

INMUNOLOGIA DEL CANCER

Antígenos tumorales

Dr. José Angel Cova

IDIC - ULA

PORQUE?:

- Ca. como segunda causa de muerte en algunos países.
- Una de cada tres personas desarrollara ca.
- Una de cinco personas con ca. tendrá mal pronóstico.
- Desde una perspectiva inmunologica:



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.

INICIACION

.....

PROMOCION

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:

Type/name

Nature of gene product

Category I: Genes that induce cellular proliferation

Growth factors

sis

A form of platelet-derived growth factor (PDGF)

Growth-factor receptors

fms

Receptor for colony-stimulating factor 1 (CSF-1)

erbB

Receptor for epidermal growth factor (EGF)

neu

Protein (HER2) related to EGF receptor

erbA

Receptor for thyroid hormone

Signal transducers

src

Tyrosine kinase

abl

Tyrosine kinase

Ha-*ras*

GTP-binding protein with GTPase activity

N-*ras*

GTP-binding protein with GTPase activity

K-*ras*

GTP-binding protein with GTPase activity

Transcription factors

jun

Component of transcription factor AP1

fos

Component of transcription factor AP1

myc

DNA-binding protein

Category II: Tumor-suppressor genes, inhibitors of cellular proliferation*

Rb

Suppressor of retinoblastoma

p53

Nuclear phosphoprotein that inhibits formation of
lung cancer and colon cancers

DCC

Suppressor of colon carcinoma

APC

Suppressor of adenomatous polyposis

NF1

Suppressor of neurofibromatosis

WT1

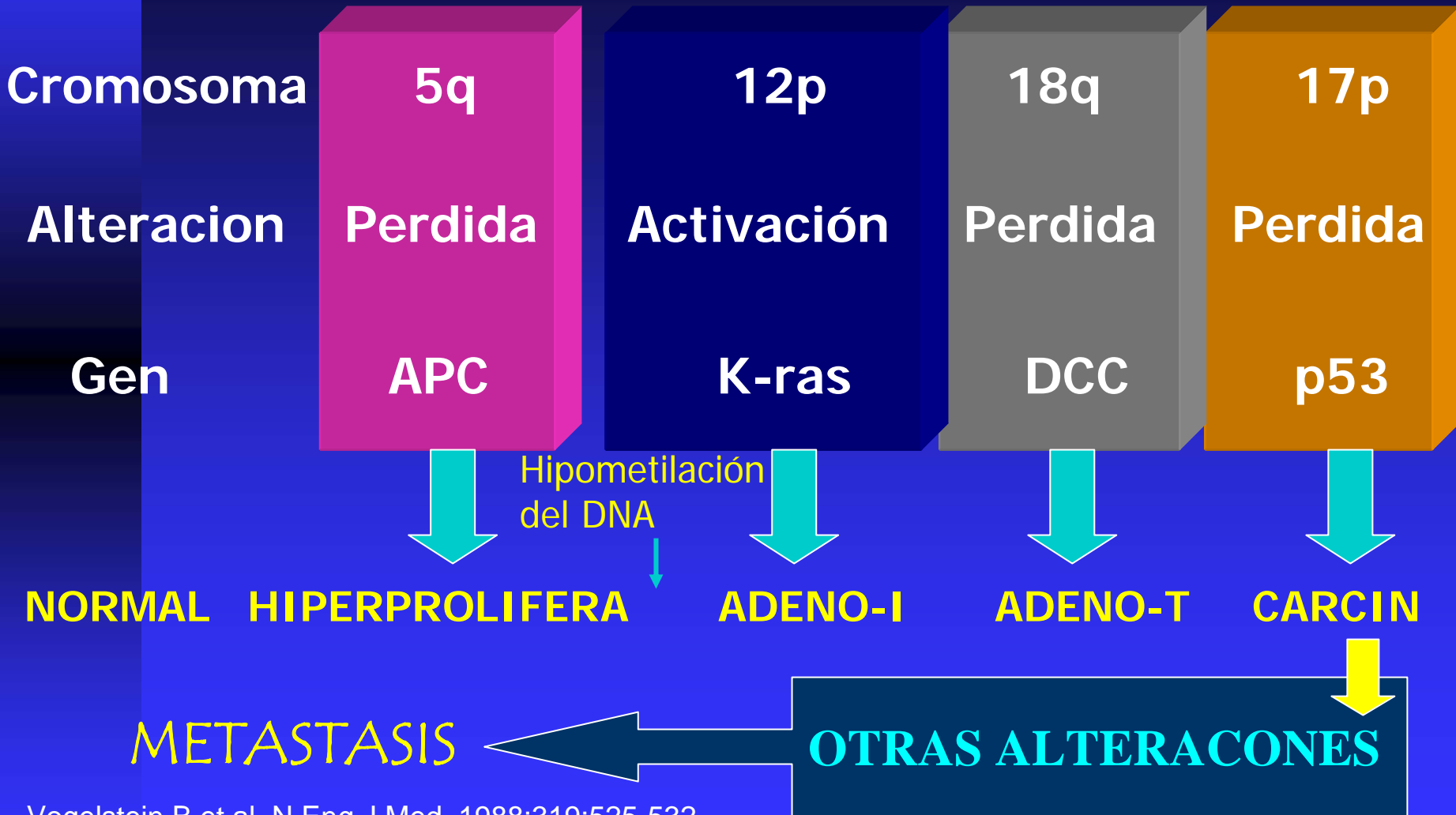
Suppressor of Wilm's tumor

Category III: Genes that regulate programmed cell death

bcl-2

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

R.I A TUMORES:

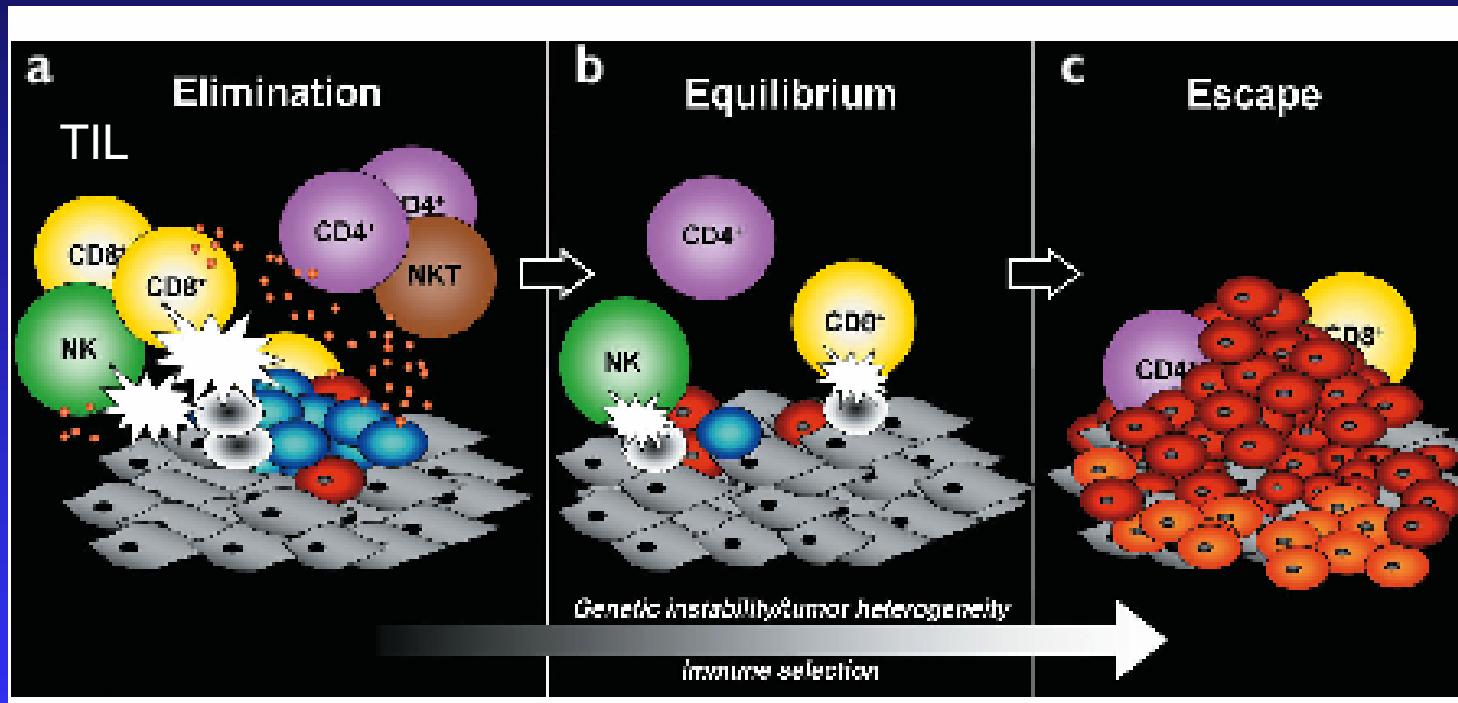
Participación de:

- **CELULAS NK Y MACROFAGOS.**



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

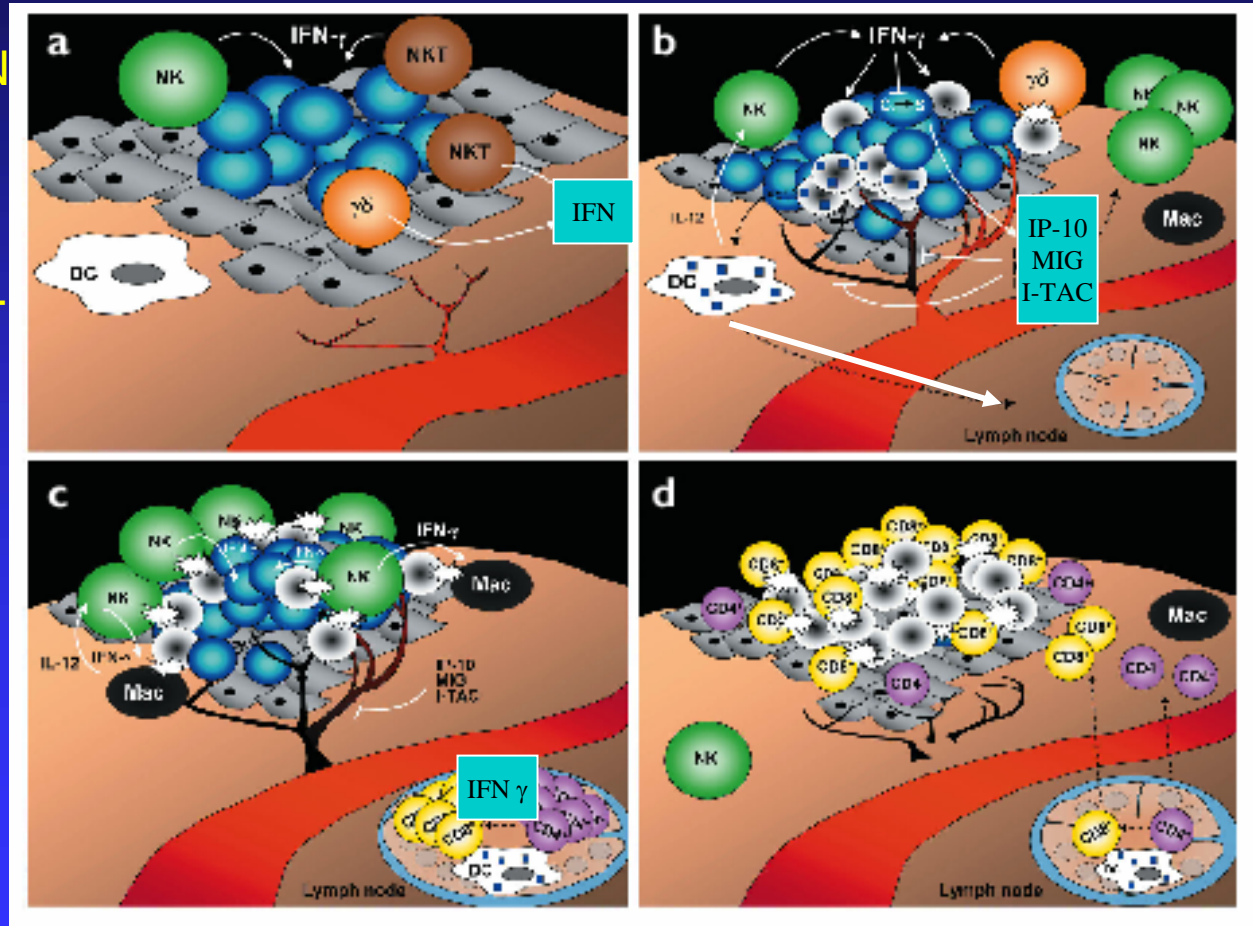
R.I A TUMORES:



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



EVASION R.I POR TUMORES:

- Modulación de la expresión de antígenos tumorales.
- Reducción en la expresión de MHC-I
- Perdida de señales coestimuladoras.
- Expresión de moléculas inhibitorias, caso HLA-G.

ANTIGENOS TUMORALES: Utilidad clínica

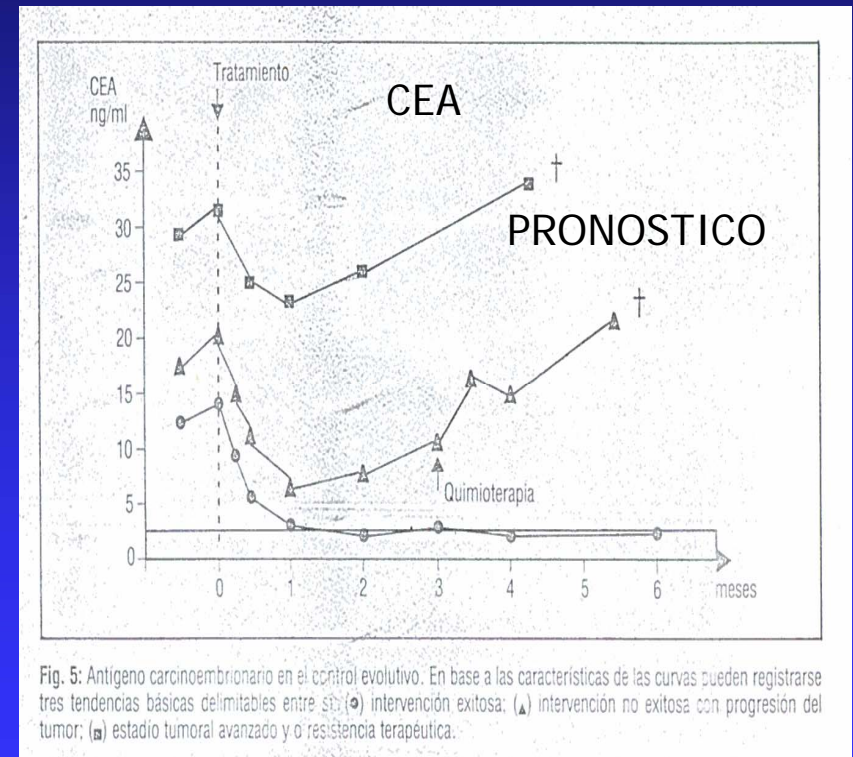
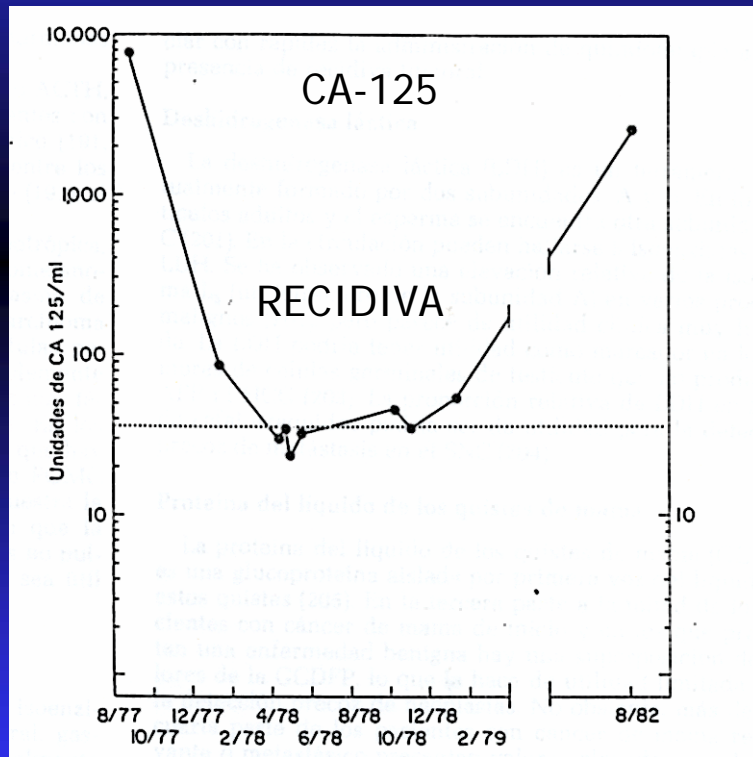


Fig. 5: Antígeno carcinoembrionario en el control evolutivo. En base a las características de las curvas pueden registrarse tres tendencias básicas delimitables entre sí: (●) intervención exitosa; (▲) intervención no exitosa con progresión del tumor; (■) estadio tumoral avanzado y/o resistencia terapéutica.

MARCADORES TUMORALES: CEA

- ☺ Superfamilia de las Ig´s. (200 kDa).
- ☺ Neoplasias:
 - ☺ Ca. De Colon.
 - ☺ Ca. Gástrico.
 - ☺ Ca. De mama (Resp. Terap).
- ☺ Otros:
 - ☺ Lesiones Pre-malignas.

MARCADORES TUMORALES:

PSA:

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

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

MARCADORES TUMORALES: Ca 125

Util para el Dx. de Ca epitelial de ovario

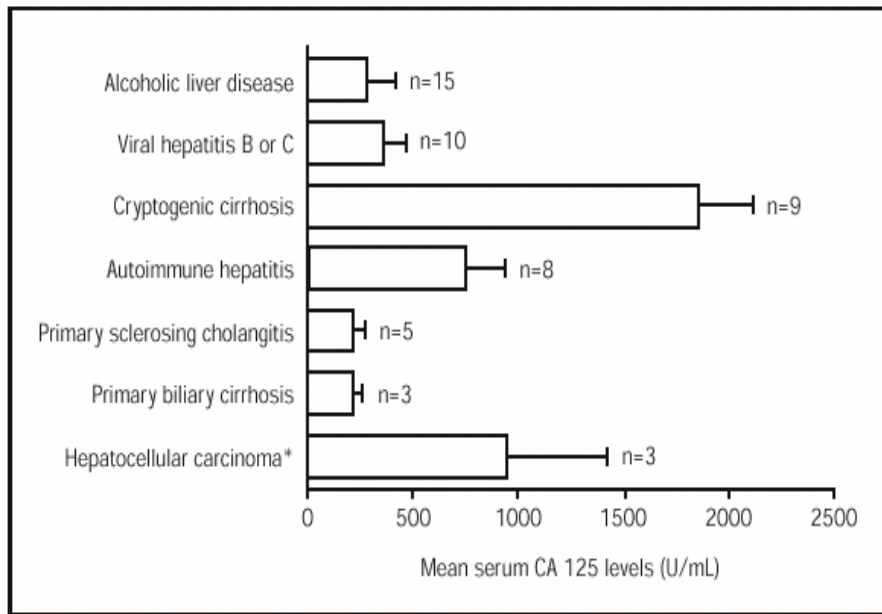


Figure 2. Comparison among cancer antigen (CA) 125 levels based on etiology of cirrhosis. Note, reference value for CA 125 is less than 35 U/mL. Asterisk = secondary to hepatitis B or C. Error bars indicate SD.

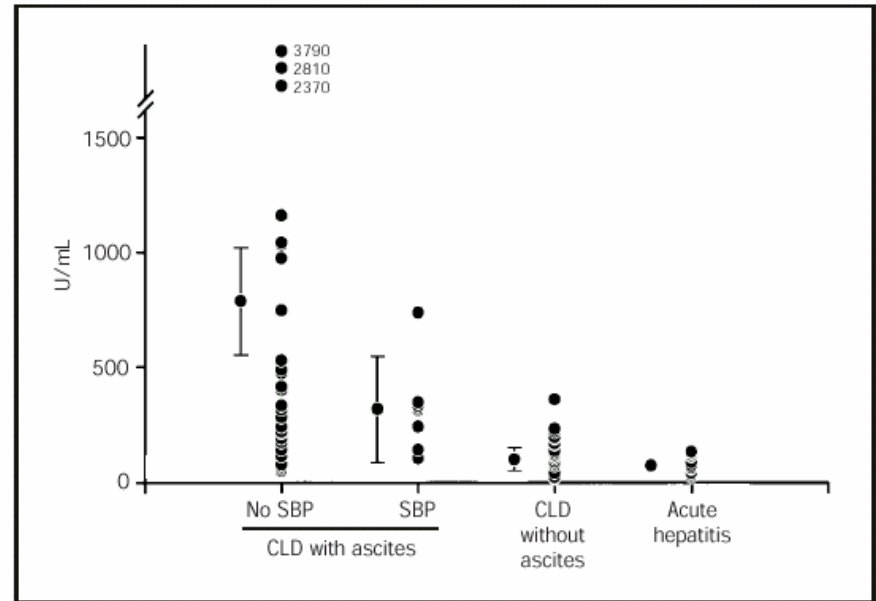


Figure 1. A scattergram of cancer antigen (CA) 125 levels in patients with acute hepatitis, chronic liver disease (CLD) and ascites with or without spontaneous bacterial peritonitis (SBP), and CLD without ascites. Note, in all these conditions, the mean CA 125 level is higher than the reference value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

MARCADORES TUMORALES: β -HCG

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

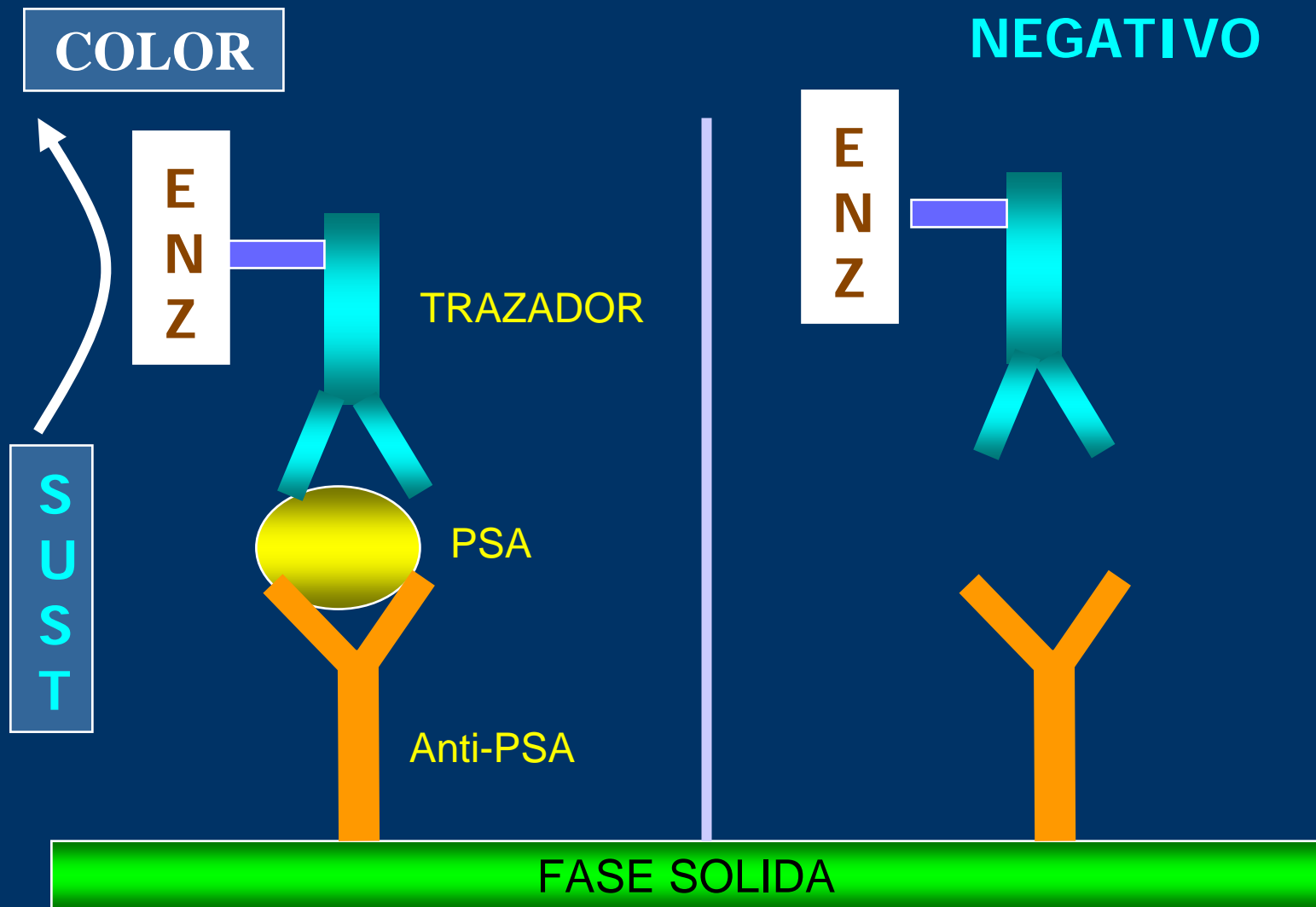
MARCADORES TUMORALES: Ca 15-3

- ☺ 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.

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:



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