



# Universidad del Sureste

## Escuela de Medicina

---

### Resumen

“Inmunidad Anti-tumoral, Respuesta a M.O”

**Docente:** Dr. Julliscer Aguilar Indili

**Materia:** Inmunología

**Grado:** 4° **Grupo:** "B"

**Alumna:** María Fernanda Hernández Jardón

27 de Junio del 2020; Comitán De Domínguez, Chiapas

# Inmunidad Anti-tumoral

En condiciones normales, las células de cada individuo expresan proteínas en su superficie llamados antígenos; los antígenos actúan como marcas de identidad, y en el caso de las células de una persona son reconocidos como propios por el sistema inmune, evitando que las células propias sean atacadas y eliminadas. Este proceso de reconocimiento de lo propio se ha llamado tolerancia inmune, o tolerancia a lo propio. Ahora bien, si el sistema inmune se encuentra con antígenos que no son propios, como por ejemplo derivados de bacterias o virus, recibe señales de peligro que llevan a que se active una reacción del sistema inmune contra estos antígenos foráneos, resultando en la eliminación de todos los agentes que tengan los antígenos extraños. Esta reacción se denomina respuesta inmune.

Al igual que las células normales, las células tumorales expresan antígenos tanto en su superficie celular como también secretados por las células. Estos antígenos se han denominado antígenos asociados a tumor. Los antígenos tumorales son reconocidos como extraños por el sistema inmune, debido a que cuando las células normales se convierten en células cancerosas, algunos de los antígenos de su superficie cambian o mutan, haciéndolos reconocibles por el sistema inmune como antígenos extraños.

Los antígenos tumorales se clasifican a grandes rasgos en:

**Antígenos específicos de tumor:** corresponden a los antígenos expresados por las células tumorales pero no por las células normales, como por ejemplo los provenientes de proteínas que se expresan en etapas embrionarias del desarrollo pero que en la etapa adulta no se expresan y se activan en forma anormal en las células tumorales.

**Antígenos asociados a tumores:** se expresan en tumores y también en células normales, que en su mayoría son componentes normales de las células pero su expresión es aberrante, excesiva o presenta una regulación anómala en los tumores

Entonces, el sistema inmune tiene la capacidad de reconocer a las células cancerosas a través de la detección de estos antígenos tumorales expresados por las células tumorales. Es así como el sistema inmune realiza constantemente una vigilancia en todo el cuerpo para detectar la aparición de células tumorales anómalas, para destruirlas y eliminarlas antes de que continúe creciendo un tumor.

## 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 éstas 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 vs Infecciones virales**

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.

## Respuesta natural frente a los virus

Los mecanismos de la respuesta natural más activos frente a las infecciones virales están mediados por el interferón y por la activación de las células NK. Estos mecanismos van más dirigidos hacia las células infectadas.

### Activación de genes inductores de proteínas antivirales

El interferón es una citocina de la que se conocen tres tipos, denominados:  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . Los dos primeros, están producido fundamentalmente por los monocitos-macrófagos y en menor proporción por los fibroblastos, mientras que el interferón  $\gamma$  lo producen los linfocitos CD4 y CD 8 y las células NK. El interferón, presenta gran capacidad antiviral, induciendo diferentes mecanismos, tales como: resistencia transitoria de las células la inducción de diferentes moléculas con actividad antivírica, activar genes que expresan proteínas antivirales e incrementar la expresión del SLA I y del SLA II.

Las células NK se activan de manera natural frente a células infectadas por virus. El mecanismo de activación parece estar ligado a las alteraciones en la expresión del SLA en las células infectadas. La reacción de las NK con las células infectadas, no está basada en una reacción antigénica (las NK no tiene TcR). Este mecanismos citotóxico es muy eficaz en las infecciones víricas.

### Respuesta adquirida frente a los virus.

La inmunidad adquirida reacciona frente a las infecciones víricas, tanto a nivel de la partícula viral, como frente a la célula infectada. Frente a la partícula viral, el mecanismo inmunológico más importante son los anticuerpos, mientras que frente a la célula infectada, lo son mecanismos citotóxicos, mediados por células (CD 8+) o por anticuerpos y células (ADCC) o anticuerpos y complemento (vía clásica)

## Mecanismo citotóxico inducido por los linfocitos CD8

Frente a la partícula viral.

- ✚ La cápside de la partícula viral está formada por proteínas, por lo que es muy antigénica, e induce gran cantidad de anticuerpos que pueden ejercer diferentes acciones frente a los virus:
- ✚ Neutralizar la infección (IgG, IgM e IgA), evitando que el virus pueda entrar en las células.
- ✚ Aglutinación viral (IgM), reduciendo el número de unidades infecciosas disponibles.
- ✚ Activación de la fagocitosis al formar el complejo antígeno anticuerpo y estimular el receptor Fc de los macrófagos.

Frente a la célula infectada.

Las células infectadas por virus pueden expresar en su membrana antígenos virales, mucho antes de que se produzca el ensamblaje viral, por lo que su destrucción, es un excelente mecanismo para evitar la formación de más virus. La respuesta adquirida hace frente a las células infectadas tanto mediante anticuerpos (sistema ADCC, activación del complemento por la vía clásica, activación de la fagocitosis) como por la citotoxicidad celular mediada por linfocitos CD 8+ que es uno de los mecanismos más efectivos frente a las infecciones virales.

## **Respuesta Inmune vs Infecciones bacterianas**

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), 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.

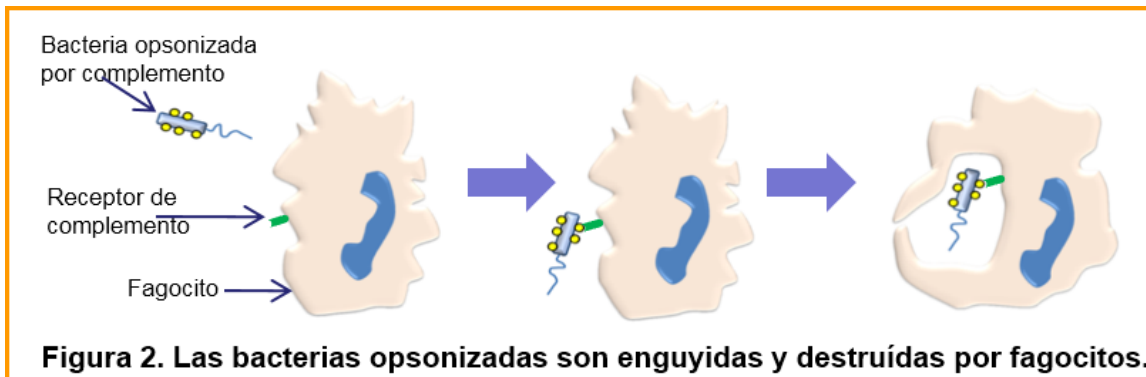
### Fagocitosis

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 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.



## **Bibliografía**

Rojas.W.(2015).CIB Fondo Editorial. *Células linfoides de la inmunidad innata*. Medellín Colombia

Willmar. A. Immunology Society. Respuesta Inmune. Recuperado de: <http://inmunologia.eu/microbios-patogenos-y-enfermedad/respuestas-inmunitarias-frente-bacterias>.

Delgado. M. Inmunología y Cáncer. Recuperado de: <http://canceronline.cl/2018/11/07/sistema-inmune-y-cancer/>