

RESUMENES

Medicina humana
Dr. Indili Julliscer Aguilar

PRESENTA:

Andrés Alonso Cancino García

GRUPO, SEMESTRE y MODALIDAD:

4to Semestre Y Grupo B, Inmunología

Comitán de Domínguez, Chiapas

Fecha: 25/06/2020

DEFENSA INMUNE CONTRA INFECCIONES POR BACTERIAS

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.

MECANISMOS DE VIRULENCIA BACTERIANOS.

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.

- ❖ **Virulencia.** Es la característica inherente al microorganismo que le permite generar daño o enfermedad en el hospedero. Cada bacteria tiene un grado diferente de virulencia: 100 Shigellas pueden producir enfermedad en un hospedero normal, en tanto que se requiere de un millón de Vibrio cholerae para que esta ocurra.
- ❖ **Adherencia.** Tiene lugar por la interacción de las “adhesinas” del germen con los receptores que para ellos presentan algunas células o tejidos.
- ❖ **Invasión de células o tejidos.**
- ❖ **Capacidad de multiplicación en los tejidos.**
- ❖ **Formación de biopelículas.**
- ❖ **Diseminación.**
- ❖ **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.

- ❖ Sepsis.

Es un proceso infeccioso sistémico que desencadena un mecanismo inflamatorio igualmente sistémico acompañado de una respuesta procoagulante y disfunción de varios órganos.

MECANISMOS DE DEFENSA CONTRA INFECCIONES BACTERIANAS

Inmunidad innata.

- ❖ **Barreras.** En la piel y mucosas existen diferentes mecanismos de defensa.
- ❖ **pH.** En el tracto digestivo cumple un papel muy importante.
- ❖ **Hiperosmolaridad.** En la orina, es un factor que interfiere con el crecimiento de muchos gérmenes.
- ❖ **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.
- ❖ **Fagocitosis.** Los Mø, además de destruir muchos microorganismos por el proceso de fagocitosis, producen varios factores que activan otros mecanismos de defensa.
- ❖ **Sistema del complemento.** Es indispensable para amplificar la respuesta inmune. Su papel en la regulación de la fagocitosis es muy importante.
- ❖ **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. La administración de Fe incrementa la patogenicidad de las bacterias gramnegativas.

Importancia de la flora normal

La flora normal de las mucosas es un factor de protección contra diversas infecciones por patógenos.

Inmunidad específica

Inmunidad humoral.

Se caracteriza por respuestas primarias y secundarias.

- ❖ En la primaria hay producción de Acs, especialmente de la clase IgM. Aun cuando esta respuesta requiere varios días para el “aprendizaje” 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.

Son controladas por los LsT, que directamente o por medio de citoquinas activan a los Mø para que inicien procesos metabólicos nuevos que destruyen microbios intracelulares.

MECANISMOS DE ALGUNAS BACTERIAS PARA EVADIR LA RESPUESTA INMUNE

Muchas bacterias han desarrollado mecanismos que les permiten burlar los de la inmunidad innata y adquirida.

- ❖ **Evitar ser reconocidas.** Pseudomona aeruginosa altera la estructura del lipopolisacárido que expresa en su pared para dificultar el ser reconocida por parte del TLR4 de los Mø.
- ❖ **Producción de moléculas inmunosupresoras.** Como moléculas que activan la caspasa 1 para desencadenar una serie de fenómenos que inducen la apoptosis de Mø.
- ❖ **Evitar el ser fagocitadas.** Bloqueando el proceso envolvente por el cual forman el fagosoma.
- ❖ **Vivir dentro del fagosoma del Mø, pero evitando la fusión de los lisosomas.**
- ❖ **Evitar el desarrollo de un proceso inflamatorio.** inducen la producción de IL-10 que antagoniza las citoquinas proinflamatorias.
- ❖ **Emplear moléculas de adherencia.** Expresar una molécula permitiendo 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, para poder ingresar a ellas.
- ❖ **Ingresar a las células dendríticas por medio de lectinas y no de receptores Toll.**
- ❖ **Producción de moléculas especiales.**
- ❖ **Producción de superantígenos.** Produciendo un choque tóxico por producción masiva de citoquinas proinflamatorias.

RESPUESTA INMUNE CONTRA LAS INFECCIONES VIRALES

Los virus son segmentos de ácido nucleico envueltos en una cápsula de proteína o lipoproteína, que tienen la capacidad de penetrar a células del hospedero para secuestrar su maquinaria de generar prole.

Tienen una estructura simétrica, con un núcleo de ADN o ARN, enzimas como polimerasa y transcriptasa reversa, una cápsula proteica y algunos, tienen una cobertura lipídica que les permite salir de la célula en donde se replican.

Al infectar un organismo pueden producir enfermedad aguda, crónica, lenta o bien pasar desapercibidos.

El sistema inmune puede desactivarlos, destruirlos, convivir con ellos o ignorarlos. A su vez, ellos pueden atacar al sistema inmune y alterar su función o destruir sus células. Contra la infección viral se puede generar inmunidad transitoria, permanente o una que le permita al virus entrar en un estado de latencia, del cual puede reactivarse semanas, meses o años más tarde.

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 infección viral puede acarrear la lisis de la célula en la cual se replica (virus de la poliomielitis), persistir, (virus de la hepatitis B y Epstein-Barr), quedar inactivo por épocas, (herpes), inducir transformación maligna, (hepatitis B, Epstein-Barr).

Los virus pueden entrar al organismo a través de la piel, por escoriaciones, heridas o picaduras de insectos vectores; por contacto con las mucosas como conjuntivas, árbol respiratorio, digestivo y genitourinario.

RESPUESTA INMUNE CONTRA VIRUS

Defensa innata

Se 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.

Las defensas protegen contra varios virus que intenten 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.

La defensa contra virus se basa principalmente en la acción de los IFNs, citoquinas de la inmunidad innata que actúan sobre las células infectadas y crean un ambiente antiviral en las células vecinas a las infectadas.

Esta respuesta antiviral tiene lugar gracias a la estimulación de la producción de 2'-5' oligoadenilato sintetasa, y de una quinasa proteica que depende del ARN de doble cadena. Estas dos enzimas frenan en las células, la síntesis proteica, previniendo de esta manera la replicación del virus que entran a ellas.

Las señales dadas por los IFNs ante la presencia de un virus inducen fuertes reacciones antivirales por medio de la activación de cientos de genes.

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 y estimulan la actividad citotóxica de los LsTCD8 contra las células infectadas.

Inmunidad humoral. Los LsB por medio de Acs pueden reconocer tanto a los virus libres como a los Acs que se expresan en la membrana de células infectadas. Los Acs pueden bloquear la unión de partículas virales a las células, impedir que las infecten e interrumpir su propagación. Los Acs de la clase IgA, impiden en las mucosas el ingreso de varios virus.

Memoria inmunológica. La respuesta contra una infección viral genera Ls de memoria tanto B como T. La respuesta antiviral por LsT es de corta duración, semanas, pero la generación de LsT de memoria asegura una respuesta pronta y eficaz ante un reingreso del mismo virus.

EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

Restringir la expresión de algunos de sus genes con lo cual permanecen dentro de la célula en una forma invisibles al sistema inmune.

- ❖ Poseer proteínas que se unen a los Acs en una manera anormal interfiriendo con su adecuada función.
- ❖ Invadir sitios inmunoprivilegiados a los cuales no llegan normalmente las células del sistema inmune.
- ❖ Utilizar receptores para el complemento para entrar a ciertas células.
- ❖ Modificación antigénica
- ❖ Interferir con la expresión de moléculas HLA y además estimular la formación de sincitios celulares que le permiten pasar de célula a célula sin exponerse a Acs o LsTctx.
- ❖ Bloquear la acción del complemento al impedir la activación del C3 y del C5.
- ❖ Frenando la producción de granzimas.
- ❖ Degradar una de las cadenas del receptor para los IFNs.
- ❖ Tener una homología del 84% con la IL-10 humana, sirviéndole al virus para protegerse del IFN γ .
- ❖ Producir una proteína ligadora de la IL-18 que inhibe la producción de IFN γ por las NKS.
- ❖ Producir una proteína que interfiere con la liberación de la caspasa 8 para impedir la apoptosis de la célula que ha infectado.
- ❖ Reprimir algunos de los mecanismos de defensa inmune del hospedero, actuando como si fueran citoquinas (Viroquinas).

INMUNIDAD ANTI-TUMORAL

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, que 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, que si fallan, pueden dar lugar a que algunas de esas mutaciones den origen a la formación de un tumor.

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.

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. Cambios genéticos por mutaciones, amplificaciones, deleciones o traslocaciones son responsables del desarrollo de tumores.

En más de un 50% de los tumores malignos se detecta una mutación en el gen P53, alteración que impide la reparación oportuna de las anormalidades del ADN generadas por mutaciones, fragmentación y reorganización de cromosomas que llevan a que parte de un cromosoma ocupe un puesto diferente en otro cromosoma.

Un 20% de los tumores malignos está asociado a procesos infecciosos. Algunos virus al invadir linfocitos pueden inducir en ellos una transformación maligna. El virus de Epstein-Barr, relacionado a linfoma de Burkitt, virus HTLV-1, induce la aparición de leucemia de LsT. El virus de la hepatitis B relacionado a hepatoma, la hepatitis C relacionado a linfomas, el herpes virus 8 relacionado a sarcoma de Kaposi. Las bacterias también están implicadas. Helicobacter pylori, puede inducir la aparición de cáncer gástrico.

Algunos procesos inflamatorios crónicos pueden inducir el desarrollo de ciertos tumores.

MECANISMOS DE METÁSTASIS

El desarrollo de metástasis es un factor importante como causa de muerte por tumores malignos. Los principales factores que conducen a que se produzca son:

- ❖ Producción anormal de una proteína codificada por el gen TWIST-1.
- ❖ Pérdida o mutación del gen P53
- ❖ Producción de HIF (hipoxia-inducible factor) por tumores compactos.
- ❖ Activación de metaloproteinasas que facilitan las metástasis a hueso y pulmón.
- ❖ Producción de TGF β .

INTERACCIÓN ENTRE TUMORES Y SISTEMA INMUNE

El mecanismo responsable de la aparición de un tumor, permite una serie de interrelaciones entre la iniciación y el desarrollo de este y los mecanismos inmunes.

Ags tumorales. 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. Son aquellos que normalmente se encuentran en los tejidos embrionarios, pero que desaparecen durante la maduración del feto. La transformación maligna hace que este tipo de Ags vuelva a hacerse presente en la membrana celular.

Otras Ag tumorales. 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

El organismo responde a la presencia de células tumorales con mecanismos de inmunidad, tanto innata como adquirida, y de tipo humoral y celular.

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 $\gamma\delta$. 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 $IFN\gamma$, citoquina que induce en las DCs la producción de IL-12, la que fortalece la respuesta antitumoral de inmunidad celular.

Citotoxicidad por Møs. Estas células 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. Los Møs al ser estimulados producen: factor de necrosis tumoral y linfoxina, 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 malignos. Si activan el complemento dañan la célula maligna, o actúan como opsoninas que facilitan la unión de los Møs facilitando su acción antitumoral. También sirven de puente de unión para los LsT.

Citotoxicidad por LsTCD8. 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.

MECANISMOS TUMORALES DE EVASIÓN A LA RESPUESTA INMUNE

- ❖ Disminución de la expresión de antígenos tumorales
- ❖ Desprendimiento de Ags de superficie.
- ❖ Anticuerpos de bloqueo.
- ❖ Evasión al ataque de las NKs.
- ❖ Producción de IL-10.
- ❖ Otros sistemas de bloqueo de los LsTctx.
- ❖ Producción del factor de crecimiento endotelial, VEGF.
- ❖ Producción de moléculas inmunodepresoras.
- ❖ Inducción de la generación de TGF- β .
- ❖ Producción de quimioquina CCL21, que atrae a los LsTreg y a las células mieloides inmunosupresoras, que inducen tolerancia hacia los Ags tumorales.

BIBLIOGRAFÍA

Kenneth Murphy, K. Travers, P. Walport, M. (2009). *Inmunobiología de Janeway*. McGraw-Hill. INTERAMERICANA EDITORES. Mexico, D.F.

Rojas, W. Anaya, J. Aristizábal, B. Cano, L. Gómez, M. Lopera, D. (2015). *Inmunología de Rojas*. La corporación para investigaciones biológicas, CIB. Medellín, Colombia