

UNIVERSIDAD DEL SURESTE



ESCUELA DE MEDICINA

4to Semestre

Grupo "B"

INMUNOLOGÍA

26/06/2020

DR. AGUILAR INDILI JULLISCER

Presenta:

- **ROMINA CORONADO ARGUELLO**



INMUNIDAD

ANTITUMORAL

El cáncer es un problema de salud importante en todo el mundo y una de las causas más destacadas de morbilidad y mortalidad en los niños y los adultos.

• LOS TUMORES ESTIMULAN RESPUESTAS INMUNITARIAS

Aunque las células tumorales derivan de las células del anfitrión, los tumores desencadenan respuestas inmunitarias.

Muchos tumores están rodeados de infiltrados de células mononucleares formados por linfocitos T, linfocitos citotóxicos naturales (NK) y macrófagos, y que hay linfocitos activados y macrófagos en los ganglios linfáticos que drenan los lugares en que crece un tumor.

Las respuestas inmunitarias no impiden con frecuencia el crecimiento de los tumores. Muchos tumores tienen mecanismos especializados para evadir las respuestas inmunitarias del anfitrión

Muchos tumores tienden a tener una capacidad inmunógena débil. Entre los tumores que provocan respuestas inmunitarias intensas están los tumores inducidos por virus oncogénicos, en los que los antígenos extraños son las proteínas víricas.

El sistema inmunitario puede activarse para matar de forma eficaz a las células tumorales y erradicar los tumores.

La existencia de inmunidad antitumoral específica implica que los tumores deben expresar antígenos que el anfitrión reconozca como extraños.

• ANTÍGENOS TUMORALES

Los antígenos que se expresan en las células tumorales, pero no en las células normales, se denominan **antígenos específicos de tumores**. Los antígenos tumorales que también se expresan en las células normales se denominan **antígenos asociados a tumores**; en la mayoría de los casos estos antígenos son constituyentes celulares normales cuya expresión es aberrante o está regulada de forma anómala en los tumores.

Para los antígenos tumorales reconocidos por los linfocitos T citotóxicos (CTL) o CD8+, los investigadores han establecido líneas de clones de CTL reactivos frente a tumores a partir de pacientes con cáncer y las han usado como sondas para identificar específicamente los antígenos peptídicos relevantes o los genes que los codifican. Pueden detectar respuestas a péptidos derivados de tumores o respuestas a las proteínas producidas por genotecas de ADN complementario (ADNc) del tumor.

Un método para identificar antígenos tumorales que estimulen respuestas inmunitarias humorales en pacientes se llama análisis serológico de la expresión del ADNc recombinante (SEREX, del inglés serologic analysis of recombinant cDNA expression).

• 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 productos de muchos de estos oncogenes y de genes supresores de tumores mutados son proteínas citosólicas o nucleares que se degradan en los proteasomas y pueden presentarse en moléculas de la clase I del MHC en las células tumorales. Estas proteínas pueden entrar en las vías de presentación del antígeno de las clases I y II del MHC en las células dendríticas que han fagocitado células tumorales muertas o cuerpos apoptóticos derivados de células tumorales.

Los antígenos tumorales pueden producirlos genes mutados aleatoriamente cuyos productos no se relacionen con el fenotipo maligno. Las proteínas mutadas pueden actuar como antígenos tumorales si pueden dar lugar a péptidos que se unan a alelos del MHC del sujeto afectado. Los antígenos tumorales que desencadenan respuestas inmunitarias pueden ser proteínas celulares normales que se expresen de forma anómala en las células tumorales. La tirosinasa, una enzima que participa en la biosíntesis de la melanina y que se expresa en los melanocitos normales y en los melanomas.

• ANTÍGENOS DE VIRUS ONCÓGENOS

Los productos de los virus oncógenos actúan como antígenos inmorales y desencadenan respuestas específicas de linfocitos T que pueden servir para erradicar los tumores. Los antígenos proteínicos codificados por el virus se encuentran en el núcleo, el citoplasma o la membrana plasmática de las células tumorales. Estas proteínas víricas de síntesis endógena pueden procesarse y ser presentadas por las moléculas de la clase I del MHC en la superficie de las células tumorales.

• ANTÍGENOS ONCOFETALES

Son proteínas que se expresan en cantidades altas en las células cancerosas y en los fetos normales en desarrollo, pero no en los tejidos del adulto. Se identifican con anticuerpos generados en otras especies, y su mayor importancia es que proporcionan marcadores que facilitan el diagnóstico tumoral. Los dos antígenos oncofetales mejor caracterizados son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y la α -fetoproteína (AFP).

• ANTÍGENOS GLUCOLÍPIDOS Y GLUCOPROTEÍNICOS

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. Los gangliósidos, incluidos GM2, GD2 y GD3, son glucolípidos expresados en cantidades altas en los neuroblastomas, los melanomas y muchos sarcomas.

• 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. Son posibles dianas para la inmunoterapia y para la identificación del tejido de origen de los tumores.

• RESPUESTAS INMUNITARIAS FRENTE A TUMORES

Se ha visto que las respuestas inmunitarias adaptativas, sobre todo las mediadas por los linfocitos T, controlan el desarrollo y la progresión de los tumores malignos. El principal mecanismo de la protección inmunitaria contra los tumores es la muerte de las células tumorales por los CTL CD8+.

Las respuestas de los linfocitos T CD8+ específicos frente a antígenos tumorales pueden exigir la presentación cruzada de los antígenos tumorales por las células dendríticas.

Los linfocitos citolíticos naturales (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. Las respuestas inmunitarias frente a las células inmorales imponen presiones selectivas que dan lugar a la supervivencia y al crecimiento excesivo de variantes de células tumorales con una menor inmunogenicidad, proceso que se ha denominado inmunoección tumoral.

RESPUESTA INMUNE VS 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 progenie. 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.

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.

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 se propagan con gran rapidez haciendo uso de las células del hospedero a las cuales penetran por endocitosis o por medio de caveolas. Para ingresar a las células que infectan, usan diferentes receptores. 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.

Algunos virus tienen un período de incubación muy corto y no dan tiempo al sistema inmune de iniciar una respuesta adecuada. Otros, permanecen latentes por años y solo ocasionalmente se reactivan.

• 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, Mφs, 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. Varias de las células del sistema inmune reconocen partículas virales por medio de los TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9, que están en la membrana de los lisosomas, e inducen la producción de IFNs de la clase I o sea IFN α y β .

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.

Las NKs pueden lisar directamente células infectadas por virus. Lo hacen al ser estimuladas por IFNs generados por la infección viral. Varios se defienden de las NKs induciendo la expresión de moléculas HLA, que por ser una señal negativa para las NKs, impide su activación.

Los TRIM (tripartite motif-containing) conforman una familia de moléculas que contienen ligasas E3 que modifican la respuesta inmune. Los siguientes tienen efecto antiviral y controlan la replicación de los virus:

- ✚ TRIM5alfa-2
- ✚ TRIM22
- ✚ TRIM28

Las 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.

Las quimioquinas con las infecciones virales se desencadena la producción de factores que atraen NKs y M ϕ s para reforzar la defensa innata.

● 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 M ϕ s, activan los LsB para que produzcan Acs contra el virus y estimulan la actividad citotóxica de los LsTCD8 contra las células infectadas por ellos. Estas células pueden actuar induciendo lisis por perforinas o apoptosis por la molécula Fas, que reacciona con su ligando, la molécula CD95 de las células infectadas.

● INMUNIDAD HUMORAL

Los LsB por medio de Acs pueden reconocer tanto al virus libres como a los Ags que se expresan en la membrana de células infectadas. 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.

En la mayoría de las infecciones virales la respuesta de LsB persiste por años y genera igualmente células de memoria que aseguran una respuesta masiva ante el reingreso del mismo virus. En las reinfecciones por virus no mutantes, la respuesta inmune suele ser rápida y completa, por cuanto los Acs IgA e IgG bloquean, en las mucosas y en la sangre, las partículas virales e impiden su adherencia a las células.

● INFECCIONES AGUDAS

- ✚ Infecciones rápidas: Resfriado común (rinovirus). El virus es eliminado por el sistema inmune del hospedero.
- ✚ Infecciones sistémicas: Varicela, sarampión, paperas y rubéola. Suelen generar resistencia inmune de por vida
- ✚ Infecciones virales persistentes: Pueden ser: a) latentes: en estas, después de la fase aguda en la cual hay destrucción masiva de células infectadas, el virus "se esconde" en células que no se dividen como las neuronas. Esto ocurre con los virus varicela-zoster y herpes simple 1 (HSV-1) que entran en latencia y pueden reactivarse años más tarde o por algún proceso de inmunosupresión; b) crónicas; son las que después de una fase aguda de infección pueden persistir sin causar enfermedad visible, como ocurre con el virus de la hepatitis B en portadores sanos; c) Infección crónica y neoplasia: después de años de una infección persistente la célula infectada sufre transformación maligna

Algunos virus linfotrópicos inducen proliferación de una subpoblación determinada de Ls. Las alteraciones de membrana producidas por infecciones virales, llevan a un desequilibrio entre los Th1 y los LsTreg por lo cual se puede generar una enfermedad autoinmune.

RESPUESTA INMUNE VS INFECCIONES BACTERIANAS

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.

- ✚ Virulencia: Es la característica inherente al microorganismo que le permite generar daño o enfermedad en el hospedero. Organismos no patógenos pueden comportarse como tales en el hospedero inmunocomprometido o que presente un factor de riesgo especial. 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.
- ✚ Adherencia: Tiene lugar por la interacción de las “adhesinas” del germen con los receptores que para ellos presentan algunas células o tejidos. La presencia de determinados receptores en diferentes células explica por qué ciertos gérmenes se ubican en unas partes del organismo y no en otras.

• INVASION DE CÉLULAS O TEJIDOS

Algunas bacterias causan enfermedad sin cruzar la barrera epitelial. *Streptococcus pneumoniae* se ubica en la luz de los alveolos. *Vibrio cholerae* se adhiere al epitelio intestinal pero no lo traspasa y no obstante causa disentería. *Shigella dysenteriae* invade el epitelio intestinal pero no penetra más lejos. Por el contrario, *Salmonella typhi*, no solo traspasa el epitelio sino que invade los tejidos, penetra al torrente circulatorio, a los linfáticos y puede colonizar el hígado.

Algunas especies de *Yersinia*, *Pseudomonas* y *Salmonella* inyectan a los fagocitos una proteína que interfiere con su normal funcionamiento.

Algunos patógenos del tracto digestivo producen sus propios antibióticos, las “bacteriocinas”, que matan a los microorganismos de la flora normal a fin de abrirse un espacio en la mucosa para adherirse y proliferar. Las bacterias con una cápsula rica en polisacáridos, resisten la fagocitosis, las que expresan residuos de ácido sialico evitan que el sistema del complemento sea activado por la vía alterna.

Formación de biopelículas: Varias bacterias incrementan su patogenicidad o la adquieren al agruparse sobre un sustrato como la fibronectina o un polímero sintético. Al formar las biopelículas (biofilms) se hacen más resistentes a los antibióticos. Los microorganismos más frecuentemente implicados en la formación de estas biopelículas son: *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*. Esta situación se conoce como “infección crónica asociada a polímeros”.

Producción de daño tisular: Los gérmenes logran este efecto por los siguientes mecanismos:

- ✚ Producción de toxinas
- ✚ Liberación de mediadores lipolíticos;
- ✚ Por Ags, que desencadenan mecanismos inmunes nocivos para los tejidos, así la endotoxina o lipopolisacárido, producida por gérmenes gramnegativos, constituyen la molécula mediadora del daño producido por estos gérmenes.

Sepsis: Proceso infeccioso sistémico que desencadena un mecanismo inflamatorio igualmente sistémico acompañado de una respuesta procoagulante y disfunción de varios órganos. Tiene una mortalidad del 20% al 50%.

• MECANISMOS DE DEFENSA

- ✚ **Barreras:** En la piel y mucosas existen diferentes mecanismos de defensa, algunos como la sequedad de la piel es otro un que impide la adherencia y la supervivencia de ciertos gérmenes, su pH bajo, de 5 a 6, es de por sí bactericida. En las mucosas la presencia de cilios y de secreciones forman un manto o capa que es movilizad permanentemente del interior hacia el exterior. Este mecanismo es reforzado por la tos, que acelera la expulsión de moco y de partículas extrañas. En la saliva y en las lágrimas, la lisozima actúa destruyendo algunas bacterias grampositivas al romper la unión del ácido murámico con la acetilglucosamina, desintegrando así los polisacáridos. La presencia de Acs, de las clases IgA e IgG es otro factor de defensa en el árbol respiratorio y en los tractos gastrointestinal y genitourinario.
- ✚ **pH:** La gastrectomía o una aclorhidria franca permiten que unos pocos centenares de gérmenes produzcan una infección clínica severa como candidiasis esofágica.
- ✚ **Hiperosmolaridad.** En la orina, es un factor que interfiere con el crecimiento de muchos gérmenes.
- ✚ **Barrera hematoencefálica**
- ✚ **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 PMNs son especialmente activos en la defensa contra *Listeria monocytogenes*, MO que tiene la peculiaridad de adherirse a la superficie de las células de Kupffer en el hígado de donde es removido por los PMNs.
- ✚ **Sistema del complemento.** Es indispensable para amplificar la respuesta inmune. El C5a produce marginación de los granulocitos en los vasos e incrementa la permeabilidad capilar fenómenos previos necesarios para su paso a los tejidos. El C3b, adherido al germen a ser fagocitado, facilita su reconocimiento por parte de las células fagocitarias que poseen receptores para esta molécula.
- ✚ **Proteína C reactiva.** Se incrementa notoriamente en las primeras 24 hrs 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.
- ✚ **Importancia de la flora normal** La flora normal de las mucosas es un factor de protección contra diversas infecciones por patógenos.

• INMUNIDAD HUMORAL

Se caracteriza por respuestas primarias y secundarias. En la primaria hay producción de Acs, especialmente de la clase IgM. En la respuesta secundaria se produce Acs de otras clases distintas a la IgM.

• INMUNIDAD CELULAR

Las infecciones bacterianas intracelulares como la tuberculosis, lepra, fiebre tifoidea, brucelosis, neumonía por *Legionella* y listeriosis 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.

BIBLIOGRAFÍA:

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2015). *Inmunología celular y molecular*. Elsevier.

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