



**UNIVERSIDAD  
DEL SURESTE**



**ESCUELA DE MEDICINA**

**4to Semestre**

**Grupo "B"**

**INMUNOLOGIA**

**Resumen inmunología**

**Dr. JULLISCER DE JESUS**

**AGUILAR INDILI**

**Presenta:**

**• Adrián Espino Pérez**

## INMUNIDAD ANTINEOPLASIAS

La eliminación de células neoplásicas está determinada, en última instancia, por los mecanismos efectores que logren acceder al microambiente donde estas se desarrollan, e induzcan la muerte celular. El SI posee una gran diversidad de mecanismos efectores, humorales y celulares, que involucran a componentes del SI innato y adquirido. El éxito de la respuesta inmune en la restauración de la homeostasis radica en la actividad coordinada de varios efectores de la inmunidad, y el control de la magnitud y duración de su respuesta. Los llamados anticuerpos naturales, el sistema de complemento, las citosinas proinflamatorias y los interferones tipo I son ejemplos de mediadores humorales de la respuesta inmune innata . Por su parte, la actividad fagocítica de células como los macrófagos y neutrófilos, y la citotoxicidad mediada por las células NK, son relevantes en el control del cáncer por parte del SI innato.

En el caso del SI adquirido, la presencia de linfocitos T CD8+ citotóxicos en el microambiente tumoral se ha asociado con buen pronóstico de pacientes con diferentes localizaciones tumorales . Tanto los linfocitos T CD8+ como las células NK, poseen mecanismos similares para inducir la muerte celular. En ambos casos, gránulos con actividad citolítica que contienen diversos componentes proteicos activos, incluyendo granzimas y perforinas, median la muerte por apoptosis . Sin embargo, a diferencia de las NK, los gránulos citolíticos en los linfocitos T CD8+ requieren del proceso de activación inducido por las DC para su estructuración. Además, los linfocitos T citotóxicos requieren que el antígeno que reconocen se exprese en la membrana plasmática de la célula diana en el contexto de MHC I, mientras que las células NK reconocen directamente una serie de señales de estrés celular que las licencian para matar . Estas propiedades de ambas poblaciones son manipuladas por los tumores para resistir la muerte medida por estas células , tema que será objeto de atención en próximas revisiones de esta serie.

En el caso de las inmunoglobulinas, su capacidad de reconocer antígenos tumorales permite la activación de mecanismos de muerte mediada por el complemento . La activación del complemento por la vía clásica, depende de la formación de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo , lo que conduce a formar el complejo de ataque de membrana e induce la muerte celular por alteraciones osmóticas. Por otra parte, la expresión en macrófagos y NK de receptores que reconocen la porción Fc de las inmunoglobulinas, activa en estas células la actividad fagocítica y citotóxica, respectivamente .

Estos mecanismos efectores, junto a la muerte celular inducida por el INF  $\gamma$  y el par molecular FAS-FASL, son las estrategias más relevantes que utiliza el SI para eliminar las células transformadas . El control de los mismos, por mediadores antiinflamatorios como las citosinas IL10 y el TGF $\beta$ , la actividad de los tTregs e iTregs, los cambios en el metabolismo celular y las señales negativas mediadas por los puntos de control de la inmunidad, contribuyen a limitar la magnitud y duración de la respuesta inmune . Los mecanismos efectores del SI, constituyen presiones selectivas que favorecen la evolución somática de los tumores a partir de la inestabilidad genética de las células neoplásicas.

## INMUNIDAD ANTE VIRUS

La superficie corporal constituye la defensa inicial frente a una infección vírica. Una vez rota, se produce la activación de la respuesta inmune innata o inespecífica, en la cual participa el interferón (IFN), las células NK y los macrófagos. A medida que la infección progresa, se produce el despliegue de la respuesta inmunitaria adaptativa o específica, en la que participan los linfocitos T citotóxicos (CTL), células T colaboradoras (TH) y anticuerpos antivíricos.

La entrada del virus en la célula se produce generalmente a través de receptores específicos, como por ejemplo: el ácido siálico en el caso del virus influenza, CAR (Coxsackie Adenovirus Receptor) para virus coxsackie y muchos adenovirus, CD46 para adenovirus subfamilia B2, virus del sarampión y virus del herpes 6, CD54 para muchos rinovirus y CD4 en el caso del VIH. Además, muchos virus usan correceptores para entrar en la célula, como por ejemplo CCR5 en el caso del VIH. Los virus desnudos pueden entrar en la célula directamente atravesando la membrana, o generando un poro por el cual introducen su material genético. Los virus envueltos, como el virus influenza pueden entrar en la célula por endocitosis mediada por receptor. El virus parainfluenza, como el virus Sendai o el VIH-1 pueden entrar por fusión directa de su membrana con la membrana celular, permitiendo la entrada de los componentes virales al interior del citoplasma.

Las células han desarrollado mecanismos para el reconocimiento de virus en etapas tempranas, mientras los virus tratan de alcanzar la maquinaria de replicación celular. Así, existen receptores denominados receptores de reconocimiento de patrón (PRRs), los cuales reconocen patrones moleculares comunes a ciertos patógenos (PAMP). Dentro de este tipo de receptores están los TLR (Toll Like Receptor) que se encuentran en la superficie o en el interior celular. En mamíferos se han descrito 12 tipos de TLRs. Los TLR-3, -7, -8 y -9 reconocen genomas virales; TLR-3 reconoce RNAs, TLR-7 y -8 reconocen regiones de RNAs ricas en G/U y TLR-9 reconoce motivos de CpG no metilados de DNAs, presentes en bacterias o virus DNA como el virus del herpes. TLR-2 y -4 reconocen productos bacterianos, pero también pueden ser activados por proteínas virales. El RNA viral también puede ser reconocido por RNA helicasas como RIG-1, implicando una inducción de respuesta de IFN. Además, el RNA es reconocido por PKR y RNasa L. La PKR fosforila y activa al factor de iniciación 2 (eIF-2), el cual inhibe la traducción del genoma viral en células infectadas. La activación de PKR también induce la producción de IFN tipo I. Por otro lado, la RNasa L degrada el RNA viral, impidiendo también la síntesis de proteínas virales.

Después de la entrada del virus, hay una fase de replicación local en el sitio de entrada, y el virus alcanza los órganos linfoides regionales (vía linfa o vía macrófagos o células dendríticas), donde puede seguir replicándose para después diseminarse sistémicamente por vía hematológica a órganos linfoides. Entre 24-72 horas hay una marcada linfadenopatía debido a un incremento en la celularidad por secuestro masivo de LT y LB de sangre periférica. Este tipo de respuesta parece depender de la producción de IFN- alfa e IFN-beta de diversas células, IFN-gamma de NK.

La Presentación de los Ag a los LT CD4+ parece llevarlo a cabo las células dendríticas y los LB, vía HLA-II. La activación de los LT CD4+ induce la producción de IL-2, IL-4, IFN-gamma, que junto a las producidas por las CPA (IL6, IL1) van a permitir la expansión y diferenciación de los clones de LT CD4+, LT CD8+ y LB que reconocen Ag del virus invasor. 6-7 días después de la infección se detecta aumento de LT y de Ig, que salen a la circulación general y llegan a otros órganos linfoides.

#### INMUNIDAD FRENTE A BACTERIAS

En la mayoría de los casos la inmunidad innata a través de los fagocitos es capaz de controlar los estadios iniciales de las infecciones bacterianas y por hongos. En el caso de que la respuesta innata no sea suficiente se pondrá en marcha la respuesta adaptativa activando clones de linfocito T y B específicos. El papel defensivo de los anticuerpos frente a las infecciones bacterianas y por hongos incluye diferentes mecanismos. Los anticuerpos neutralizantes (de isotipo IgG e IgA) pueden unirse a las bacterias impidiendo su adhesión a células o tejidos que son, de otra forma, colonizados por los microbios. En el caso de bacterias no invasivas productoras de exotoxinas bastará con producir anticuerpos neutralizantes frente a las toxinas para bloquear su efecto patogénico. Los anticuerpos también pueden inducir respuestas indirectas activando el complemento (IgM, IgG) por la vía clásica, lo que llevara a la activación de los factores terminales y a la lisis bacteriana. Los anticuerpos unidos a la superficie microbiana también pueden activar la fagocitosis mediante la unión a receptores para Fc de las inmunoglobulinas.<sup>1</sup>

Finalmente, los fagocitos activados de esta manera producen citocinas proinflamatorias que ayudaran a coordinar la respuesta defensiva. La capacidad de activación de las globulinas es muy superior respecto a la que se consigue mediante los receptores innatos de estos mismos fagocitos, así que si tenemos anticuerpos preformados frente a un microbio nuestra respuesta inmunitaria será mucho mas eficaz.<sup>1</sup>

Los linfocitos Th tienen un papel muy importante en la coordinación de la respuesta adaptativa frente a bacterias y hongos. Por una parte, los linfocitos Th son importantes en la cooperación T-B para la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas productoras de anticuerpos, especialmente en las respuestas por IgG e IgA. Por otra parte, las citocinas secretadas por los linfocitos Th1 son importantes para producir inflamación y la activación de los fagocitos. En general la respuesta adaptativa frente a bacterias extracelulares poco invasivas y con patogenicidad por toxinas como *Corynebacterium diphtheriae* o *Vibrio cholerae* esta dirigida fundamentalmente por anticuerpos neutralizantes. La respuesta frente a bacterias mas invasivas como *Neisseria meningitidis* o *Staphylococcus aureus* se basa en la respuesta por anticuerpos que activan complemento y producen opsonización que activa de forma eficiente la fagocitosis del patógeno.<sup>1</sup>

Algunas bacterias como por ejemplo *Mycobacterium tuberculosis* o *Mycobacterium leprae*, se han especializado en sobrevivir dentro de los fagocitos, especialmente los macrófagos. Para ello han desarrollado características que las hacen muy resistentes a los mecanismos bactericidas de los fagocitos, protegiéndose de los anticuerpos que están en el medio extracelular. La respuesta

inmunitaria frente a estas bacterias es más parecida a la que se pone en marcha frente a los virus, por lo que se necesita la activación de los linfocitos T. Los macrófagos infectados por estas bacterias presentan, a través de las moléculas de HLA de clase II, péptidos derivados de ellas a los linfocitos Th1 que responden produciendo citocinas sobre todo IFN-gamma, que se unirá a su receptor en la superficie del macrófago. La activación del macrófago dependiente del IFN-gamma secretado por el linfocito Th1 y de señales de contacto celular directo a través de CD40-CD40L son imprescindibles para la eliminación de la mayoría de las bacterias intracelulares. Además, los macrófagos y células dendríticas son capaces de presentar lípidos de micobacterias a través de las moléculas CD1 a subtipos especiales de linfocitos T, como por ejemplo los linfocitos NKT. Los linfocitos NKT son capaces de matar a células infectadas por bacterias intracelulares, impidiendo su diseminación. Además, secretan citocinas como IFN-gamma y también liberan granulicina, un antibiótico capaz de matar las bacterias intracelulares. Por otra parte, los linfocitos Tc también son capaces de matar las células infectadas por algunos tipos de bacteria intracelulares citoplasmáticas, como por ejemplo Listeria o Salmonella cuyos péptidos son presentados a los linfocitos Tc por las moléculas MHC de clase I.

## BIBLIOGRAFIA

ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H., POBER, J.S: Inmunología celular y molecular (Tercera edición). Madrid: Ed. Interamericana-McGraw Hill (2010).

JANEWAY, CH. A., TRAVERS, P., WALPORT, M., CAPRA, J.D.: Immunobiology: the immune system in health and disease. (cuarta edición) Oxford: Current Biology, Churchill Livingstone, Garland, (2015)