

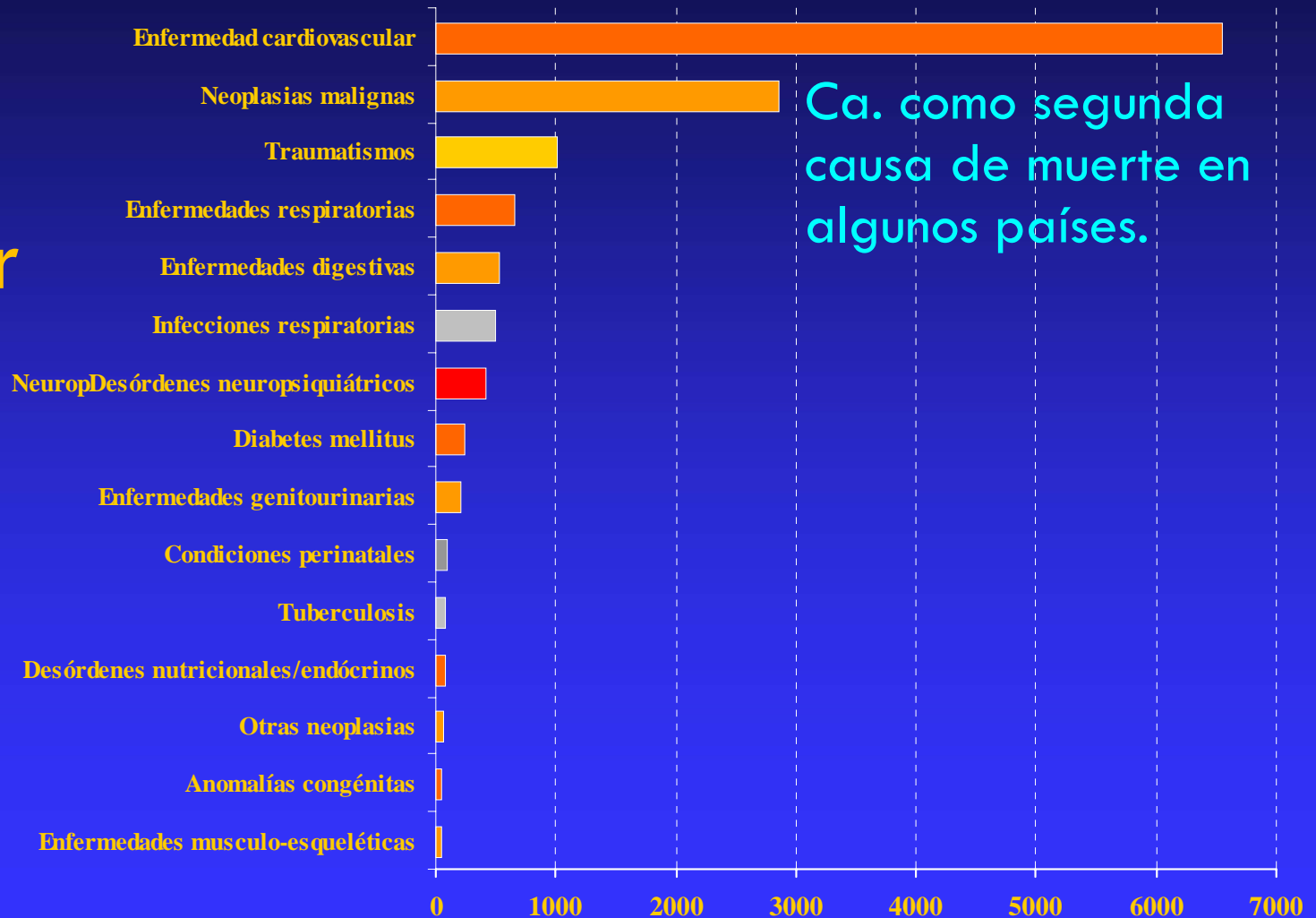
INMUNOLOGIA DEL CANCER

Antígenos tumorales

Dr. José Angel Cova
IDIC - ULA

Causas de muerte en países desarrollados, 2002

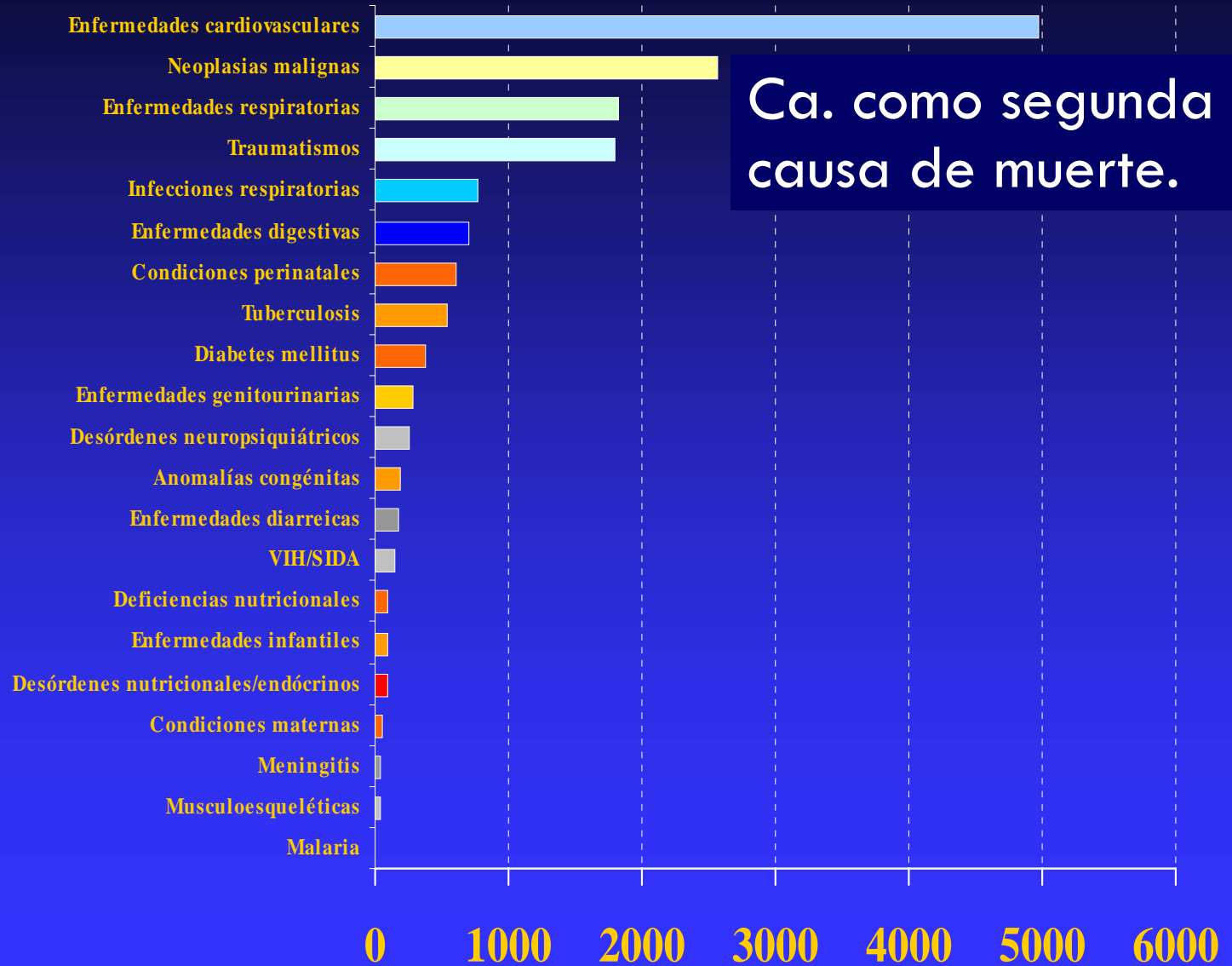
Porque
conocer
el
Cáncer



Causas de muerte en países en desarrollados

2001

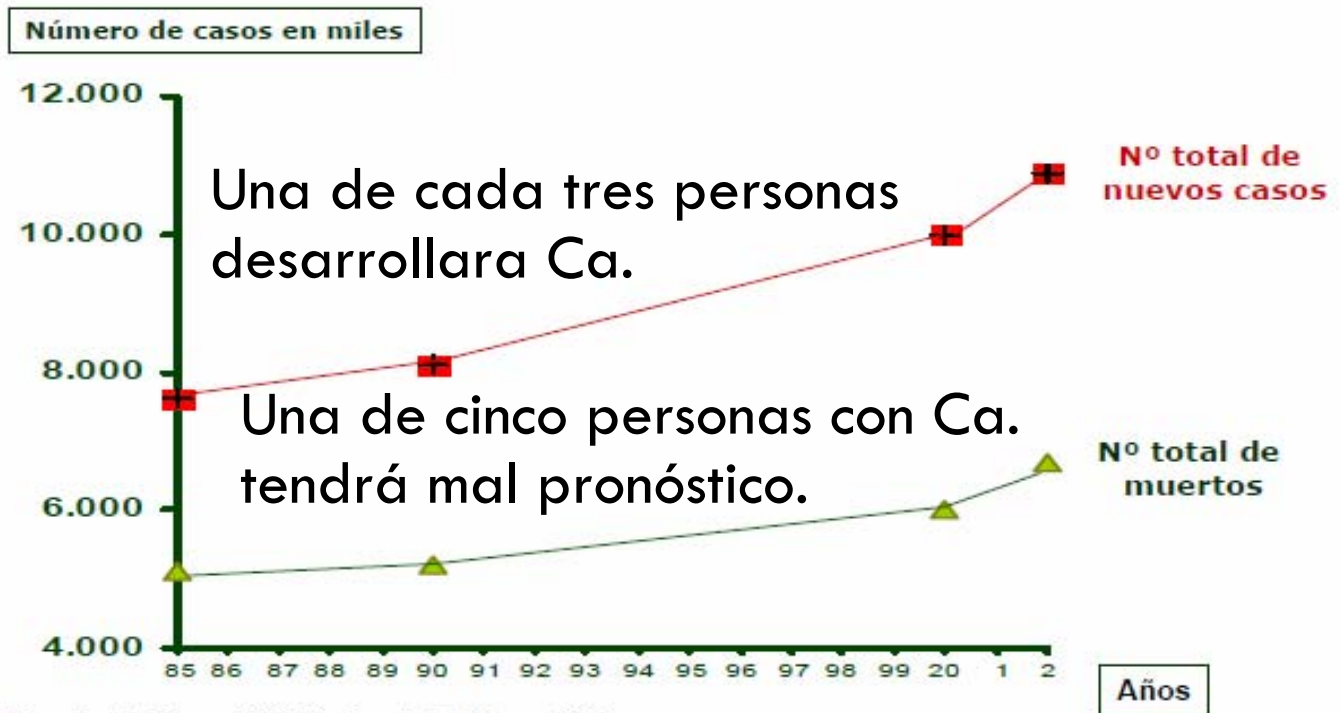
Porque
conocer
el
Cáncer



Porque conocer el Cáncer



Evolución del número de nuevos casos y del número de muertos por cáncer en el mundo. Años 1985-2002. Ambos sexos.



Fuentes: Parkin y cols (Int J Cancer 1993). Pisani y cols (Int J Cancer 1993)
Parkin y cols (Int J Cancer 1999). Pisani y cols (Int J Cancer 1999)
Parkin (Lancet Oncol 2001 y CA Cancer J Clin 2005)
Elaboración: FCAECC

Visión inmunológica del cancer

Ca.  Célula propia alterada

 FRACASO

**Mecanismos
Reguladores del
Crecimiento**

TRANSFORMACION MALIGNA

- Alteración de la morfología y crecimiento celular inducido por algún agente.
- Producen tumores cuando las células son inyectadas en animales.
- Son inmortales y parecidas a las células neoplásicas.

ONCOGENES – INDUCCION

- Ciertos virus portan oncogenes (*v-onc*) capaces de inducir transformación.
- Ciertos virus se insertan en el genoma de la célula huésped e inducen transformación por activación de oncogenes celulares (*c-onc*).
- Los *onc* por lo general codifican proteínas que regulan el crecimiento celular.

GENES ASOCIADOS AL CA.:

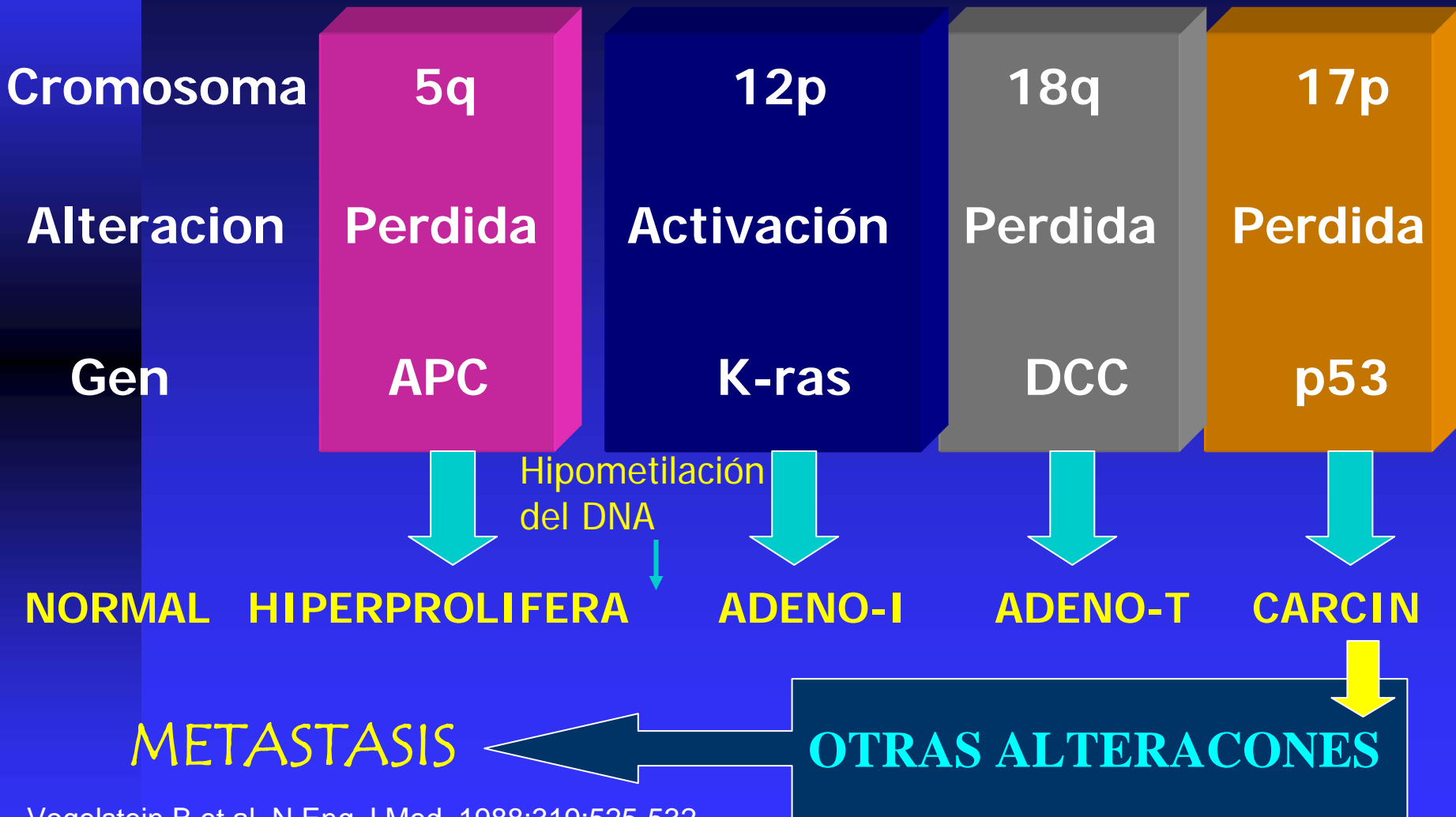
- C-I: Genes que inducen proliferación celular: *sis*, *fms*, *erbB*, *neu*, *erbA*, *src*, *abl*, *Ha-ras*, *N-ras*, *K-ras*, *jun*, *fos*, *myc*.
- C-II: Genes supresores de tumores: *Rb*, *p53*, *DCC*, *APC*, *NF1*, *WT1*.
- C-III: Genes que regulan la MCP: *bcl-2*.

ONCOGENES:

TABLE 22-1 Functional classification of cancer-associated genes

Type/name	Nature of gene product
CATEGORY I: GENES THAT INDUCE CELLULAR PROLIFERATION	
Growth factors	
<i>sis</i>	A form of platelet-derived growth factor (PDGF)
Growth-factor receptors	
<i>fms</i>	Receptor for colony-stimulating factor 1 (CSF-1)
<i>erbB</i>	Receptor for epidermal growth factor (EGF)
<i>neu</i>	Protein (HER2) related to EGF receptor
<i>erbA</i>	Receptor for thyroid hormone
Signal transducers	
<i>src</i>	Tyrosine kinase
<i>abl</i>	Tyrosine kinase
<i>Ha-ras</i>	GTP-binding protein with GTPase activity
<i>N-ras</i>	GTP-binding protein with GTPase activity
<i>K-ras</i>	GTP-binding protein with GTPase activity
Transcription factors	
<i>jun</i>	Component of transcription factor AP1
<i>fos</i>	Component of transcription factor AP1
<i>myc</i>	DNA-binding protein
CATEGORY II: TUMOR-SUPPRESSOR GENES, INHIBITORS OF CELLULAR PROLIFERATION*	
<i>Rb</i>	Suppressor of retinoblastoma
<i>p53</i>	Nuclear phosphoprotein that inhibits formation of small-cell lung cancer and colon cancers
<i>DCC</i>	Suppressor of colon carcinoma
<i>APC</i>	Suppressor of adenomatous polyposis
<i>NF1</i>	Suppressor of neurofibromatosis
<i>WT1</i>	Suppressor of Wilm's tumor
CATEGORY III: GENES THAT REGULATE PROGRAMMED CELL DEATH	
<i>bcl-2</i>	Suppressor of apoptosis

INDUCCION DE CANCER:



Vogelstein B et al. N Eng J Med. 1988;319:525-532.

Fearon ER et al. Cell. 1990;61:759-767.

ANTIGENOS TUMORALES

- Los tumores inducidos por químicos son muy heterogeneos e inducen antígenos diferentes en el tejido, por eso son llamados **Antígenos transplantados específicos de Tumores (TSTA)**.
- Los neoantígenos que contribuyen con las respuestas de rechazo tumoral se denominan **Antígenos transplantados Asociados a Tumores (TATA)**.

ANTIGENOS TUMORALES:

- **Antígenos específicos de tumores:** Propios de la célula tumoral. No en células normales (Mutación).
- **Antígenos asociados a tumores:** No son únicos de tumores. Presentes durante el desarrollo fetal (Reactivación).

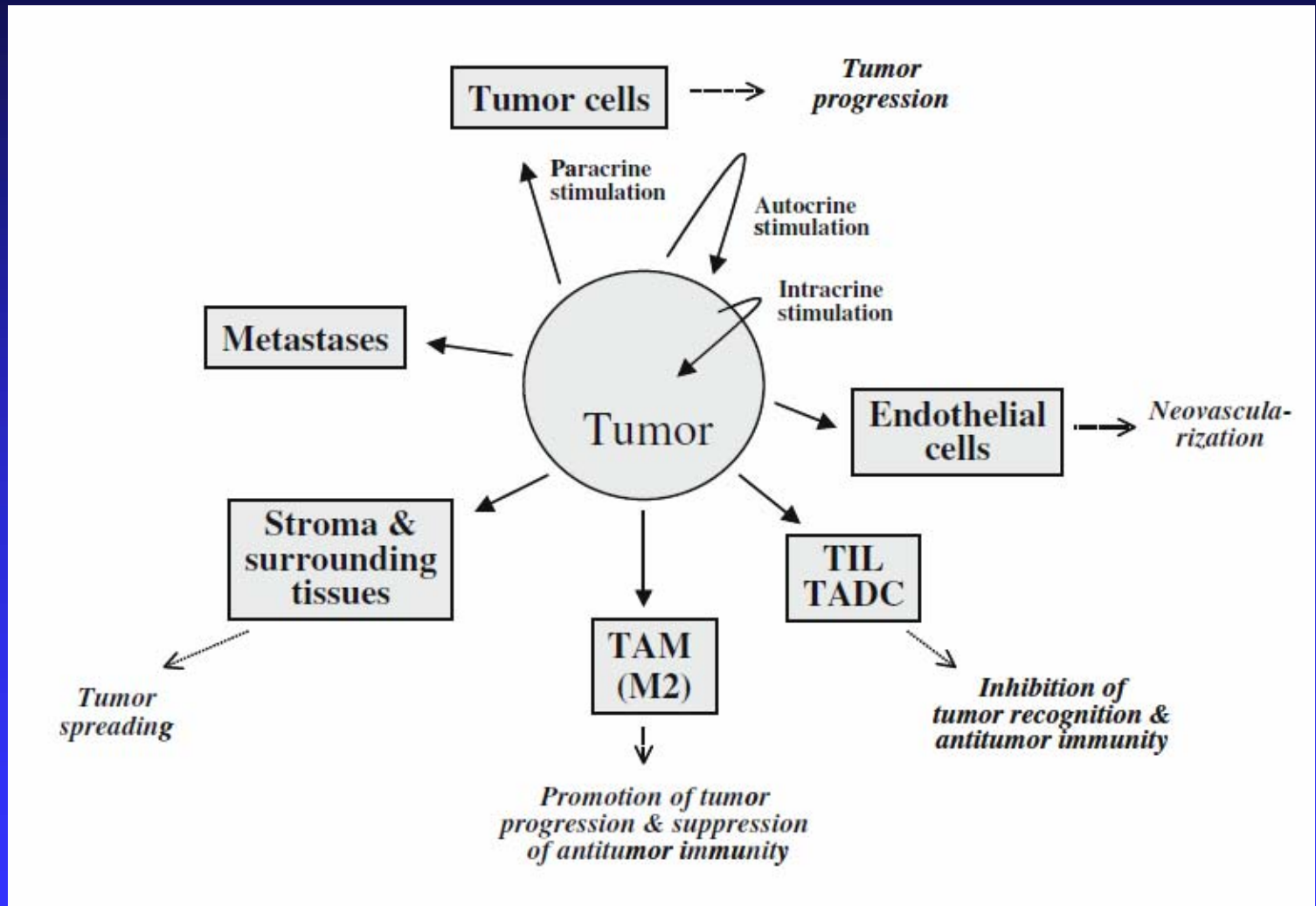
ANTIGENOS ESPECIFICOS DE TUMORES:

- Inducidos por agentes físicos o químicos:
 - ◆ Methylcolantrene
 - ◆ LUV
- Inducidos por virus:
 - ◆ EBV - L. Burkitt's (EBNA)
 - ◆ HPV - Ca. cervical (E6-E7)

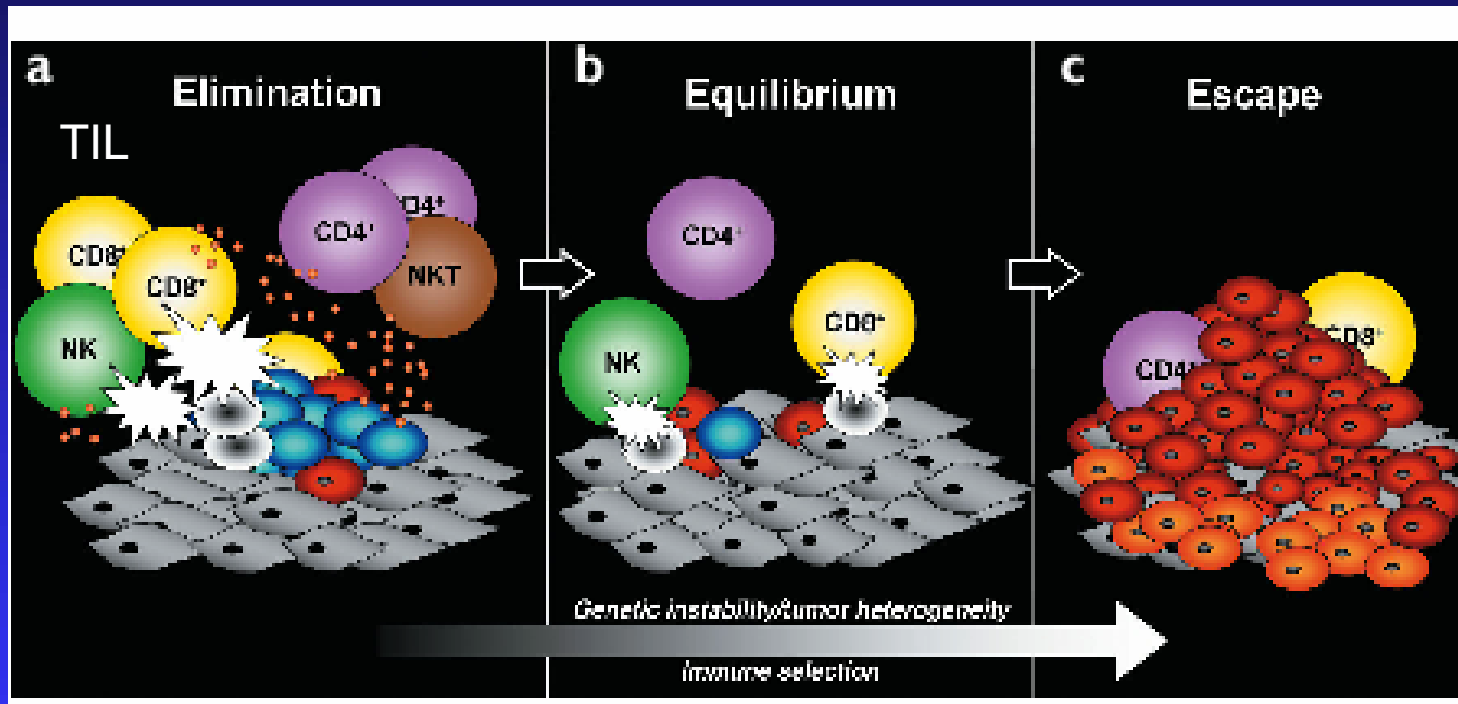
ANTIGENOS ASOCIADOS A TUMORES:

- AFP
- CEA
- PSA
- CA 19-9
- EMA
- CYFRA 21-1
- CA 125
- CD 20
- Ca. Hepatocelular
- Ca. Colorectales
- Ca. Prostata
- Ca. Páncreas
- Ca. Mamario
- Ca. Pulmón CNP
- Ca. Ovario
- Linfoma cel. B

Inmunología de tumores: Las 3 Es



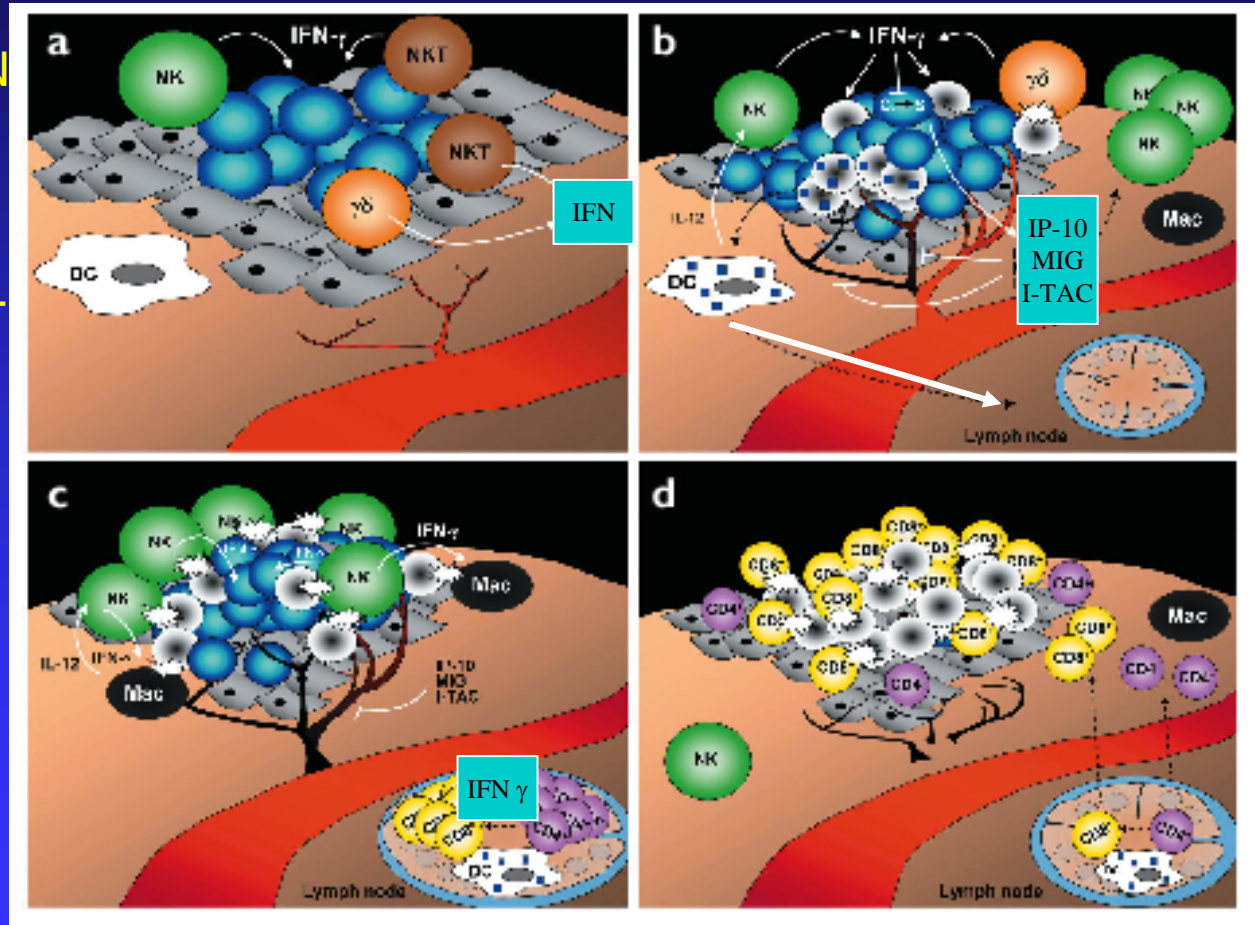
R.I A TUMORES:



SELECCIÓN INMUNOLOGICA

R.I A TUMORES: Eliminación

- CRECIMIENTO TUMORAL CON AUMENTO DE VASCULARIZACIÓN.
- INFLAMACION DEL TEJIDO LLEVA A RECLUTAMIENTO DE CEL INMUNOLOGICAS.
- TIL PRODUCE $IFN\ \gamma$ QUE LLEVA A LA MUERTE DEL Tu.
- $IFN\ \gamma$ INDUCE PRODUCCION DE CC CXCL10, CXCL9, CXCL11 CON MAS MUERTE TUMORAL



R.I A TUMORES:

Participación de: Leucocitos infiltrantes de tu
CELULAS NK Y MACROFAGOS.



- **TEORIA DE LA VIGILANCIA INMUNOLOGICA.**
- **TEORIA DE LA INMUNOEDICION DEL CANCER.**

Mecanismos de escape inmunológico del tumor

Son los mecanismos por los cuales un tumor puede evadir la respuesta inmune del organismo.

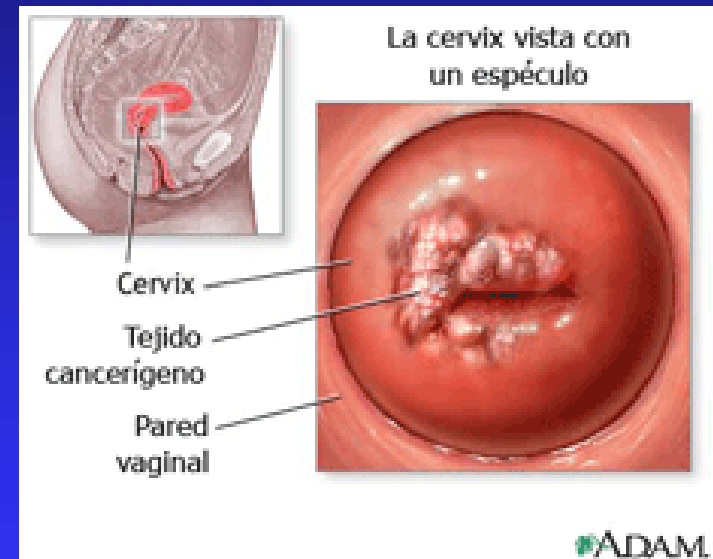
Mecanismos de escape inmunológico del tumor

- Pérdida de la inmunogenicidad y de la expresión de antígenos de diferenciación.
- Deficiencias en el procesamiento y la presentación antigénica.
- Escape de la acción del sistema de complemento.
- Disfunción de TIL.

Pérdida de la inmunogenicidad y de la expresión de antígenos de diferenciación.

Las células tumorales eliminan de su superficie los antígenos asociados al tumor

Las células tumorales son malas presentadoras de antígeno.



Deficiencias en el procesamiento y la presentación antigénica.

1.- Alteraciones en la expresión de MHC-I

- ◆ Falta total de HLA
- ◆ Pérdida de haplotipos HLA
- ◆ Pérdida del locus de HLA
- ◆ Pérdida alélica de HLA

2.- Expresión de moléculas HLA

I aberrantes:

HLA-G

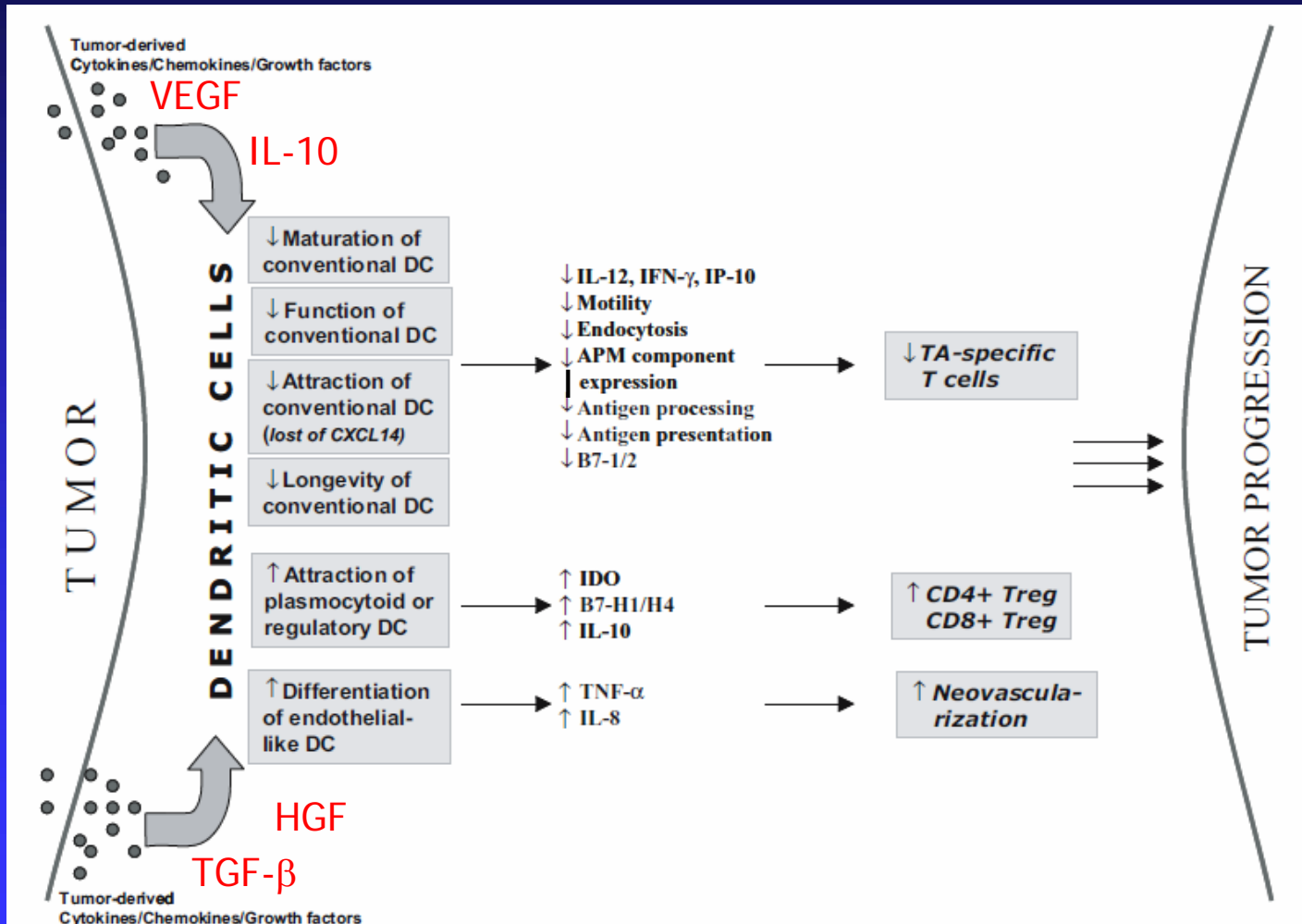


Deficiencias en el procesamiento y la presentación antigénica.

- 3.- Pérdida de expresión de moléculas coestimuladoras
- 4.- Defectos en la funcionalidad de las CD.
- 5.- Procesamiento antigénico defectuoso: Defectos en TAP, LMP-2.



Defectos en la función de las células dendríticas



Escape de la acción del sistema de complemento.

- ❑ Los tu. sólidos pueden expresar proteínas reguladoras de la activación del complemento asociadas a sus membranas (mCRP).
- ❑ La presencia de pequeñas cantidades de mCRP en el suero de pacientes o en el estroma tumoral avalan la idea de que estas moléculas son liberadas en forma soluble previniendo el daño local de la membrana por acción del Complemento.

Disfunción de TIL

(Linfocitos infiltrantes de tumores).

- ❑ La producción de citocinas y otros factores inmunosupresores, por parte de las células tumorales, pueden afectar las funciones de las células efectoras inmunes.
- ❑ Estos factores son: TGF- β , IL-10, Receptor supresor E (RSE), gangliosido, PGE-2, VEGF.



CD4/CD25 Treg y cancer

- ❑ Incrementadas en la circulación periférica y en el tumor en los pacientes con cancer.
- ❑ No proliferan en respuesta a la activación policlonal o alogénica.
- ❑ Producen IL-10, TGF- β .
- ❑ Inhiben la producción de IL-2 por otras células T.

ANTIGENOS TUMORALES: Utilidad clínica

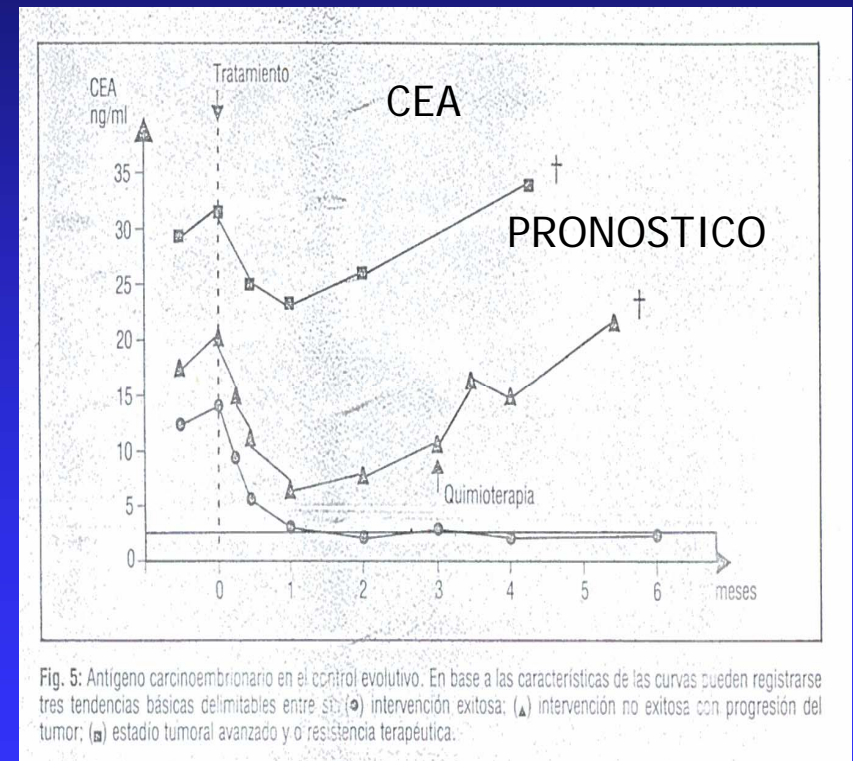
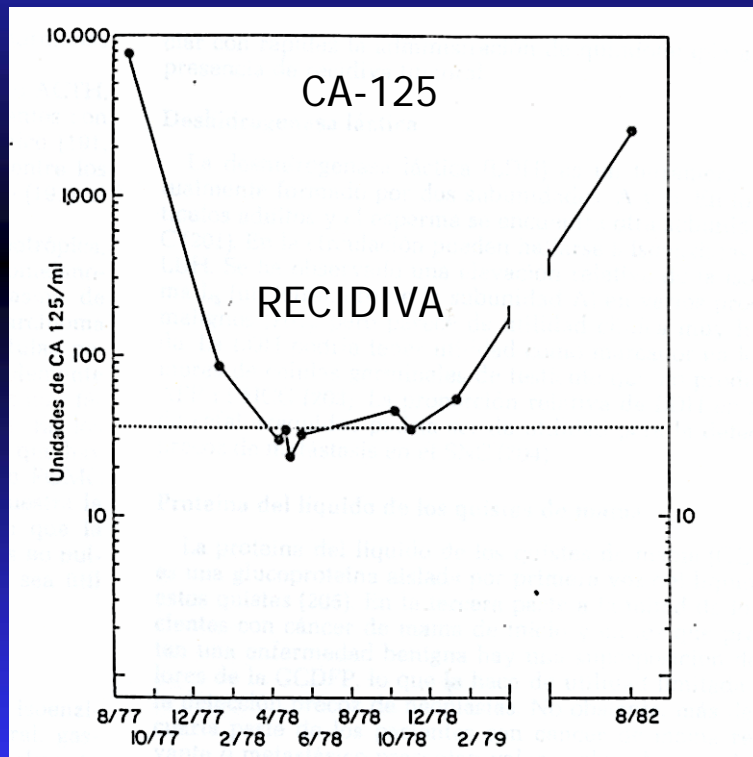


Fig. 5: Antígeno carcinoembrionario en el control evolutivo. En base a las características de las curvas pueden registrarse tres tendencias básicas delimitables entre sí: (●) intervención exitosa; (▲) intervención no exitosa con progresión del tumor; (■) estadio tumoral avanzado y/o resistencia terapéutica.

MARCADORES TUMORALES: CEA

- ☺ Superfamilia de las Ig^gs. (200 kDa).
- ☺ Neoplasias:
 - ☺ Ca. De Colon.
 - ☺ Ca. Gástrico.
 - ☺ Ca. De mama (Resp. Terap).
- ☺ Otros: Pulmón, cuello uterino, ovario.
- ☺ Lesiones Pre-malignas.

VN: <3 ng/mL

MARCADORES TUMORALES:

Alfa-feto proteína

- ❑ Producida por el hígado y saco vitelino fetal.
- ❑ Diagnóstico de Hepatocarcinoma y tumores de células germinales no seminomatosos del testículo
- ❑ Puede elevarse en la enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis crónica y cirrosis hepática.

VN: <15 ng/mL

MARCADORES TUMORALES:

PSA:

- ☺ Localizado en el citoplasma de las células acinales y en el epitelio ductal del tejido prostático.
- ☺ Es una proteasa, glicoproteína monocatenaria de 33 kDa.
- ☺ Util en el diagnóstico de HPB y Ca. de prostata.

MARCADORES TUMORALES:

PSA:

- **Relación** PSA libre/PSA total x 100
- **Velocidad de PSA:** Aumentos mayor a 0,75 ng/mL ó más al año es sugestivo de Ca. Prostático.
- **Densidad de PSA:**
PSA total/ volumen prostático
Relación $> 0,15$ es sugestivo de neoplasia maligna

MARCADORES TUMORALES: Ca 19-9

- ☺ Sialo-Lacto-N-Fucopentosa II.
- ☺ Ca. de Páncreas.
- ☺ Ca. de vías digestivas.
- ☺ Niveles séricos elevados tienen valor:

Tamaño del Tumor.

Resección Quirúrgica

Pronóstico

Elevaciones en: Hepatitis viral, pancreatitis
y CBP.

VN: <37 U/mL

MARCADORES TUMORALES: *Ca 125*

Util para el Dx. de Ca. epitelial no mucinosos de ovario

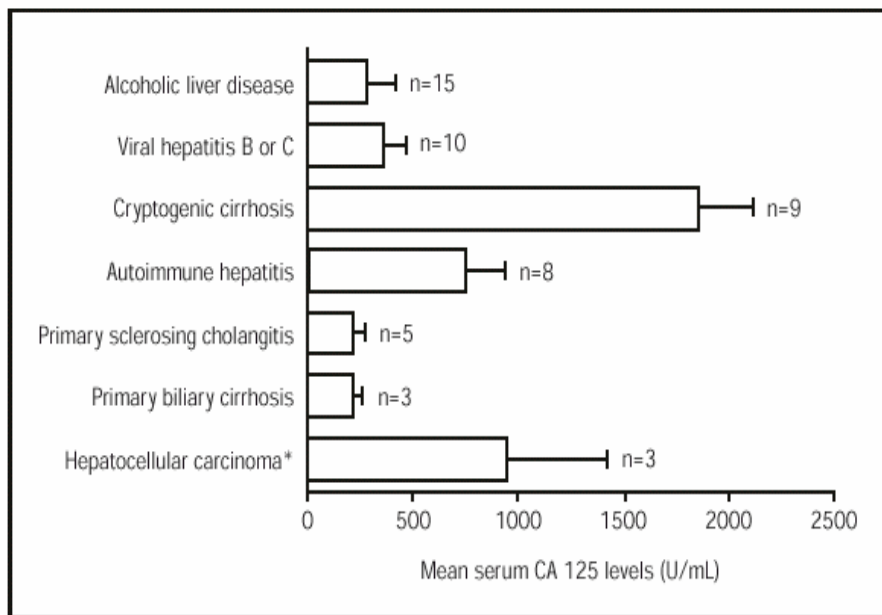


Figure 2. Comparison among cancer antigen (CA) 125 levels based on etiology of cirrhosis. Note, reference value for CA 125 is less than 35 U/mL. Asterisk = secondary to hepatitis B or C. Error bars indicate SD.

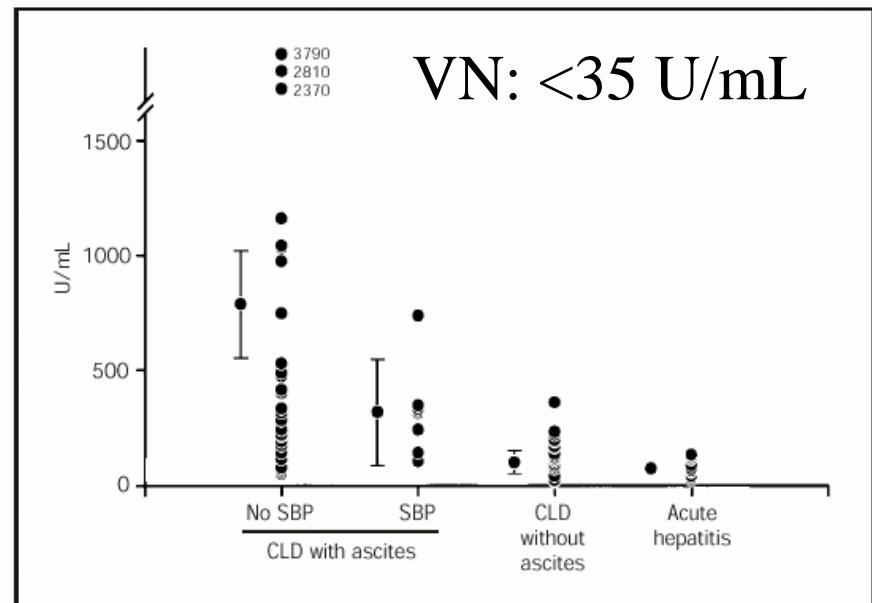


Figure 1. A scattergram of cancer antigen (CA) 125 levels in patients with acute hepatitis, chronic liver disease (CLD) and ascites with or without spontaneous bacterial peritonitis (SBP), and CLD without ascites. Note, in all these conditions, the mean CA 125 level is higher than the reference value of less than 35 U/mL. Error bars indicate SD.

MARCADORES TUMORALES: β -HCG

- ☺ Compuesta por dos sub-unidades.
- ☺ Elevaciones fisiológicas: embarazo.
- ☺ Elevaciones en:
 - ☺ Tu. Trofoblástico de la gestación: Mola y coriocarcinoma.
 - ☺ Tu. de células Germinales.
 - ☺ Seminoma
 - ☺ Asociación HCG+AFP (TNS)

VN: <5 mUI/mL

MARCADORES TUMORALES: Ca 15-3

- ☺ Usa Mabs contra 2 Ags: DF3 y 115D8.
- ☺ Ca. de mama precoz y tardío (80%).
- ☺ Elevado en otras neoplasias (Colon, Pulmón y Ovario).
- ☺ Seguimiento tumoral.

VN: <30 U/ml

MARCADORES TUMORALES: CYFRA 21-1

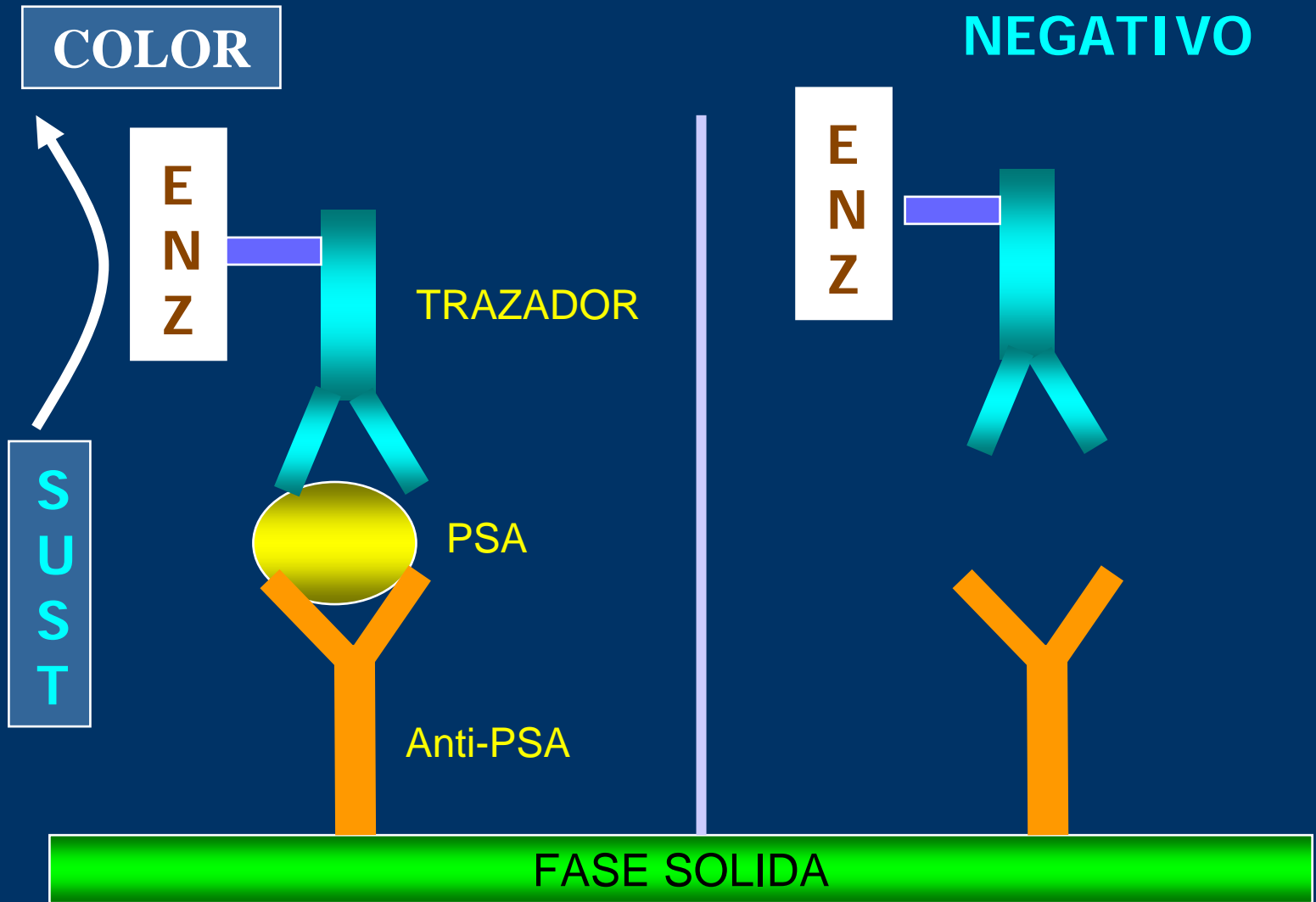
- ☺ Citoqueratina 19: Filamentos del Citoesqueleto.
- ☺ Ca. de Pulmón:
- ☺ De células no pequeñas (NSCLC).
- ☺ De células pequeñas (SCLC).
- ☺ Importancia:
- ☺ Diagnóstica.
- ☺ Terapéutica y Pronóstico.

MARCADORES TUMORALES: NSE (Enolasa específica neuronal)

- Enzima glucolítica producida por las células neuronales y neuroendocrinas del SNC y periférico
- Usado en el Ca de Pulmón de células pequeñas
- Incrementos en gliomas, neuroblastoma, meningiomas y carcinoma de células renales.
- Condiciones benignas lo pueden elevar.

VN: <15
ng/mL

MARCADORES TUMORALES:



MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales tienen utilidad dentro del contexto clínico apropiado y con un buen conocimiento de su biofarmacología.

SITIOS WEB UTILES:

- www.oncolink.upenn.edu
- www.cancer.org
- www.cytopathnet.org