

# INMUNOLOGIA DEL CANCER

## Antígenos tumorales

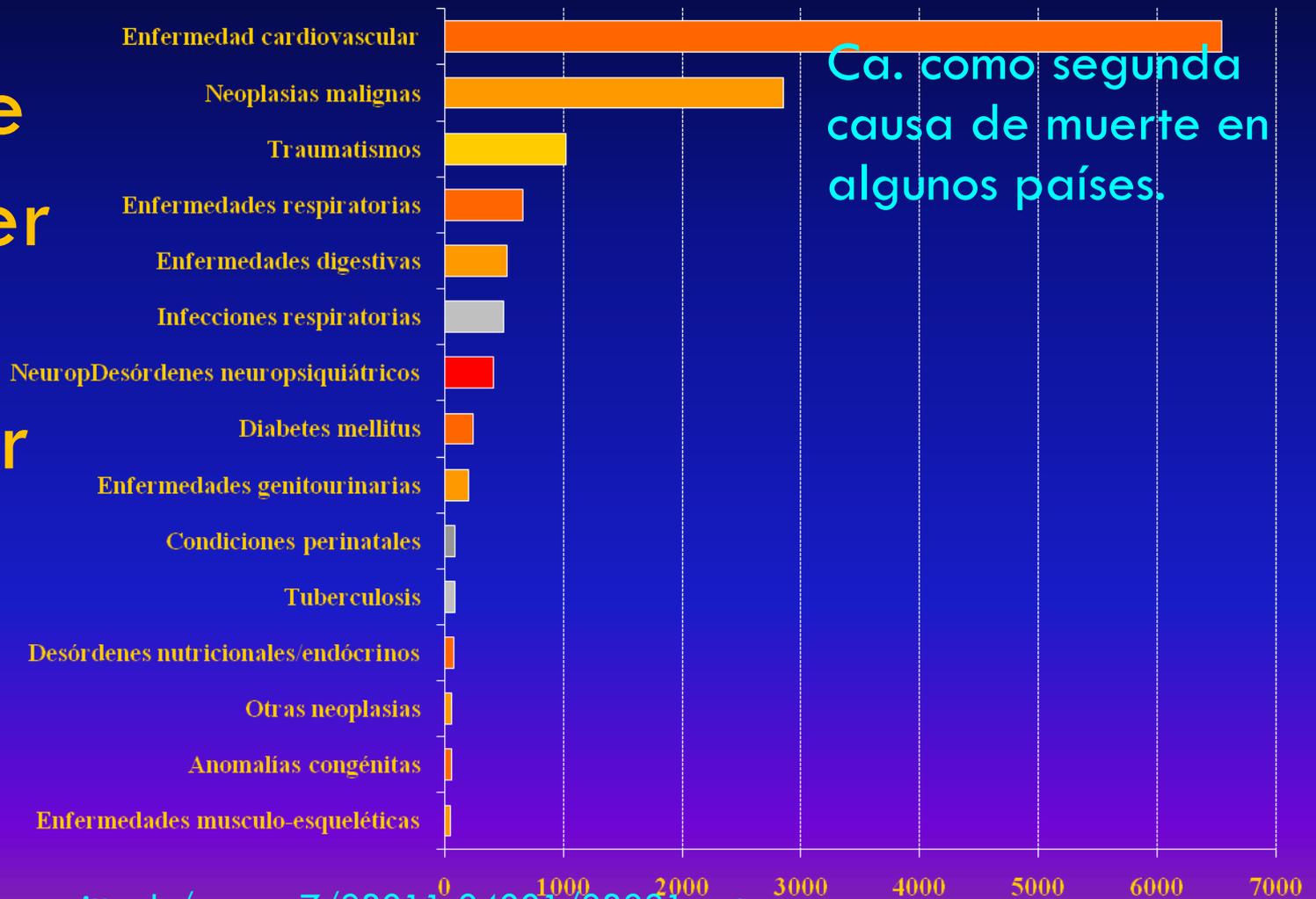
José Angel Cova

IDIC - ULA

La vela, Coro, 2009

# Causas de muerte en países desarrollados, 2002

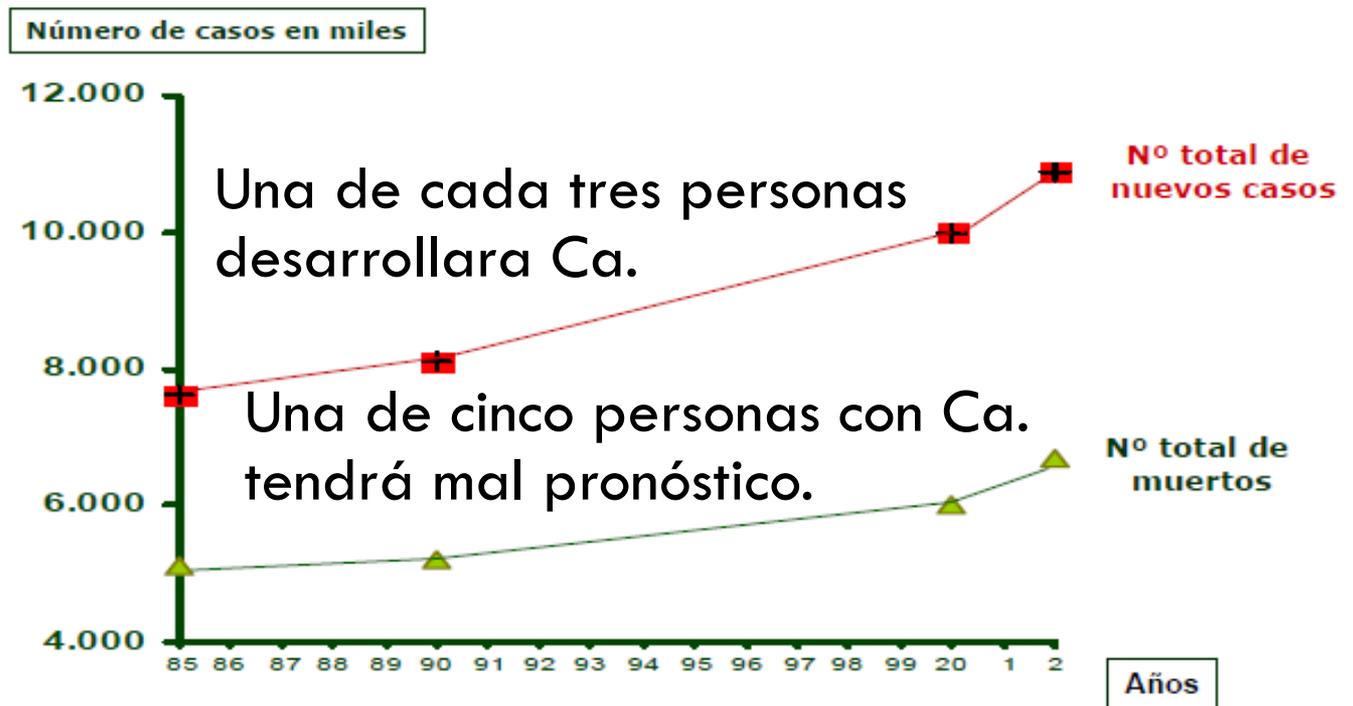
Porque  
conocer  
el  
Cáncer



# 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

- Acumulación de mutaciones en la célula normal que le dan la capacidad de producir tumores.
- 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, fof, myc.*
- C-II: Genes supresores de tumores: *Rb, p53, DCC, APC, NF1, WT1.*
- C-III: Genes que regulan la MCP: *bcl-2.*

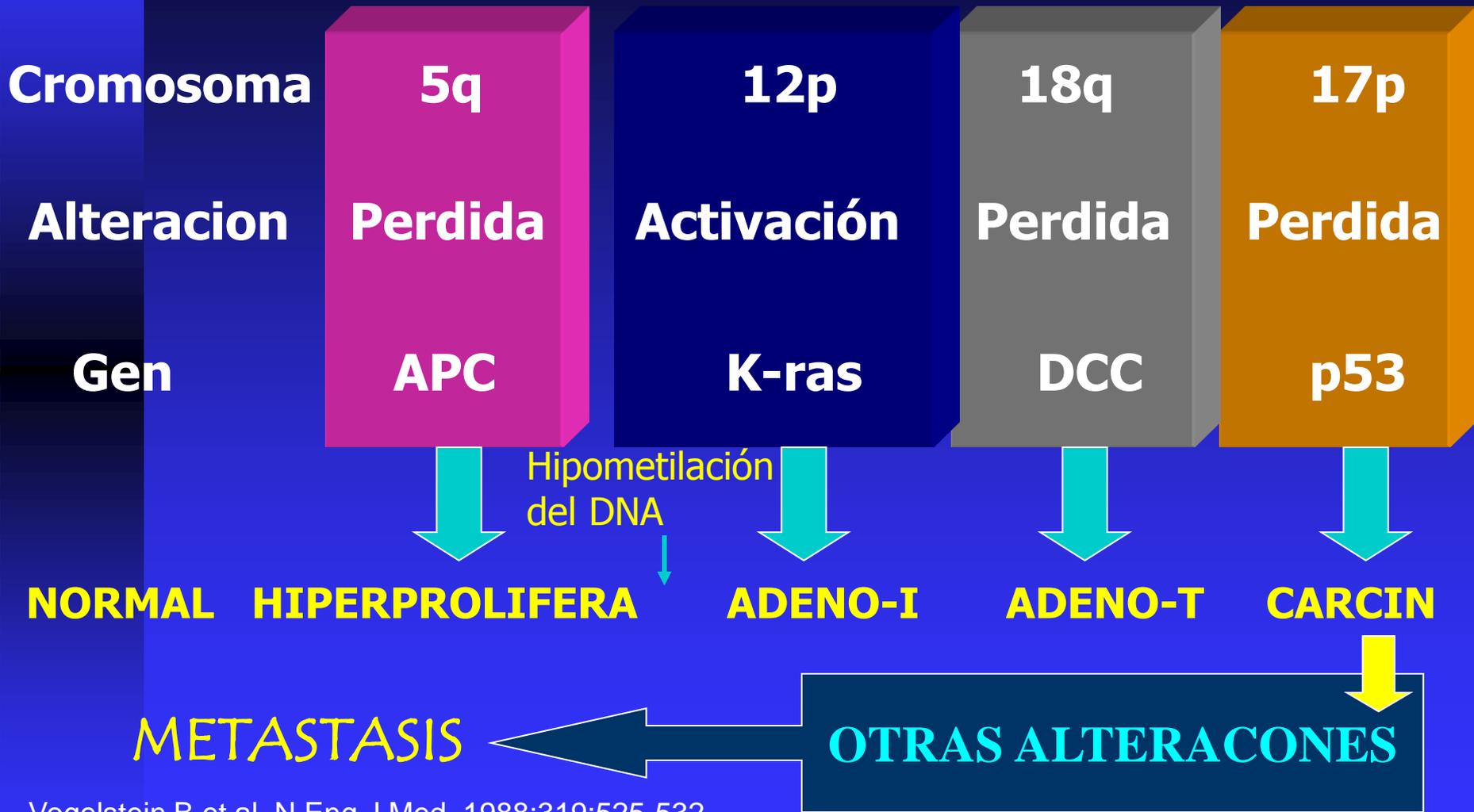
# ONCOGENES:

**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).

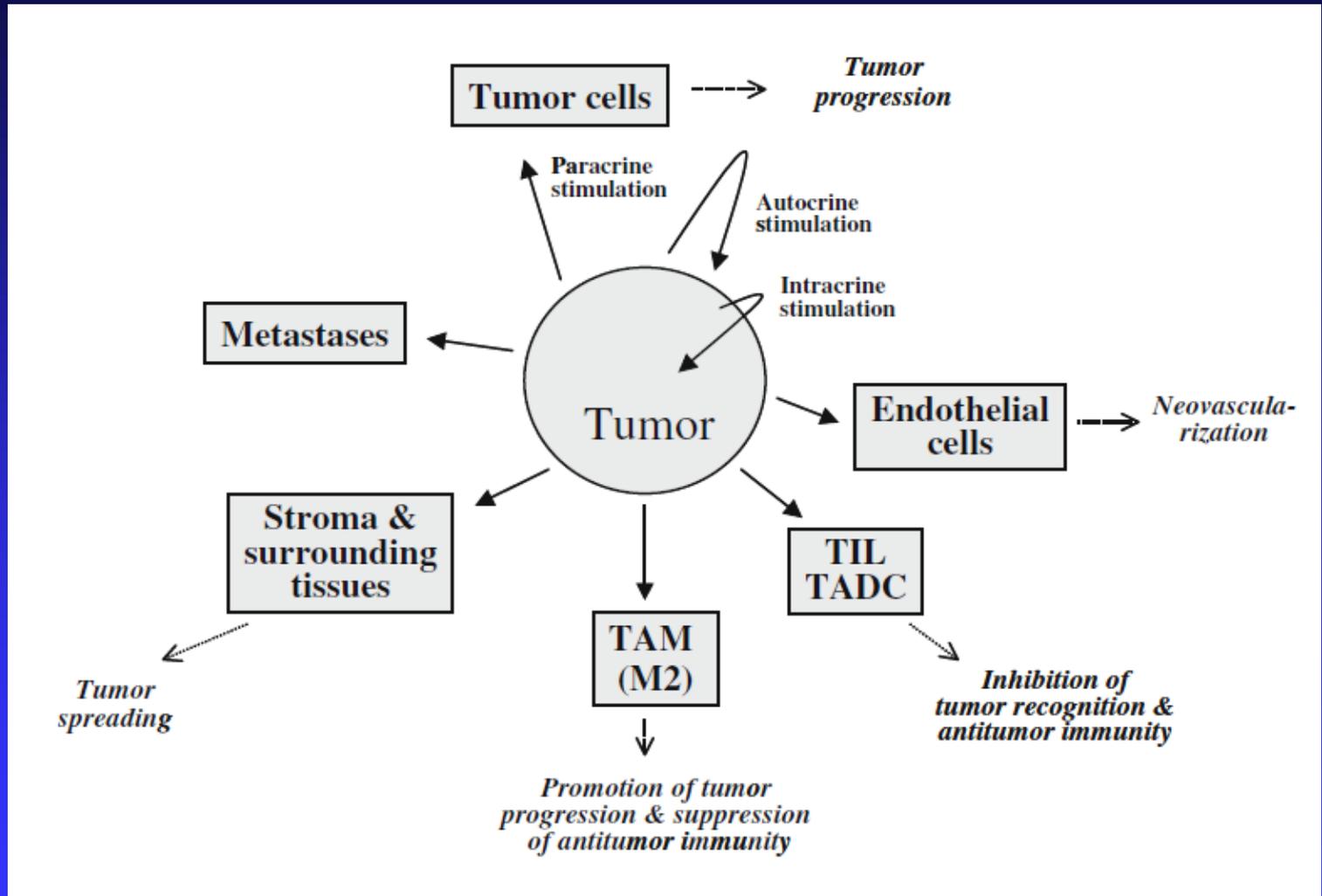
# ANTIGENOS ESPECIFICOS DE TUMORES:

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

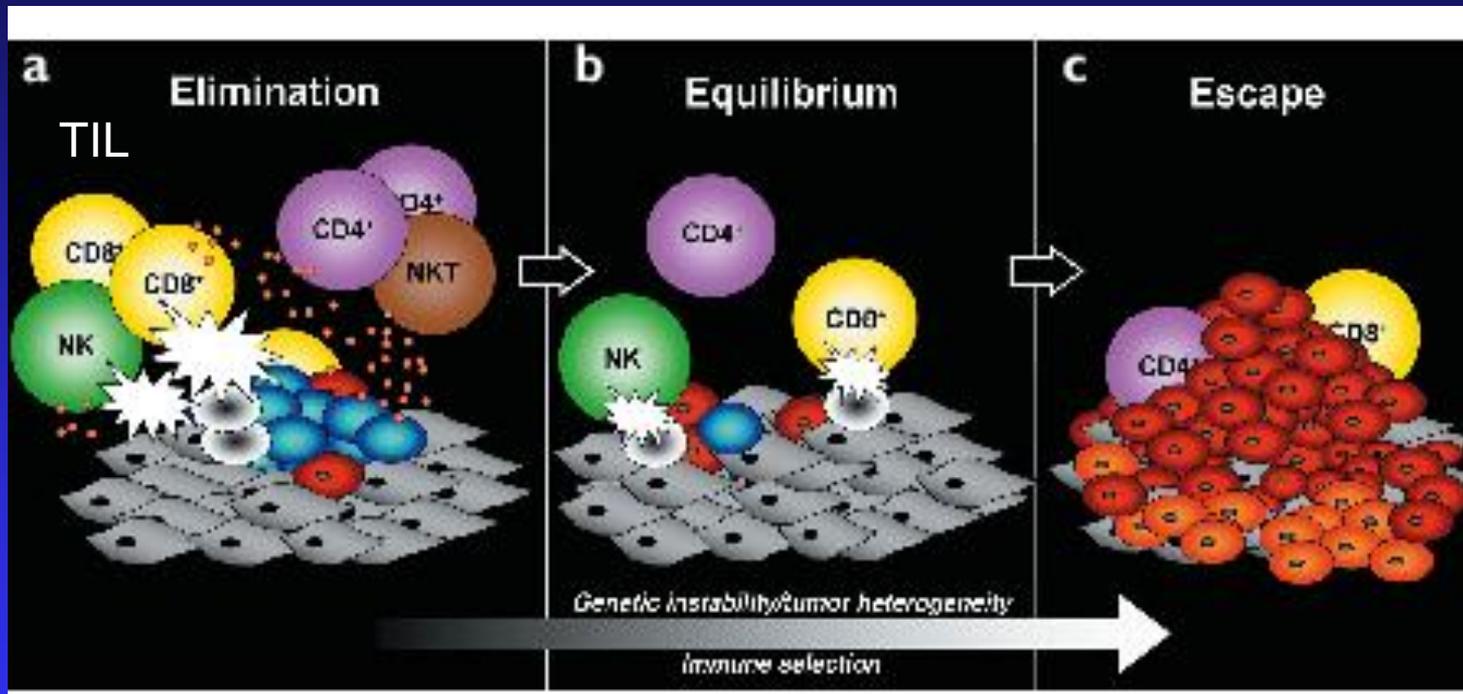
# ANTIGENOS ASOCIADOS A TUMORES:

- 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



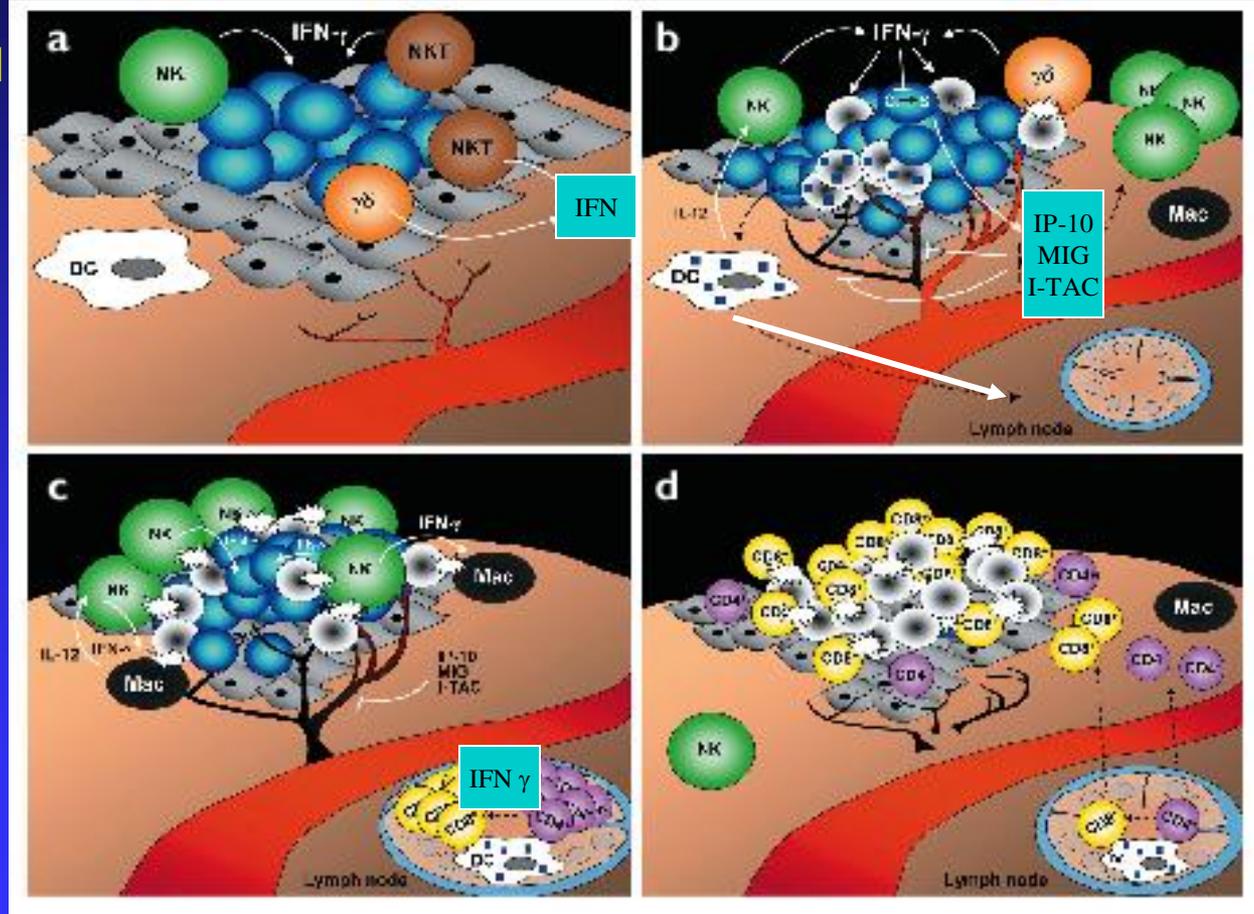
# R.I A TUMORES:



## 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**

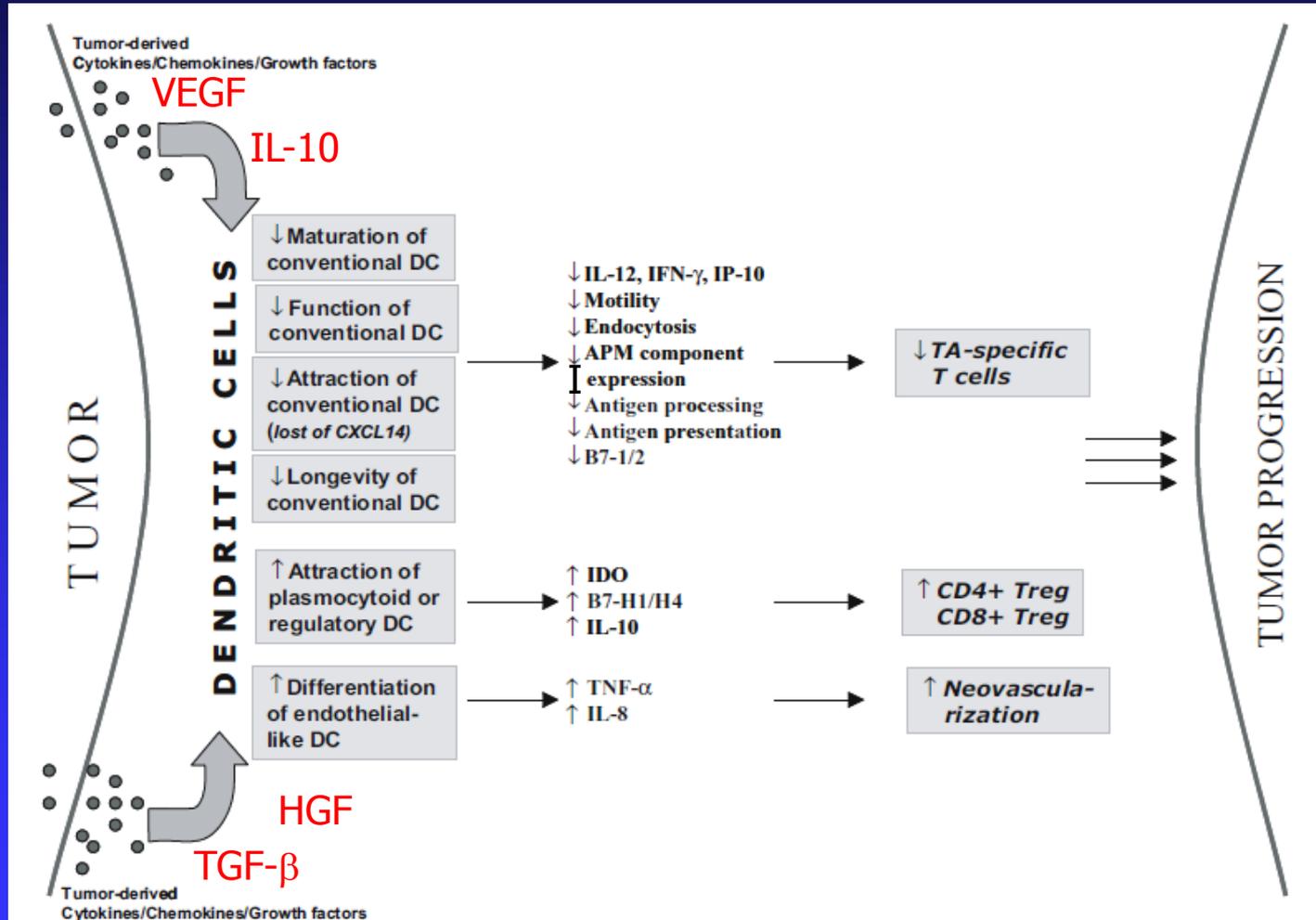


# Deficiencias en el procesamiento y la presentación antigénica.

- 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- $\beta$ , 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- $\beta$ .
- Inhiben la producción de IL-2 por otras células T.

# ANTIGENOS TUMORALES: Utilidad clínica

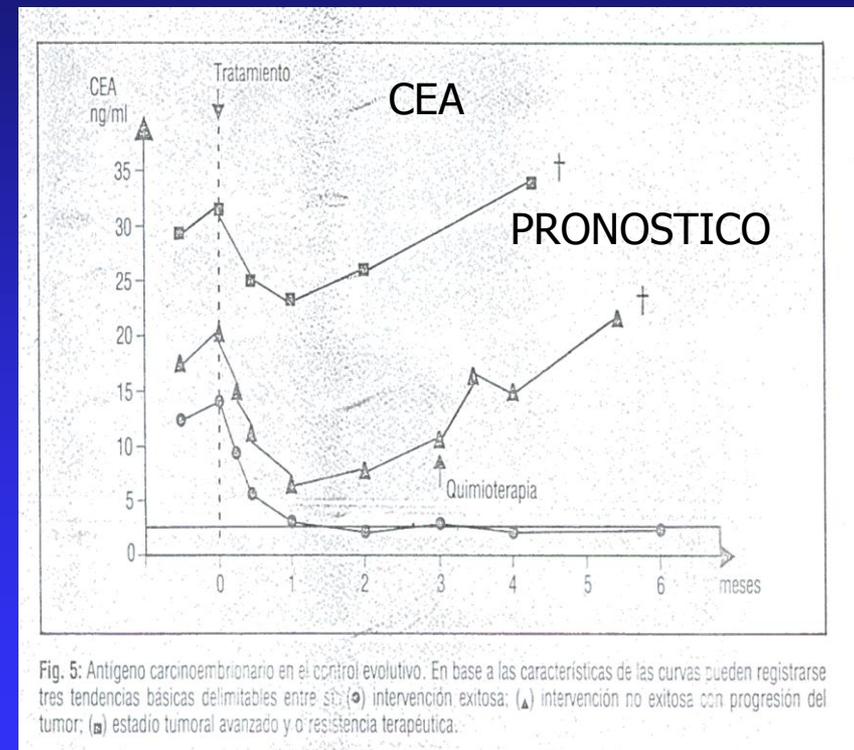
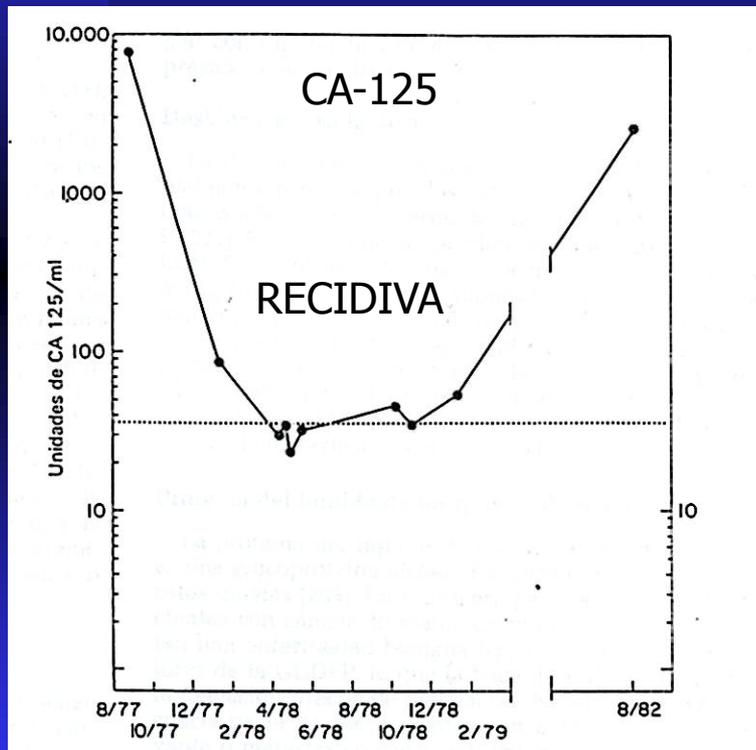


Fig. 5: Antígeno carcinoembrionario en el control evolutivo. En base a las características de las curvas pueden registrarse tres tendencias básicas delimitables entre sí: (●) intervención exitosa; (▲) intervención no exitosa con progresión del tumor; (■) estadio tumoral avanzado y/o resistencia terapéutica.

# MARCADORES TUMORALES: CEA

- ☺ Superfamilia de las Ig 's. (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.
- ☺ Valor Normal??
- ☺ PSA total hasta **2,5 ng/dL**

# MARCADORES TUMORALES:

## PSA:

Table 3 | Validity of prostate specific antigen (PSA) for prediction of subsequent prostate cancer diagnosis

PSA cut-off	Sensitivity*	Positive likelihood ratio†	Positive post-test P‡	Specificity§	Negative likelihood ratio¶	Negative post-test P**
0.5	0.99	1.15	0.11	0.13	0.04	0.005
1	0.96	1.73	0.16	0.44	0.08	0.01
2	0.78	3.15	0.26	0.75	0.30	0.03
3	0.59	4.51	0.33	0.87	0.47	0.05
4	0.44	5.45	0.38	0.92	0.61	0.06
5	0.33	6.35	0.41	0.95	0.70	0.07
10	0.13	12.34	0.58	0.99	0.88	0.09
20	0.05	28.11	0.76	1.00	0.95	0.10

# MARCADORES TUMORALES:

## PSA:

- **Relación** PSA libre/PSA total x 100:

Menor a 18-25% indicativo de Ca próstata

- **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: $\beta$ -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.

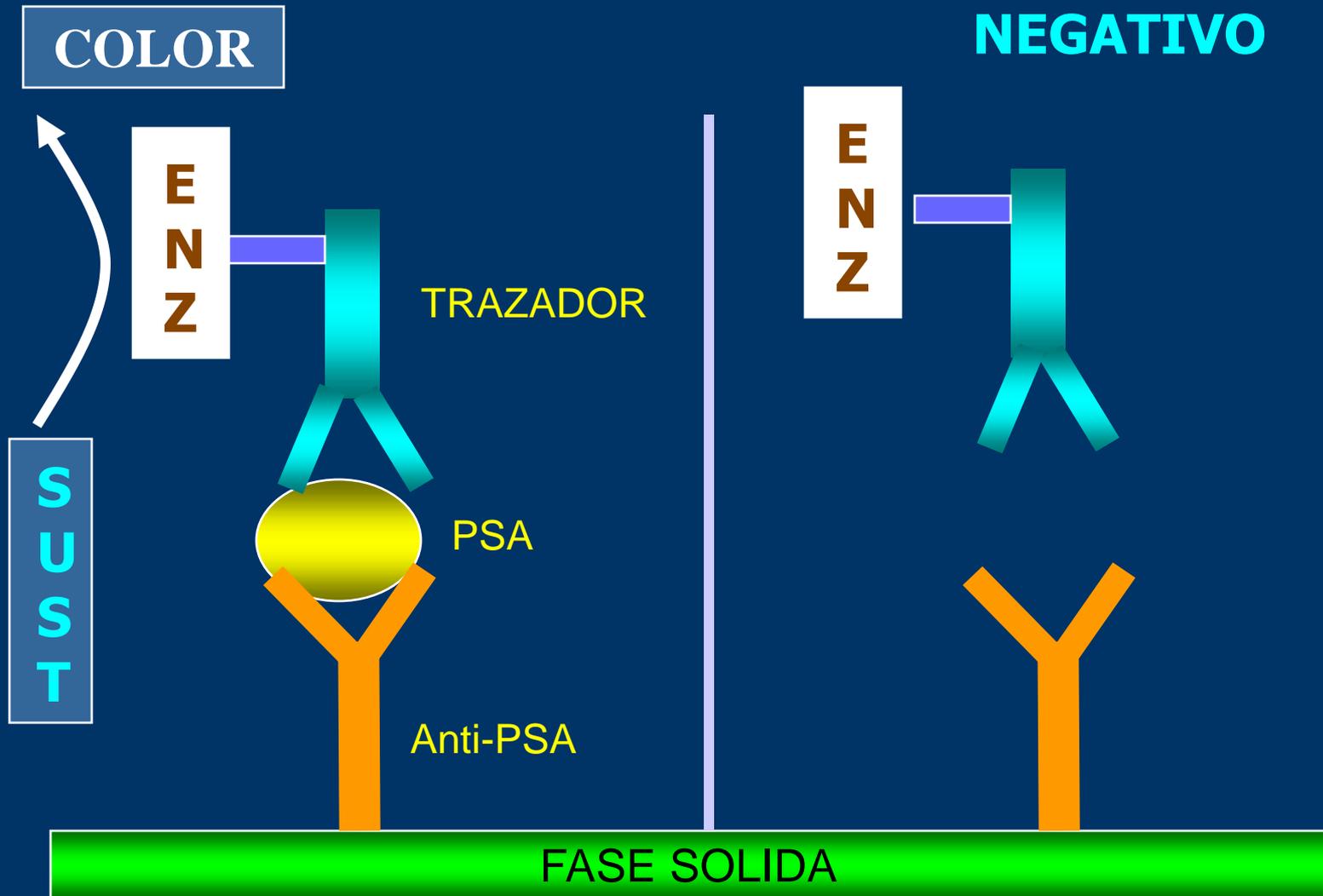
VN: <15  
ng/mL

# MARCADORES TUMORALES: CA-72.4

- Es un marcador de carcinoma gastrointestinal y de ovario.
- Util en el **seguimiento** de pacientes con Ca. gástrico y mucinoso de ovario **asociado** con CA-125.
- Aumentos en situaciones benignas: Cirrosis, Pancreatitis, Enfermedad benigna de mama, pulmón, gastrointestinal.

VN: <6,0 U/mL

# MARCADORES TUMORALES:





# MARCADORES TUMORALES

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