

**Universidad del Sureste
Escuela de Medicina**

RESUMENES.

Materia:
Inmunología.

Docente:
Dr. Julliscer de Jesús Aguilar Indili.

Semestre:
4“B”

Alumna:
Michelle Junuem Maldonado Hernández.

Inmunidad antitumoral

La mortalidad de los tumores malignos se debe a su crecimiento incontrolado dentro de los tejidos normales, lo que produce daño y deterioro funcional. El fenotipo maligno de los cánceres refleja defectos en la regulación de la proliferación celular, la resistencia de las células tumorales a la muerte apoptótica, la capacidad de las células tumorales de invadir los tejidos del anfitrión y de metastatizar en lugares alejados y en la evasión por el tumor de los mecanismos de defensa inmunitarios del anfitrión. **Los tumores cuentan características específicas:**

1. Los tumores estimulan respuestas inmunitarias adaptativas específicas, aunque deriven del anfitrión.
2. Las respuestas inmunitarias no impiden con frecuencia el crecimiento de los tumores, se debe a los mecanismos especializados que tienen los tumores.
3. El sistema inmunitario puede activarse para matar de forma eficaz a las células tumorales y erradicar los tumores.

Antígenos tumorales.

Son clasificados de acuerdo al patrón de expresión, por ejemplo, los antígenos que se expresan en las células tumorales, pero no en las células normales, se denominan *antígenos específicos de tumores* y los antígenos tumorales que también se expresan en las células normales se denominan *antígenos asociados a tumores*.

Productos de genes mutados.

Los oncogenes y los genes supresores de tumores mutados producen proteínas que difieren de las proteínas celulares normales y, por tanto, pueden inducir respuestas inmunitarias, los tumores expresan genes necesarios para la transformación maligna o su mantenimiento, estos genes van a derivar de mutaciones, eliminaciones, translocaciones cromosómicas o inserciones de genes víricos.

Antígenos de virus encógenos.

Sus productos actúan como antígenos inmorales y desencadenan respuestas específicas de linfocitos T que pueden servir para erradicar los tumores, se encuentran implicados muchos virus ADN en la aparición de tumores, por ejemplo, el virus de Epstein-Barr, que se asocia a los linfomas de linfocitos B y al carcinoma nasofaríngeo, el virus del papiloma humano, el virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi está asociado a muchos tumores vasculares.

Antígenos oncofetales.

Son un tipo de proteínas expresadas en grandes cantidades en las células cancerosas y en los fetos normales en desarrollo, pero no en los tejidos del adulto. Existen dos principales antígenos oncofetales característicos son el *antígeno carcinoembrionario (CEA)* y la *α-fetoproteína (AFP)*.

Antígenos glucolipídicos y glucoproteínicos alterados.

La mayoría de los tumores humanos y experimentales expresan cantidades mayores de lo normal o formas anómalas de glucoproteínas y glucolípidos de superficie, que pueden ser marcadores diagnósticos y dianas terapéuticas. Estas moléculas alteradas son los gangliósidos, los antígenos de los grupos sanguíneos y las mucinas que se han estudiado con fines diagnósticos y terapéuticos como CA-125 y el CA-19-9, que se expresan en carcinomas ováricos.

Antígenos de diferenciación específicos de tejidos.

Los tumores pueden expresar moléculas que normalmente solo se expresan en las células de origen de los tumores y no en las células de otros tejidos, se dice que son de diferenciación porque son específicos de linajes particulares o de determinadas fases de la diferenciación de varios tipos celulares. Su importancia radica en que son posibles dianas para la inmunoterapia y para la identificación del tejido de origen de los tumores.

Respuesta inmunitaria frente a los tumores.

Las respuestas inmunitarias adaptativas, sobre todo las mediadas por los linfocitos T, controlan el desarrollo y la progresión de los tumores malignos.

Linfocitos T: El principal mecanismo de la protección inmunitaria contra los tumores es la muerte de las células tumorales por los CTL CD8+. Vigilancia al reconocer y matar células potencialmente malignas que expresen péptidos derivados de antígenos tumorales y los presenten asociados a moléculas de la clase I del MHC. Los linfocitos T cooperadores específicos frente a los antígenos tumorales pueden secretar citocinas, como el TNF y el IFN- γ que pueden aumentar la expresión de la clase I del MHC por las células tumorales y la sensibilidad a la lisis por los CTL.

NK: Matan a muchos tipos de células tumorales, especialmente a las células que expresan menos clase I del MHC y expresan ligandos para los receptores activadores del linfocito NK. Responden a la falta de moléculas de la clase I del MHC porque el reconocimiento de las moléculas de la clase I del MHC genera señales inhibitorias a los linfocitos NK. La capacidad tumoricida aumenta con las citocinas, incluidos el interferón γ (IFN- γ), la IL-15 y la IL-12.

Macrófagos: son capaces de inhibir y promover el crecimiento y propagación de los cánceres, dependiendo de su estado de activación. Los de tipo I activados de la forma clásica, pueden matar a muchas células tumorales. Los asociados al fenotipo M2 secretan mediadores, como la IL-10 y la prostaglandina E2, que reducen la activación y las funciones efectoras del linfocito T.

Evasión de respuestas inmunitarias por parte de los tumores.

Muchos cánceres elaboran mecanismos que les permiten evadir las respuestas inmunitarias antitumorales.

1. *Escape del reconocimiento inmunitario mediante la pérdida de la expresión de antígenos.* Las respuestas inmunitarias frente a las células tumorales imponen presiones selectivas que dan lugar a la supervivencia y al crecimiento excesivo de variantes de células tumorales con una menor inmunogenicidad.
2. *Inhibición activa de las respuestas inmunitarias.* Los tumores pueden poner en marcha mecanismos inhibitorios que suprimen las respuestas inmunitarias.
3. *Los productos secretados de las células tumorales pueden suprimir las respuestas inmunitarias antitumorales.*

Inmunoterapia para los tumores.

Los tratamientos antineoplásicos utilizados están basados a las células en división o que bloquean la división celular, y estos tratamientos tienen efectos nocivos sobre las células normales en proliferación. En consecuencia, el tratamiento de los cánceres produce una morbilidad y mortalidad significativas. La inmunoterapia antitumoral tiene como objetivo potenciar la respuesta inmunitaria débil del anfitrión frente a los tumores (inmunidad activa) o administrar anticuerpos o linfocitos T específicos frente al tumor, una forma de inmunoterapia pasiva.

Respuesta Inmune vs Infecciones

Virales.

Virus.

- Son segmentos de ácido nucleico envueltos en una cápsula de proteína o lipoproteína, su pequeño tamaño permite su paso a través de filtros diseñados para retener bacterias al igual que tienen la capacidad de penetrar a células del hospedero.
- Son dependientes de la célula que invaden para fuente de energía, materia prima y síntesis proteica.
- **Estructura:** el núcleo puede ser ADN o ARN, enzimas como polimerasa y transcriptasa reversa, una cápsula proteica y algunos, tienen una cobertura lipídica que les permiten 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 se puede desarrollar inmunidad de tipo transitoria, permanente o de estado de latencia.

Respuesta inmune contra virus.

Defensa innata: se inicia casi inmediatamente, células como PMNs, monocitos, células dendríticas y NKs alertan la presencia de virus y son quienes inician una respuesta de ataque contra ellos. La defensa contra los virus se basa principalmente en la acción de los IFN α y β . La respuesta antiviral tiene lugar gracias a la estimulación de la producción de 2'-5' oligoadenilato sintetaza, y de una quinasa proteica que depende del ARN de doble cadena, son enzimas encargadas de frenar en las células, la síntesis proteica, previniendo de esta manera la replicación del virus que entran a ellas. Los IFNs dan señales dadas ante la presencia de un virus inducen fuertes reacciones antivirales por medio de la activación de genes los más conocidos: IFITs 1, 2, 3 y 5 ubicados en el cromosoma 10, región 10q.

Inmunidad celular: Los LsT no reconocen virus libres, solamente péptidos virales presentados por HLA-I que inducen la producción de IFNs y TNF los cuales interfieren con la replicación de los virus e incrementan el reclutamiento de mastocitos. Activan a los linfocitos B para la producción de anticuerpos. Estimulan la actividad citotóxica de los LTCD8 contra las células infectadas por ellos.

Inmunidad humoral: Los linfocitos B por medio de anticuerpos pueden reconocer tanto al virus libre 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. Por ejemplo los anticuerpos IgA impiden en las mucosas el ingreso de varios virus.

Memoria inmunológica: la respuesta contra una infección viral genera linfocitos de memoria tanto B como T.

La respuesta antiviral por linfocitos T es de corta duración, semanas, pero la generación de linfocitos T de memoria asegura una respuesta pronta y eficaz ante un reingreso del mismo virus.

La respuesta antiviral por linfocitos B puede persistir por años y genera igualmente células de memoria que aseguran una respuesta masiva ante el reingreso del mismo virus, esto por ejemplo en virus como; viruela, sarampión.

Inmunopatología en las infecciones virales.

Infecciones agudas: van a presentarse tres tipos, en las infecciones rápidas se encuentran las producidas por rinovirus conocidos como virus del resfriado

- **Las infecciones sistémicas:** son producidas virus comunes en la infancia como son la varicela, sarampión, paperas, rubeola y suelen generar resistencia inmune de por vida.
- **Por último las infecciones virales persistentes:** pueden ser *latentes*: después de la fase aguda hay destrucción masiva de células infectadas, el virus se esconde en células que no se dividen como las neuronas, por ejemplo, el virus de varicela zoster y el herpes simple I que entran en latencia y pueden reactivarse años más tarde o por un proceso de inmunosupresión.

Son crónicas: las que después de una fase aguda de infección pueden persistir sin causar enfermedad visible, como ocurre con el virus de la hepatitis.

La infección crónica y neoplasia: as que después de una fase aguda de infección pueden persistir sin causar enfermedad visible, como ocurre con el virus de la hepatitis.

Alteración de la respuesta inmune: Algunos virus linfotrópicos inducen proliferación de una subpoblación determinada de linfocitos

Inducción de autoinmunidad: las infecciones virales, llevan a un desequilibrio entre los Th1 y los LsTreg por lo cual se puede generar una enfermedad autoinmune.

Evasión de la respuesta inmune.

- Los virus utilizan distintos métodos para evadir la respuesta inmune y mantenerse en el hospedero, especialmente los herpes y retrovirus, pueden restringir la expresión de algunos de sus genes con lo cual permanecen dentro de la célula en una forma invisibles al sistema inmune.
- Otros virus utilizan receptores para el complemento para entrar a ciertas células.
- La modificación antigénica es una estrategia empleada por el virus de la influenza.
- El citomegalovirus inhibe la expresión de moléculas HLA-I, en tal forma que los LsT CD8 no pueden atacar las células en donde el virus está oculto.
- La modificación antigénica es una estrategia empleada por el virus de la influenza.
- El sarampión interfiere con la expresión de moléculas HLA y además estimula la formación de sincitios celulares que le permiten pasar de célula a célula sin exponerse a anticuerpos o LsTctx.
- El virus del herpes simple produce una glicoproteína que bloquea la acción del complemento al impedir la activación del C3 y del C5.
- Los virus de la estomatitis vesicular y de la hepatitis C degradan una de las cadenas del receptor para los IFNs tipo I para impedir la acción protectora de estas citoquinas.
- El virus parainfluenza 2 altera la respuesta de LsTCD8 frenando la producción de granzimas.
- El ortopoxivirus produce una proteína ligadora de la IL-18 que inhibe la producción de IFN γ por las NKs.
- Las viroquinas son proteínas producidas por algunos virus que reprimen algunos de los mecanismos de defensa inmune del hospedero y actúan como si fueran citoquinas. Ejemplos de algunas viroquinas:

Factor	Virus que lo produce	Función
BCRF-1	<i>Epstein-Bar</i>	Actúa como la IL-10
CMVIL10	<i>V. citomegálico</i>	Actúa como la IL-10
Glucoproteína D	<i>V. herpes</i>	Bloquea el TNF
HVS13	<i>Herpes v. Saimiri</i>	Actúa como la IL-17
MC148R	Molusco contagioso	Antagonista del CCR8
IL-6 viral	KSHV (herpes virus asociado al sarcoma de Kaposi)	Actúa como la IL-6

DEFENSA INMUNE CONTRA INFECCIONES

POR BACTERIAS.

En la piel y en mucosas, viven cerca de 1.000 especies diferentes de bacterias, no son patógenas en condiciones normales; en lesiones o quemaduras pueden invadir los tejidos y producir procesos infecciosos graves e mortales.

- **Virulencia:** es inherente al microorganismo que le permite generar daño o enfermedad. La virulencia es la capacidad de una bacteria de adherirse a la piel o las mucosas, penetrar estas barreras, multiplicarse en los tejidos u oponerse a los mecanismos de defensa inmune.
- **Adherencia:** interacción de las “adhesinas” del germen con los receptores del hospedero. *Neisseria gonorrhoeae*: se adhiere a las células epiteliales de las mucosas por medio de los pili o fimbrias, el hospedero se defiende con IgA y acción de células ciliadas en mucosas en producción de moco. *Streptococcus mutans*: caries por la adhesión en dientes.
- **Invasión de células o tejidos:** Algunas bacterias causan enfermedad sin cruzar la barrera epitelial. *Streptococcus pneumoniae*: en la luz de alveolos. *Vibrio cholerae*: epitelio intestinal pero no pasa y no da disentería. *Salmonella typhi*: penetra al torrente circulatorio, a los linfáticos y puede colonizar el hígado. *Clostridium tetani*: no inmunizados penetra a los nervios y vía retrograda y llegan a las neuronas y bloquea la producción de neurotransmisores (parálisis espástica). *Pseudomona aeruginosa*: produce sepsis, en epitelio alveolar del pulmón inducen a la liberación de TNF.
- **Capacidad de multiplicación en los tejidos:** se adhieren a las células epiteliales y sin necesidad de penetrarlas, inician su multiplicación e inducen la enfermedad) shigella Spp producen (inflamación, lisis y formación de ulceraciones)
- **Formación de biopelículas (biofilms):** se hacen más resistentes a antibióticos, MOOS más frecuentes (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*)
- **Diseminación:** Es la Propagación de una bacteria patógena por el interior del organismo
- **Producción de daño tisular:** a) producen toxinas; b) liberación de lipolíticos; c) por Ags (desencadena mecanismos nocivos para tejidos como las endotoxinas o lipopolisacaridos por Gram (-). Tiene en común el lípido A principio toxico estimula a los MOS a producir la caquexina (TNF) altera al metabolismo de lípidos.

Mecanismos de defensa contra infecciones bacterianas: Inmunidad innata.

- **Barreras:** piel y mucosas tienen mecanismos de defensas, desmosomas: unen entre sí a las células epiteliales refuerzan las barreras. Sequedad de la piel factor para la adherencia y supervivencia de los gérmenes, pH bajo 5 a 6 es bactericida, gérmenes saprofitos producen hidrolasa, el sebo libera ácidos grasos para mantener bajo el PH. En mucosas se presentan cilios y secreciones que forman un manto movilizadora de interior a exterior por tos y elimina el moco.
- **Ph:** 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.
- **Hiperosmolaridad:** orina es un factor que interfiere al crecimiento de gérmenes
- **Barrera hematoencefalica:** defensa física.
- **Inflamación:** respuesta fagocitaria y asegura el flujo necesario de células y factores plasmáticos.
- **Fagocitosis:** los PMNs son activos en la defensa contra *Listeria monocytogenes*. Los MOS hacen fagocitosis y activan otros mecanismos de defensa.
- **Sistema de complementos:** ampliar la respuesta inmune. Regulación de la fagocitosis, **C5a** produce marginación de los granulocitos en los vasos e incrementa la permeabilidad capilar, facilita la desgranulación de los lisosomas a la vacuola fagocitaria. **C3b:** adherido al germen a ser fagocitado, facilita su reconocimiento por parte de las células fagocitarias.
- **Proteína C reactiva:** incrementa en las primeras 24 hrs proceso inflamatorio o infeccioso. desempeña una función protectora 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. administración de Fe incrementa la patogenicidad de las bacterias gram (-).
- **Importancia de la flora normal:** es un factor de protección contra diversas infecciones por patógenos. El uso de antibióticos de amplio espectro elimina parte de esta flora.

Inmunidad específica.

- **Inmunidad humoral:** respuesta primaria inducción de Acs (IgM) y secundaria Acs de otras clases de IgM. La respuesta es superior hasta en 100 veces con la ayuda de los Acs como opsoninas y actúan dos opsoninas, Acs y factores del complemento.
- **Inmunidad celular:** las infecciones bacterianas intracelulares son controladas por los LsT, directamente o por medio de citoquinas, activan a los MOS e inician procesos metabólicos para destruir a los microorganismos.

Mecanismos de algunas bacterias para evadir la respuesta inmune.

- Muchas bacterias han desarrollado mecanismos para burlar los de la inmunidad innata y adquirida.
- **Evitar ser reconocidas:** Pseudomona aeruginosa altera la estructura y no pueden ser reconocidas por parte del TLR4 de los Mos.
- **Producción de moléculas inmunosupresoras:** Shigella produce la proteína IpaB y Salmonella SipB, y Splc activan a las caspasa 1 e inducen la apoptosis de Mos. inhibe el tráfico de lisosomas de los fagocitos. ersinia pestis produce varias proteínas como YopJ inhiben la producción del TNF y otras que interactúa con el TLR2 e induce la vía de señalización.
- **Evitar el ser fagocitadas:** algunas bacterias al tener interacción con el Mo le inyectan toxinas que bloquean el citoesqueleto e inhibe al fagosoma.
- **Evitar el desarrollo de un proceso inflamatorio:** algunas bacterias producen de IL-10 que antagonista las citoquinas proinflamatorias y moléculas HLA-II y disminuye la presentación de Ags.
- **Emplear moléculas de adherencia:** algunas bacterias permiten adherirse a las integrinas y hacer conexión en las células M de las placas de Peyer del intestino.
- **Producción de células especiales:** patógenos intestinales responsables de una disentería bacteriana que causa la muerte, Shigella flexneri expresa en su membrana polisacáridos que la define de los péptidos antimicrobianos secretados por las células Paneth en las criptas del intestino. Staphylococcus aureus produce la proteína A se adhieren a la Ig en su cadena pesada impidiendo una unión de receptores FC de las cel. Fagocitarias.
- **Producción de superantígenos:** Bacterias como Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y Mycoplasma arthritidis producen toxinas que actúan como superantígenos. Recordemos que estos se unen al TCR y a la molécula HLA por la parte lateral, y al hacerlo activan no solo al LT que tiene el receptor específico para alguno de los Ags comunes en estas bacterias, sino, además, un 5 a un 20% de los LsT son activados por los superantígenos lo que puede conducir a un choque tóxico por producción masiva de citoquinas proinflamatorias.

Bibliografía:

- Abul k. Abbas, andrew H. Lichman y jordans. Pober. Inmunología celular y molecular. Editorial elsevier. 6ta edición. Tomas j. Kindt, richard A. Goldsby, barbara A. Osborne. Inmunología kuby. Editorial mc graw hill. 6ta. Edición. México.
- Rojas m., William (2015). Defensa inmune contra bacterias y virus. En inmunología de rojas. Medellín, colombia: CIB fondo editorial.