



# **Universidad del Sureste**

## **Escuela de Medicina**

**Resumen:** Inmunidad antitumoral, respuesta inmune contra infecciones virales, respuesta inmune contra infecciones bacterianas.

### **INMUNOLOGÍA**

**Albores Ocampo Dayan Graciela**

*Cuarto semestre, grupo B*

***Dr. Julliscer de Jesús Aguilar Indili***

***Viernes 26 de junio, 2020***

***Comitán de Domínguez, Chiapas.***

# Inmunidad antitumoral

## Generalidades de inmunidad antitumoral

Los tumores estimulan respuestas inmunitarias adaptativas específicas y desencadenan respuestas inmunitarias. Estudios muestran que muchos tumores están rodeados de infiltrados de células mononucleares formados por linfocitos T, linfocitos 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 frente a los tumores muestran las características que permiten definir la inmunidad adaptativa: la especificidad, la memoria y la participación clave de los linfocitos.

Las respuestas inmunitarias no impiden con frecuencia el crecimiento de los tumores. Motivos por los que la inmunidad antitumoral sea incapaz de erradicar las células transformadas:

- Muchos tumores tienen mecanismos especializados para evadir las respuestas inmunitarias del anfitrión.
- Las células tumorales proceden de células del anfitrión y son similares a las células normales en muchos aspectos. Por tanto, muchos tumores tienden a tener una capacidad inmunógena débil. Esto puede deberse a que los tumores que crecen han sufrido mutaciones que reducen su capacidad de estimular respuestas inmunitarias fuertes.
- El crecimiento rápido y la diseminación de un tumor pueden superar la capacidad del sistema inmunitario de controlar de forma eficaz el tumor, lo que requiere que todas las células malignas sean eliminadas.

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

## Antígenos tumorales

La primera clasificación de los antígenos tumorales se basaba en sus patrones de expresión.

- Antígenos específicos de tumores: antígenos que se expresan en las células tumorales, pero no en las células normales.
- Antígenos asociados a tumores: antígenos que también se expresan en las células normales.

La clasificación moderna se basa en la estructura molecular y la fuente de antígenos expresados en las células tumorales que estimulan las respuestas de linfocitos T o de anticuerpos en sus anfitriones.

Productos de genes mutados.

Los oncogenes y los genes supresores de tumores mutados producen proteínas que difieren de las proteínas celulares normales y pueden inducir respuestas inmunitarias.

Muchos tumores expresan genes cuyos productos son necesarios para la transformación maligna o para el mantenimiento del fenotipo maligno.

- Muchos tumores expresan genes cuyos productos son necesarios para la transformación maligna o para el mantenimiento del fenotipo maligno.
- Debido a que los genes mutados no están presentes en las células normales, los péptidos codificados por ellos no inducen autotolerancia y pueden estimular respuestas de los linfocitos T en el anfitrión.

Proteínas celulares no mutadas, pero expresadas de forma anómala.

Los antígenos tumorales que desencadenan respuestas inmunitarias pueden ser proteínas celulares normales que se expresen de forma anómala en las células tumorales. Uno de estos antígenos es la tirosinasa, una enzima que participa en la biosíntesis de la melanina y que se expresa en los melanocitos normales y en los melanomas.

## **Respuesta inmune contra infecciones virales**

### **Células citotóxicas**

Cuando un virus infecta a una persona (hospedador), invade sus células para poder sobrevivir y replicarse. Una vez dentro, las células del sistema inmunitario no pueden “ver” al virus y, por tanto, no saben que las células están infectadas. Para detectarlos, las células utilizan un sistema que les permite mostrar a otras células lo que hay dentro de ellas, a través de los llamados complejos principales de histocompatibilidad de tipo I (MHC de clase I), que muestran fragmentos de proteínas en la superficie. Si la célula está infectada con un virus, estos fragmentos (péptidos) incluirán también los correspondientes al virus.

Un grupo de células del sistema inmunitario, las células T, circulan por el organismo en búsqueda de infecciones. Un tipo especial, los linfocitos T citotóxicos, reconocen a las células que han sido infectadas, gracias a proteínas especializadas. Cuando esto ocurre, las destruyen gracias a mediadores tóxicos. El reconocimiento se realiza a través del receptor de célula T (o TCR). Cada linfocito T citotóxico cuenta con un TCR que reconoce específicamente un péptido particular unido a una molécula de MHC. Si se produce la unión, se genera una señal de alerta de infección. La célula T libera factores citotóxicos para destruir a la célula infectada y, por tanto, se elimina al virus.

Sin embargo los virus tienen una gran capacidad de adaptación y han desarrollado mecanismos para evitar ser detectados. Algunos bloquean la migración hacia la superficie de las moléculas de MHC, evitando así la presentación antigénica. Si esto ocurre, la célula T no puede saber si hay, o no, un virus en el interior. Si esto ocurre, otro tipo de célula especializada en destruir células con un número reducido de moléculas de MHC de clase I en su superficie, las células natural killer o células NK entran en juego. Cuando las células NK encuentran una célula con una expresión disminuida de molécula de MHC libera sustancias tóxicas, de una forma similar a los linfocitos T citotóxicos, que permite la destrucción de la diana. Las células citotóxicas cuentan con mediadores preformados. Los factores citotóxicos se

almacenan en compartimentos internos llamados gránulos, tanto en los linfocitos T citotóxicos como las células NK, hasta que se produce el contacto entre ella y la célula infectada. Uno de estos mediadores es la perforina, una proteína que puede crear poros en la membrana celular. Esto permite la entrada de otros factores que facilitan la destrucción, como las granzimas. Una vez en el interior de la célula diana, ambas proteínas inician un proceso conocido como muerte celular programada o apoptosis. Otros factores citotóxicos liberados, como la granulicina, que ataca directamente la membrana externa de la célula, favorece la destrucción por lisis. Las células citotóxicas también pueden sintetizar de novo y liberar otras proteínas, llamadas citocinas, tras contactar con las células infectadas. Estas citocinas incluyen interferón  $\gamma$  y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , que generan señales tanto en los linfocitos como en las células infectadas, u otras vecinas, para incrementar los mecanismos de destrucción.

### Interferones

Las células infectadas por virus producen y liberan pequeñas proteínas llamadas interferones, que juegan un papel clave en la protección inmunitaria frente a los virus. Los interferones actúan contra la replicación viral en el interior de la célula. También pueden servir como moléculas de señalización para advertir a las células vecinas de la presencia de virus, lo que les lleva a incrementar el número de moléculas de MHC de clase I en su superficie, de manera que las células T puedan identificar y eliminar la infección de la forma antes descrita.

### Anticuerpos

Los virus también pueden ser eliminados del organismo a través de anticuerpos antes de tener la oportunidad de infectar a una célula. Los anticuerpos son proteínas que reconocen específicamente los patógenos invasores y se unen a ellos. Esta unión permite la erradicación del virus a través de distintos mecanismos:

- Primero, los anticuerpos neutralizan al virus, lo que significa que éste no será capaz de infectar a las células del hospedador.

- Segundo, muchos anticuerpos pueden trabajar juntos, lo que hace que las partículas víricas se unan entre sí en un proceso llamado aglutinación. Los virus aglutinados pueden ser reconocidos más fácilmente por el sistema inmunitario.
- Un tercer mecanismo involucra la activación de los fagocitos. Un anticuerpo unido a un virus se une a los receptores llamados Fc de la superficie de las células fagocíticas, activando el mecanismo de fagocitosis por el cual las células engullen y destruyen a los virus.
- Finalmente, los anticuerpos pueden también activar el sistema del complemento, que opsoniza y promueve la fagocitosis de los virus. El complemento también puede dañar la envoltura (bicapa lipídica) que está presente en algunos tipos de virus.

## **Respuesta inmune contra infecciones bacterianas**

### **Lisis mediada por complemento**

Cuando las bacterias 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.

## Inmunidad mediada por células

Algunas bacterias fagocitadas pueden evitar los mecanismos de destrucción del fagocito y sobrevivir en su interior. Los macrófagos suelen ser dianas comunes de las bacterias intracelulares (por ejemplo *Salmonella* spp.) que viven dentro de determinados compartimentos. Así no pueden ser detectadas por el complemento o los anticuerpos pero, sin embargo, pueden ser eliminadas a través de respuestas mediadas por células. Los macrófagos infectados presentan péptidos bacterianos en su superficie utilizando moléculas de MHC de clase II. Este mecanismo es conocido como presentación antigénica. Las células T helper analizan las moléculas

de MHC de clase II con sus receptores de célula T (TCR) para ver si hay péptidos unidos. Si un péptido bacteriano es presentado, las células Th1 liberan IFN- $\gamma$ . Esta citocina estimula mecanismos de destrucción (como la producción de lisozimas) dentro de los macrófagos infectados para digerir y destrozarse a la bacteria invasora. El IFN- $\gamma$  también incrementa la presentación antigénica por las células, haciendo a las bacterias más visibles al sistema inmunitario y más susceptibles a ser atacadas.