la neutralización, los anticuerpos pueden opsonizar las partículas víricas y promover su eliminación por los fagocitos. La activación del complemento también puede intervenir en la inmunidad vírica mediada por los anticuerpos, sobre todo al promover la fagocitosis y, posiblemente, la lisis directa de los virus con envolturas lipídicas.

## INMUNIDAD CONTRA BACTERIAS

### Lisis mediada por complemento

Cuando las bacterias, como *Neisseria meningitidis*, invaden el organismo, son atacadas por proteínas del sistema inmunitario llamadas **proteínas del complemento**. Éstas facilitan la destrucción de las bacterias a través de tres vías: la clásica, la alternativa y la vía de las lectinas.

Los primeros pasos de la **vía clásica** requieren la unión de anticuerpos a la superficie de las bacterias que van a ser eliminadas. Estos anticuerpos son reconocidos por un complejo proteico del complemento llamado **C1**, que se unirá a las regiones **Fc** de los anticuerpos. Una vez unido, C1 inicia una cascada de fragmentación y modificación de complejos del complemento que resulta en la unión de diversas proteínas a la superficie de las bacterias en forma de **complejo de ataque a la membrana (MAC)** (**Figura 1**), o pueden generar **opsoninas** que marcan a las bacterias para ser destruidas. El MAC puede insertarse en las membranas celulares de las bacterias Gram negativas, pero no las positivas. En las primeras, se producen poros que permiten la entrada de moléculas de ataque a la membrana, como **lisozimas**, que hace a la bacteria susceptible a la **lisis** por ósmosis.



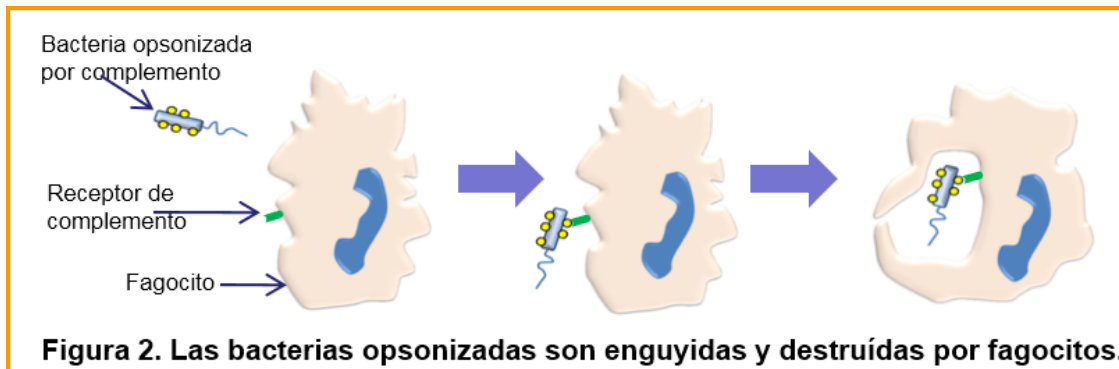
La **vía alternativa** no requiere de anticuerpos para iniciarse. En esta ruta, las proteínas del complemento forman un complejo llamado **C3** que se une directamente a las bacterias y activa una serie de componentes a través de cascadas de señalización, finalizando nuevamente en la formación de MACs que causan la lisis de la bacteria.

En el caso de la **vía de las lectinas**, las **lectinas de unión a manosa (MBL)** se unen a proteínas que contienen residuos de manosa y que se encuentran en algunos tipos de bacterias (como **Salmonella spp.**). Una vez unidos, las MBLs forman un complejo con una enzima llamada **serín-proteasa activada por MBL (MASP)**. En esta forma, la enzima activa la **convertasa de C3** (mediante la fragmentación de los componentes C2 y C4) que participa en la formación de MAC.

## Fagocitosis

Las bacterias también pueden ser destruidas por **fagocitos**. Las proteínas del sistema inmunitario como las **proteínas de fase aguda** (como el complemento) y **anticuerpos**, se unen a la superficie de las bacterias en un proceso llamado **opsonización**. Las bacterias opsonizadas están, por tanto, recubiertas por moléculas que las células fagocíticas pueden reconocer y les permite activarse. Los fagocitos activados engullen y destruyen a las bacterias opsonizadas mediante un proceso llamado **fagocitosis**. La proteína de complemento C3b es particularmente importante en el proceso de opsonización para controlar las infecciones virales. La opsonización también permite la destrucción de bacterias Gram-positivas (como **Staphylococcus spp.**) que son resistentes al ataque de los MACs.

Una vez que las bacterias han sido captadas por fagocitosis (**Figura 2**), son destruidas por varios procesos que ocurren en el interior de las células, y fragmentadas por enzimas. Los fagocitos presentan los pequeños fragmentos resultantes en su superficie a través de las moléculas del **complejo principal de histocompatibilidad (MHC de clase II)**.



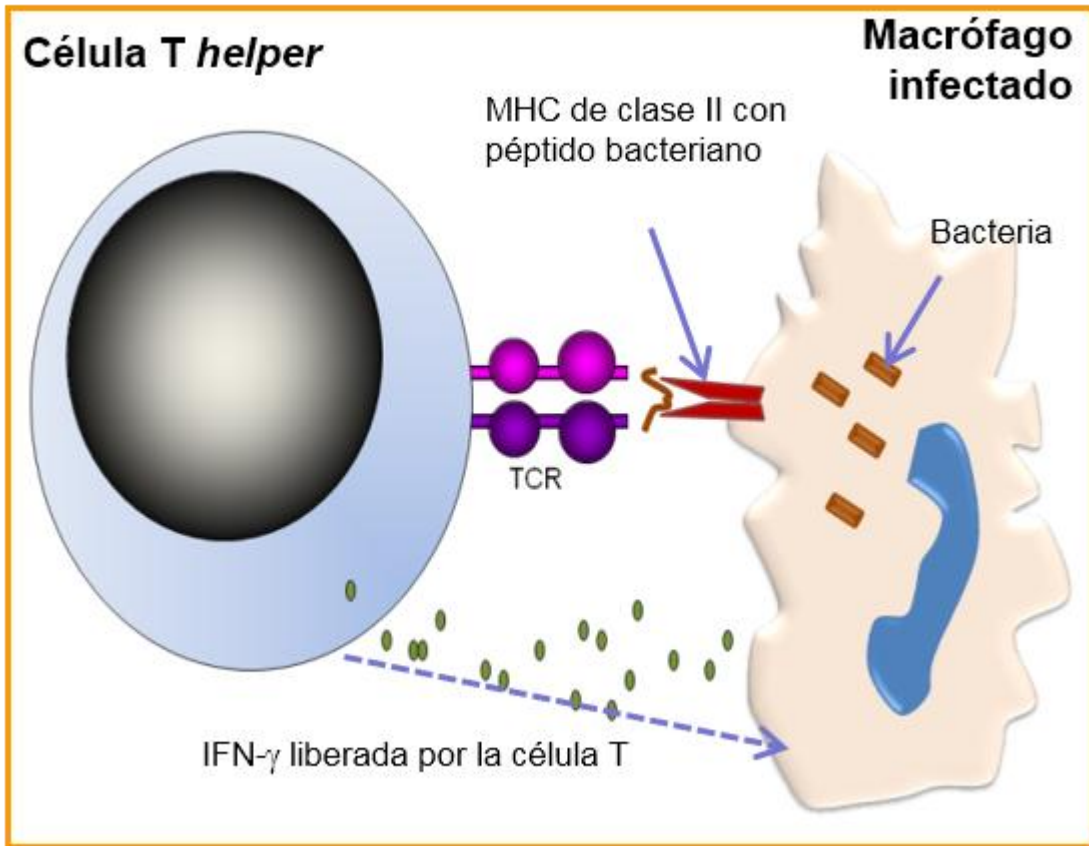
Las **células T helper** circulantes reconocen estos fragmentos y empiezan a producir proteínas llamadas **citocinas**. Se conocen dos grandes grupos de células T helper, las **Th1** y las **Th2**. Ambos tipos difieren entre sí en los tipos de citocinas que producen. Las primeras generan interferón **gamma** (**IFN- $\gamma$** ), que promueve **mecanismos de inmunidad mediada por células** (ver abajo). Las células Th2 producen principalmente **interleucina-4** (**IL-4**), que promueve **inmunidad humoral** mediante la activación de células B. Estas últimas producen anticuerpos que se unen a las bacterias extracelular para prevenir su crecimiento y supervivencia.

## Inmunidad mediada por células

Algunas bacterias fagocitadas pueden evitar los mecanismos de destrucción del fagocito y sobrevivir en su interior. Los macrófagos suelen ser dianas comunes de las bacterias intracelulares (por ejemplo *Salmonella spp.*) que viven dentro de determinados compartimentos. Así no pueden ser detectadas por el complemento o los anticuerpos pero, sin embargo, pueden ser eliminadas a través de respuestas mediadas por células. Los macrófagos infectados presentan péptidos bacterianos en su superficie utilizando moléculas de MHC de clase II. Este mecanismo es conocido como presentación antigénica.

Las células T helper analizan las moléculas de MHC de clase II con sus **receptores de célula T (TCR)** para ver si hay péptidos unidos. Si un péptido bacteriano es presentado, las células Th1 liberan IFN- $\gamma$ . Esta citocinas estimula mecanismos de destrucción (como la producción de **lisozimas**) dentro de los macrófagos infectados para digerir y destrozarse a la bacteria

invasora. El IFN- $\gamma$  también incrementa la presentación antigénica por las células, haciendo a las bacterias más visibles al sistema inmunitario y más susceptibles a ser atacadas (**Figura 3**).



#### BIBLIOGRAFIA

ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H., POBER, J.S: Inmunología celular y molecular (Tercera edición). Madrid: Ed. Interamericana-McGraw Hill (1999).