

INMUNOLOGIA DEL CANCER

Antígenos tumorales

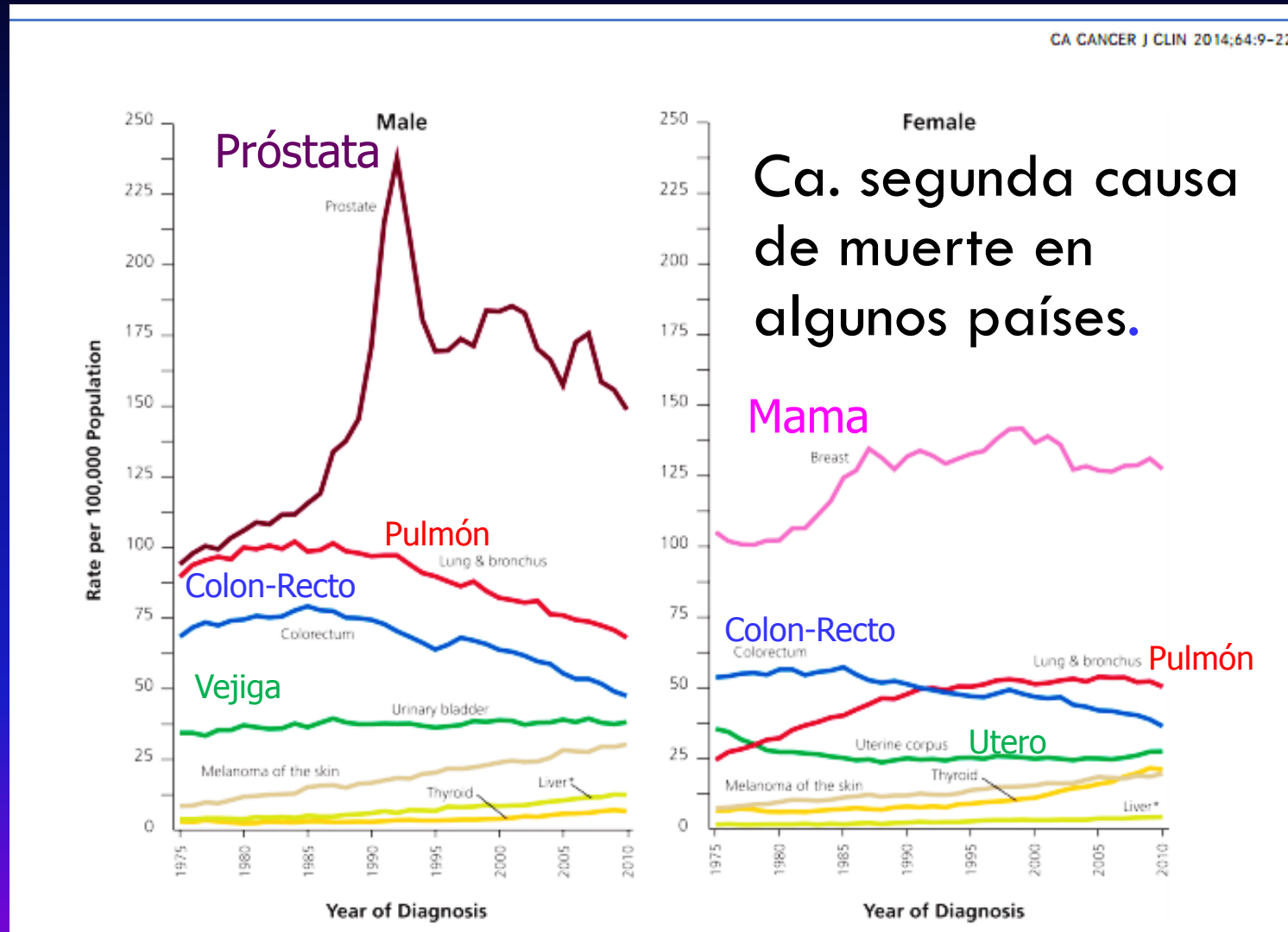
José Angel Cova

IDIC - ULA

La vela, Coro, 2009

Incidencia de Cancer, USA, 1975-2010

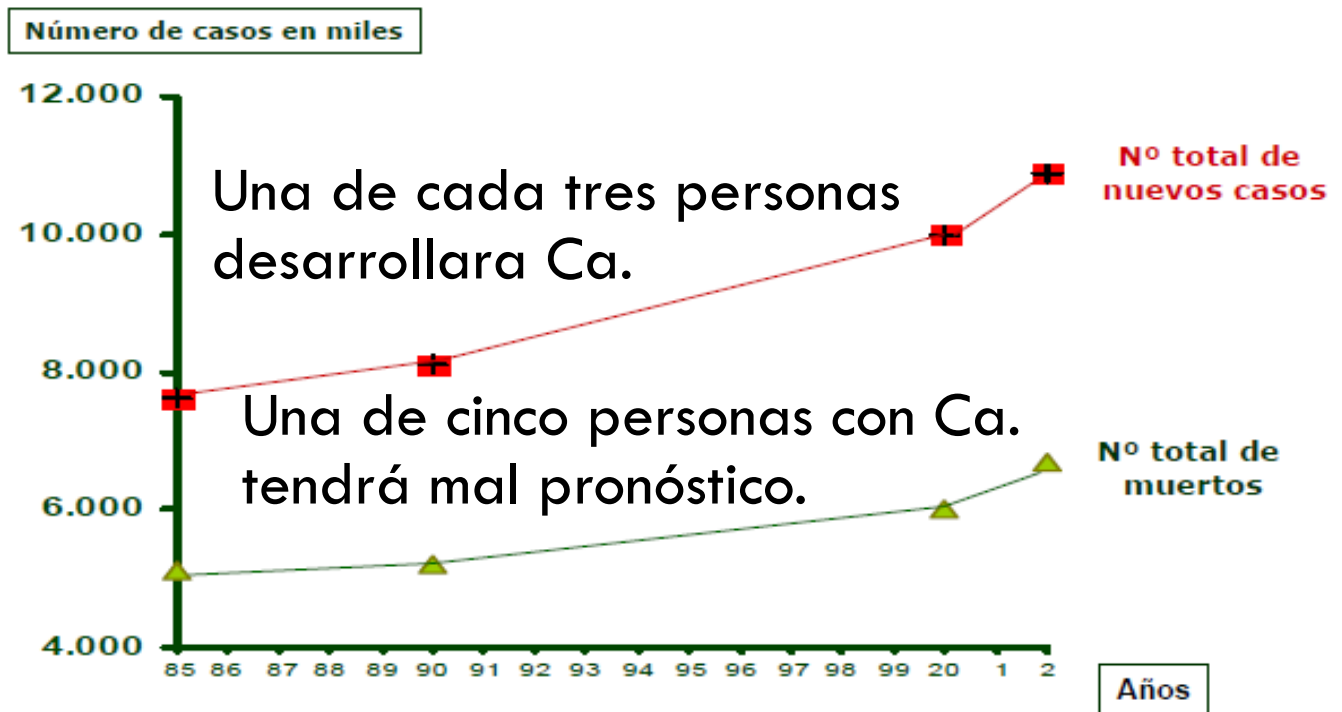
Porque
conocer
el
Cáncer



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.

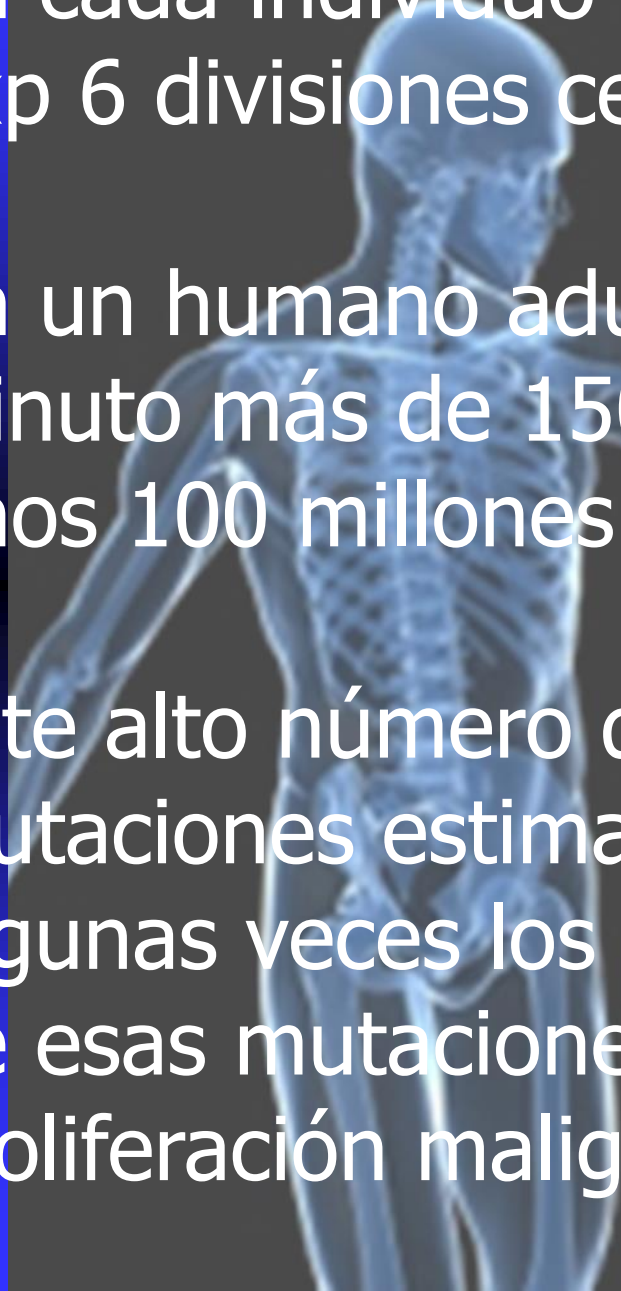


Fuentes: Parkin y cols (Int J Cancer 1993). Pisani y cols (Int J Cancer 1993)
Parkin y cols (Int J Cancer 1999). Pisani y cols (Int J Cancer 1999)
Parkin (Lancet Oncol 2001 y CA Cancer J Clin 2005)
Elaboración: FCAECC

En cada individuo tienen lugar más de 10×10^6 divisiones celulares en 24 horas.

En un humano adulto se producen cada minuto más de 150 millones de eritrocitos y unos 100 millones de linfocitos.

Este alto número de mitosis producen mutaciones estimadas en 1 millón al día. Algunas veces los mecanismos correctores de esas mutaciones fallan y se produce una proliferación maligna de células



Visión inmunológica del cancer

Ca. →

Célula propia alterada



FRACASO

**Mecanismos
Reguladores del
Crecimiento**



El Cancer es basicamente un trastorno del genoma

340 genes aprox. están relacionados con el desarrollo de determinado tipo de **CANCER**

100 son oncogenes

30 son genes supresores de tumores

20% de los tumores malignos están asociados a procesos infecciosos

Virus Epstein Barr

HTLV-I

Virus
Hepatitis B

CANCER

Helicobacter
pylori

Virus
Hepatitis C

HHV 8

Algunos procesos **inflamatorios crónicos** pueden inducir el desarrollo de ciertos tumores

Colitis Ulcerativa
Enfermedad de Crohn
Esofagitis por reflujo

Gastritis crónica
infecciosa

Hepatitis crónica
Pancreatitis crónica
Linfoma de Burkitt

Genes y Cáncer: ONCOGENES

- Ciertos virus portan oncogenes (*v-onc*) capaces de inducir transformación.
- Oncogenes celulares están activos en la vida embrionaria y el crecimiento, luego se inactivan (*c-onc*).
- Los *onc* por lo general codifican proteínas que regulan el crecimiento celular.

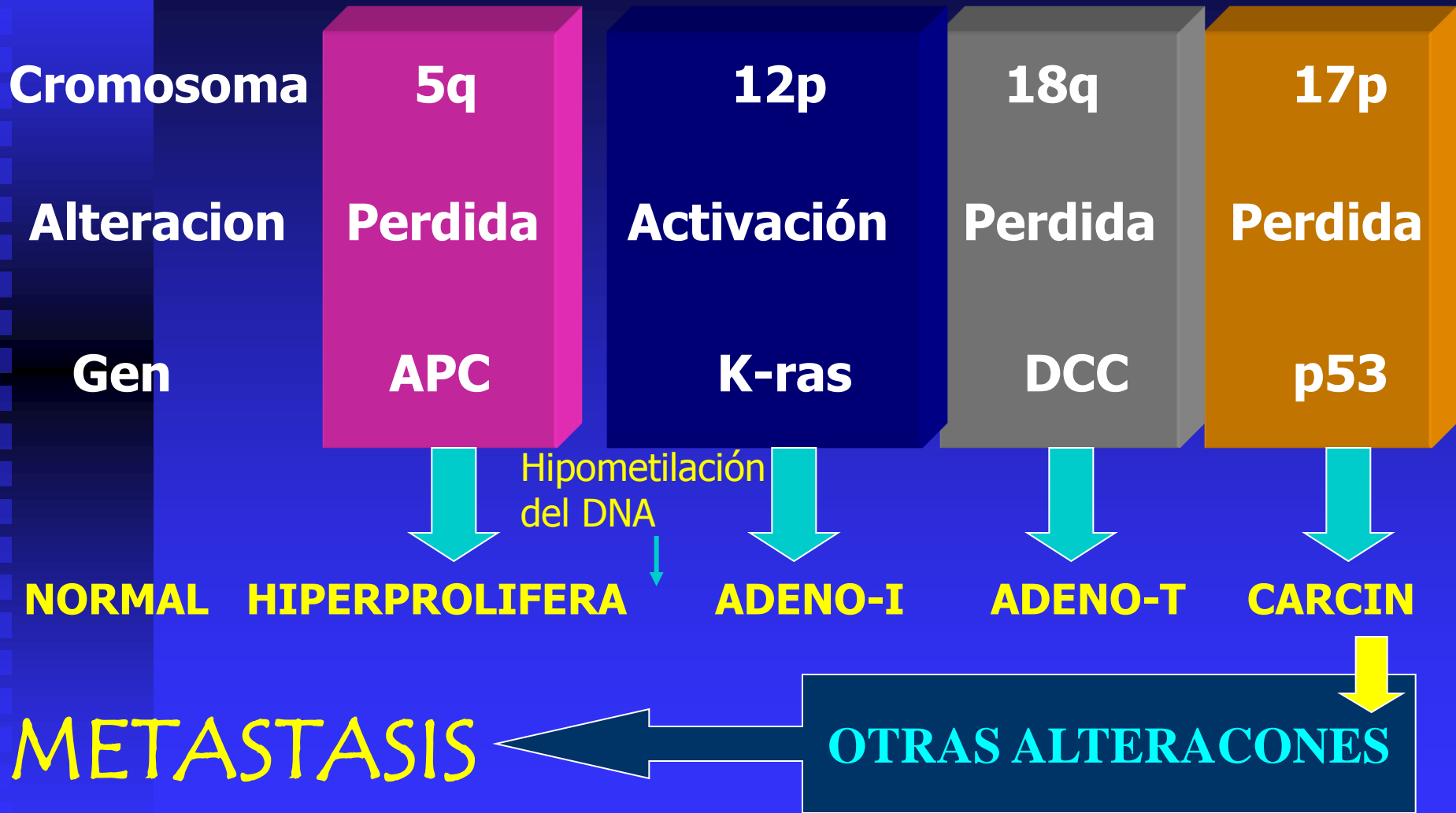
GENES ASOCIADOS AL CA.:

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.*

TRANSFORMACION MALIGNA:



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

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

ANTIGENOS TUMORALES

Las células malignas expresan en su membrana una serie de moléculas antigénicas que, al ser vistas como extrañas por el sistema inmune, dan origen a reacciones inmunes contra ellas.

ANTIGENOS TUMORALES:

- **Antígenos específicos de tumores:** Propios de la célula tumoral. No en células normales (Mutación). MART-1, Melan A, gp100, MAGE-1
- **Antígenos asociados a tumores:** No son únicos de tumores. Presentes durante el desarrollo fetal (Reactivación).

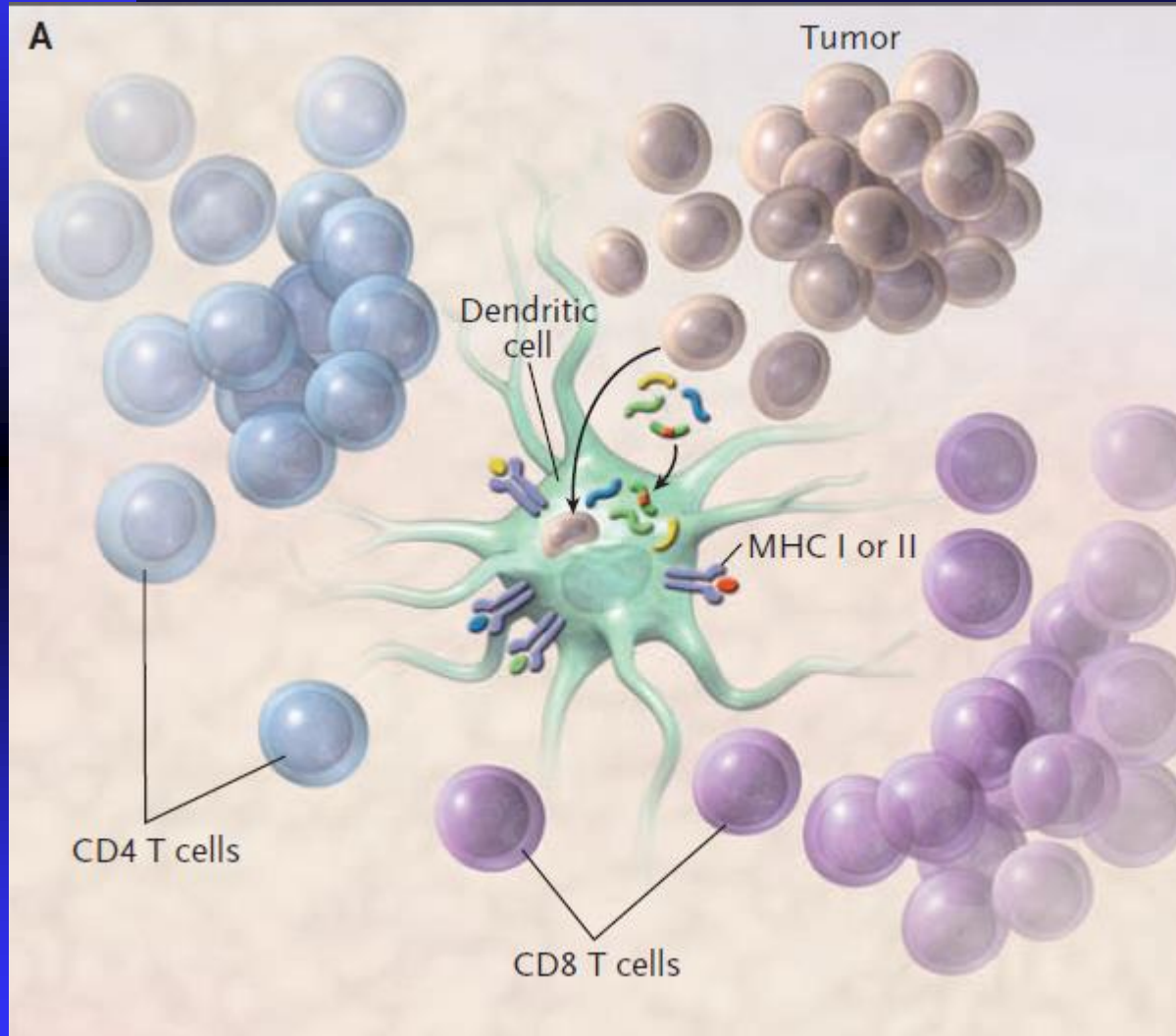
ANTIGENOS ESPECIFICOS DE TUMORES:

- 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

Respuesta inmune a tumores



Las CD capturan proteínas y péptidos tumorales, células cancerígenas muertas, las procesan y presentan a linfocitos T para generar células T CD4+ y LTC tumor-específicos

R.I A TUMORES:

I
N
N
A
T
A

Participación de: Leucocitos infiltrantes de tumores

CELULAS NK Y MACROFAGOS.

ADCC

ROI, NO, TNF

ADAPTATIVA

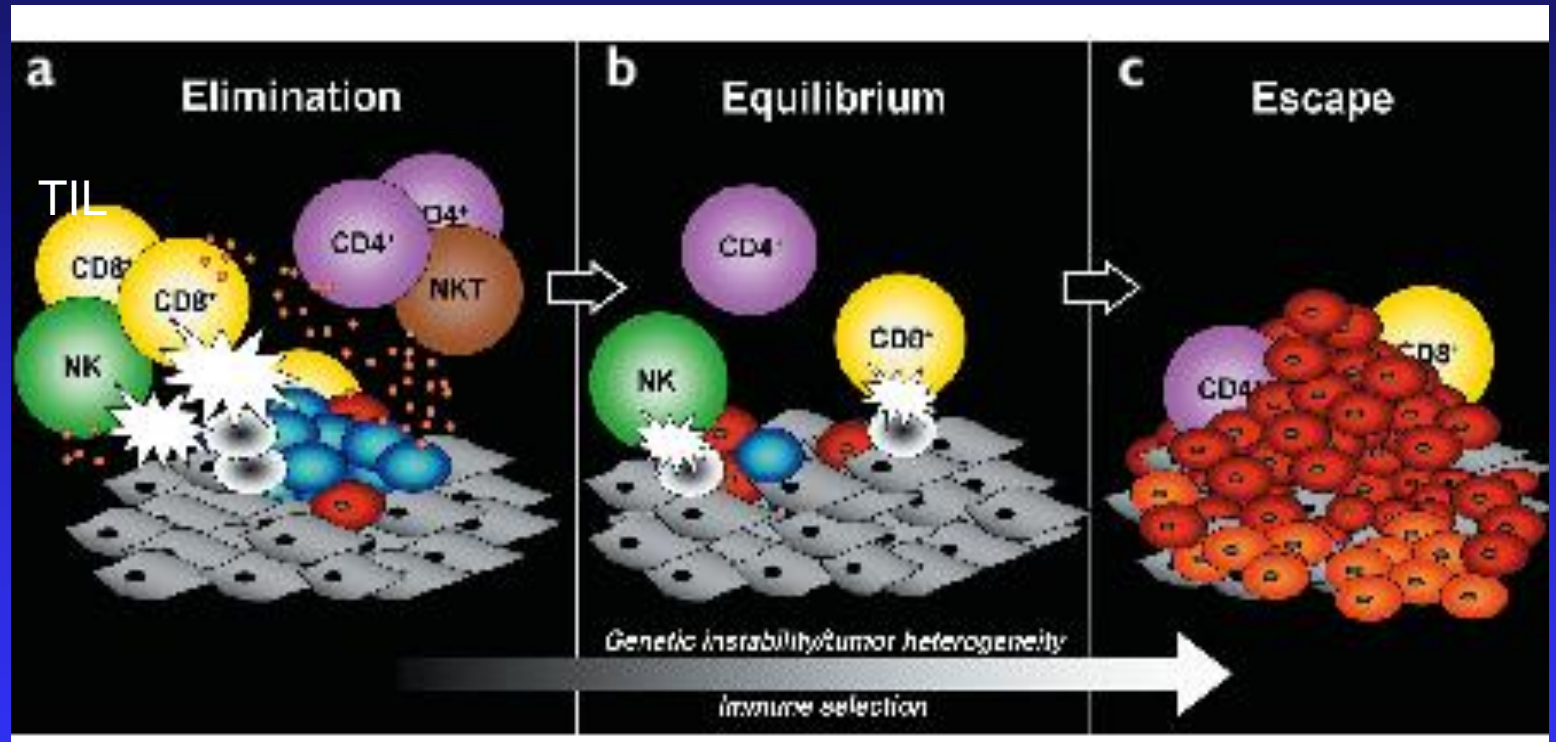
LTC tumor-específicos

Linfocitos B

Linfocitos T/CD4+

R.I A TUMORES: 3 Es

ELIMINACIÓN EQUILIBRIO ESCAPE



SELECCIÓN INMUNOLOGICA

Fuerzas inmunoestimuladoras e inmunosupresoras en el microambiente tumoral

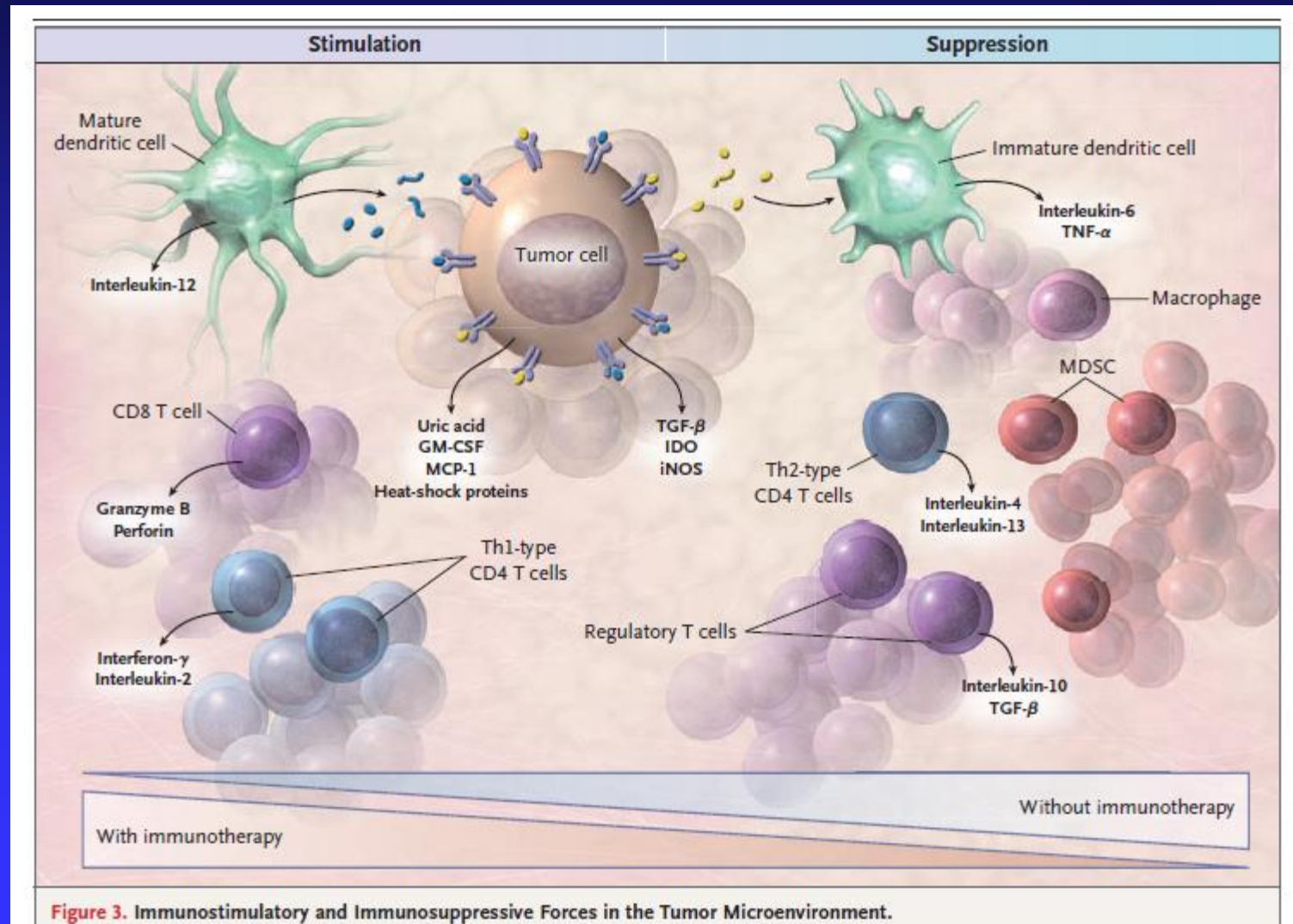
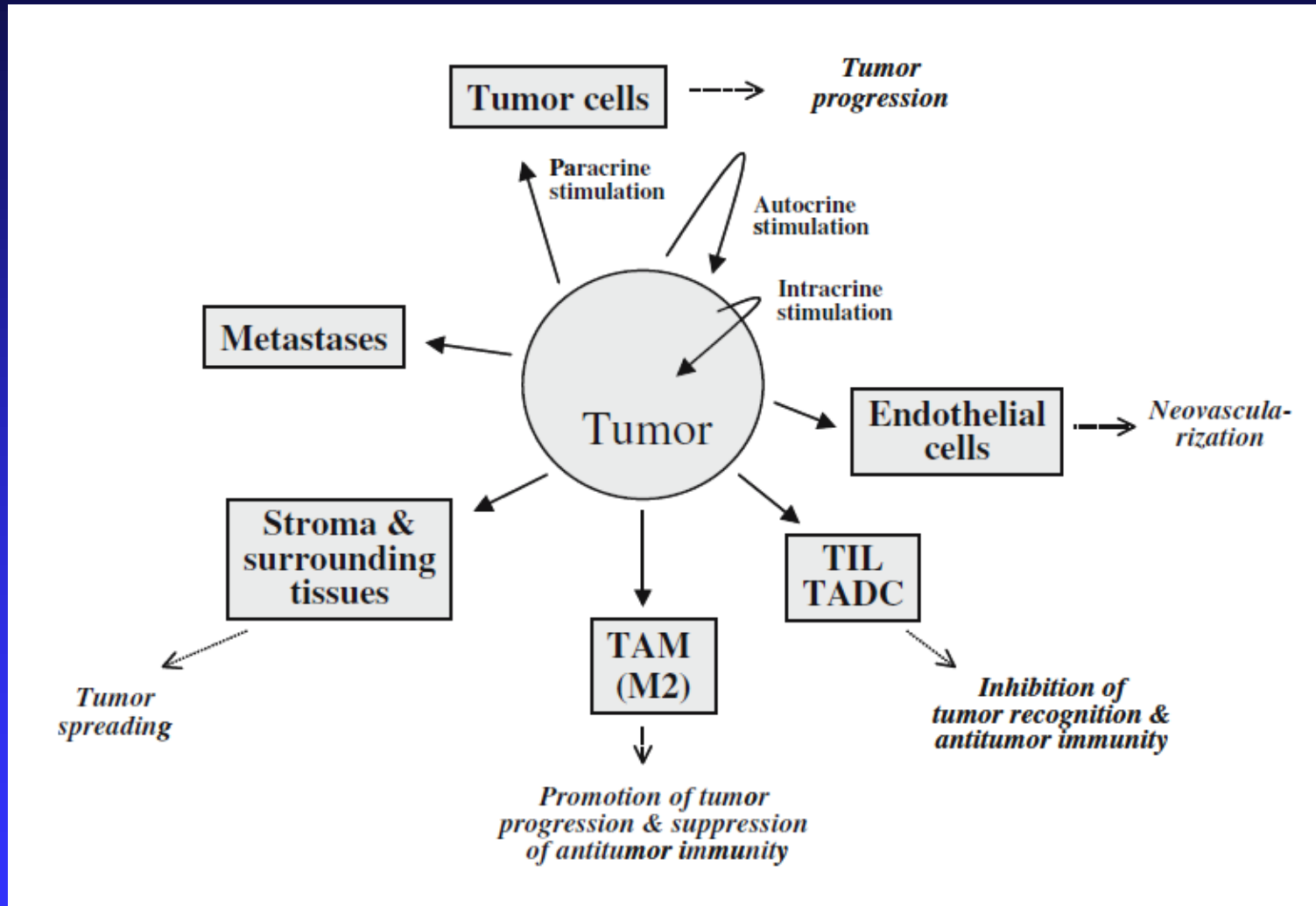
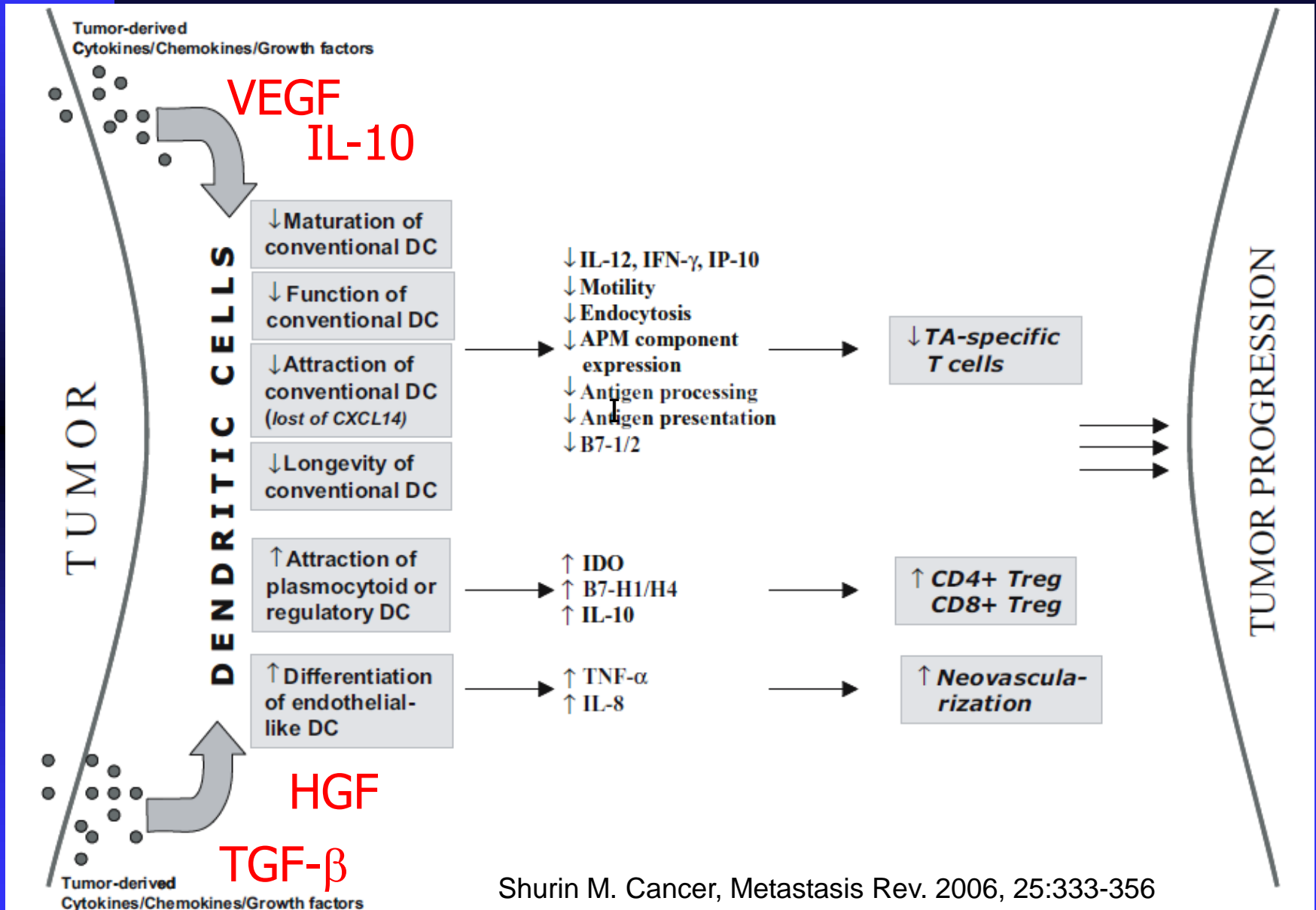


Figure 3. Immunostimulatory and Immunosuppressive Forces in the Tumor Microenvironment.

Inmunología de tumores: Las 3 Es



Defectos en la función de las células dendríticas



Mecanismos de escape inmunológico del tumor

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

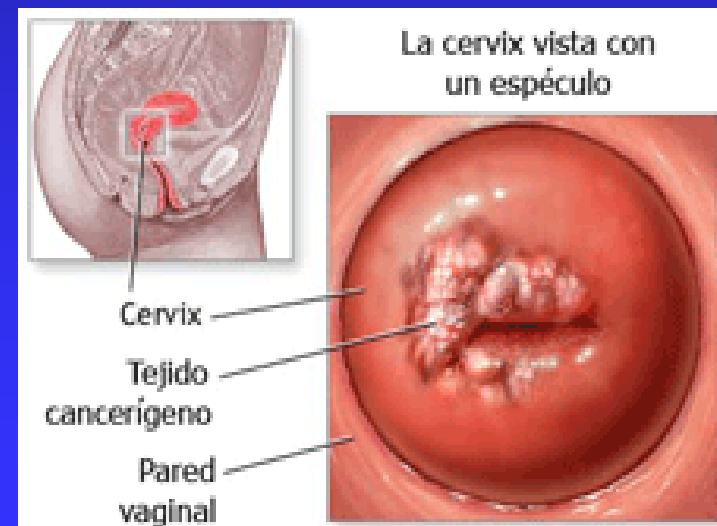
Mecanismos de escape inmunológico del tumor

- Pérdida de la inmunogenicidad y de la expresión de antígenos de tumorales.
- Deficiencias en el procesamiento y la presentación antigénica.
- Escape de la acción del sistema de complemento.
- Secreción de factores inhibidores de la actividad inmune normal.
- 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.

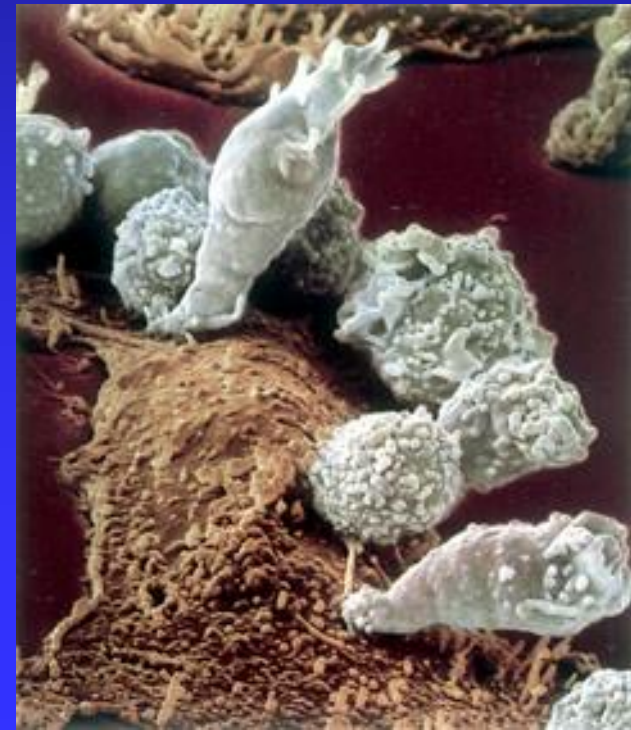


Deficiencias en el procesamiento y la presentación antigénica.

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 (con función inmunosupresora): **HLA-G**



Funciones tolerogénicas de la HLA-G

Tolerogenic functions of HLA-G

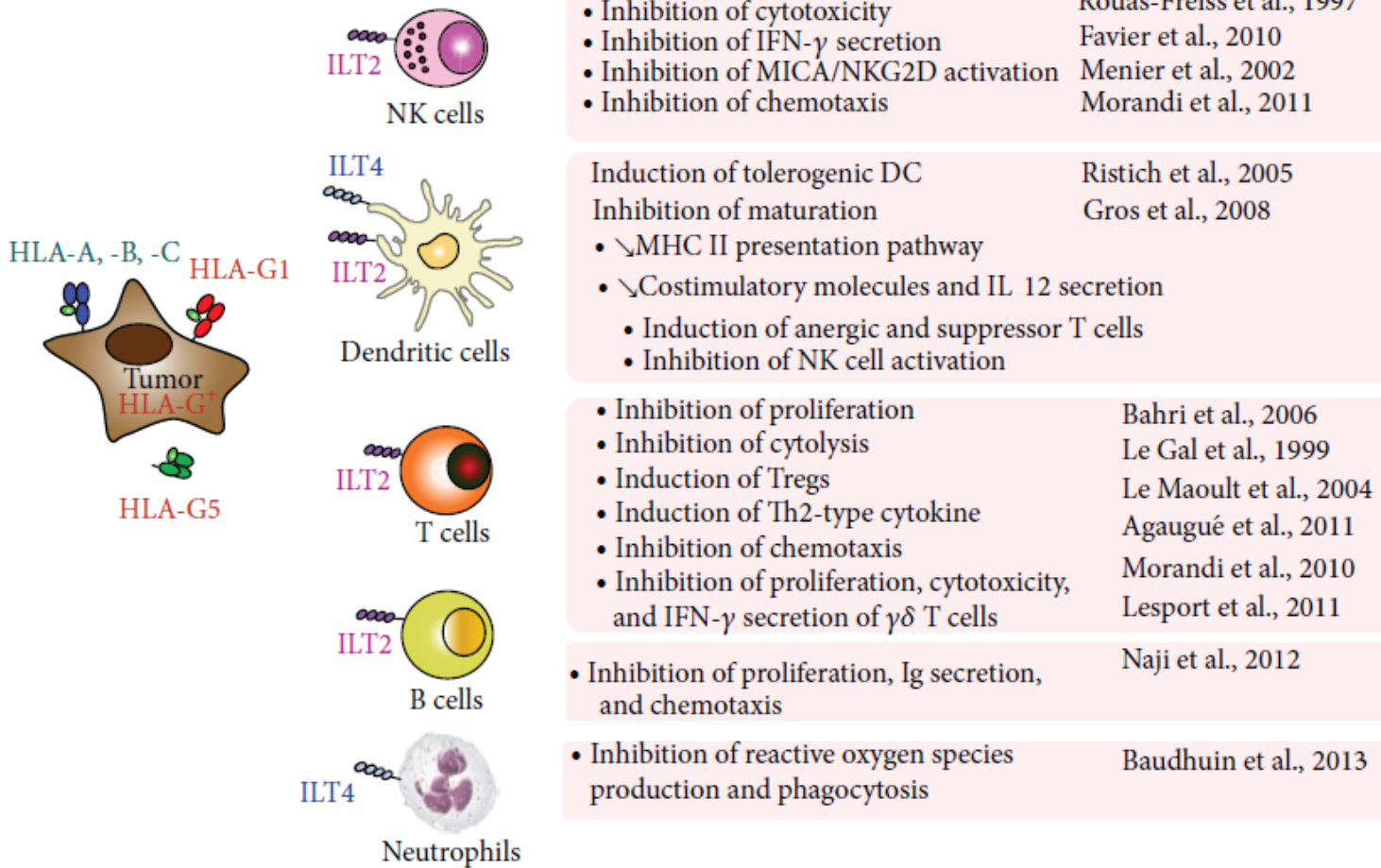


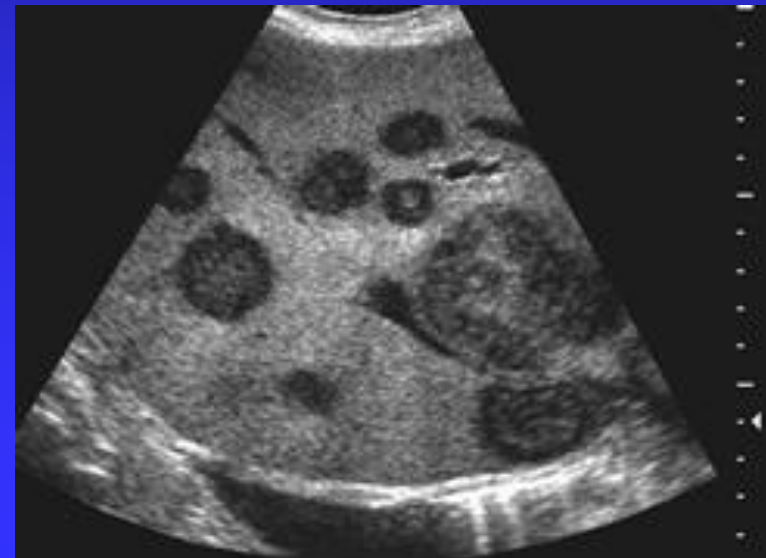
FIGURE 1: Tolerogenic functions of HLA-G.

Deficiencias en el procesamiento y la presentación antigénica.

3.- Pérdida de expresión de moléculas coestimuladoras (familia B7-1 /2)

4.- Defectos en la funcionalidad de las CD.

5.- Procesamiento antigénico defectuoso:
Defectos en TAP, LMP-2.



MULTIPLE LIVER MASSES

Secreción de factores inhibidores de la actividad inmune normal

- Proteínas parecidas a IL-10
- TGF- β
- GM-CSF

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 (**supresión**).
- ❑ Inhiben la producción de IL-2 por otras células T.

ANTIGENOS TUMORALES: Utilidad clínica

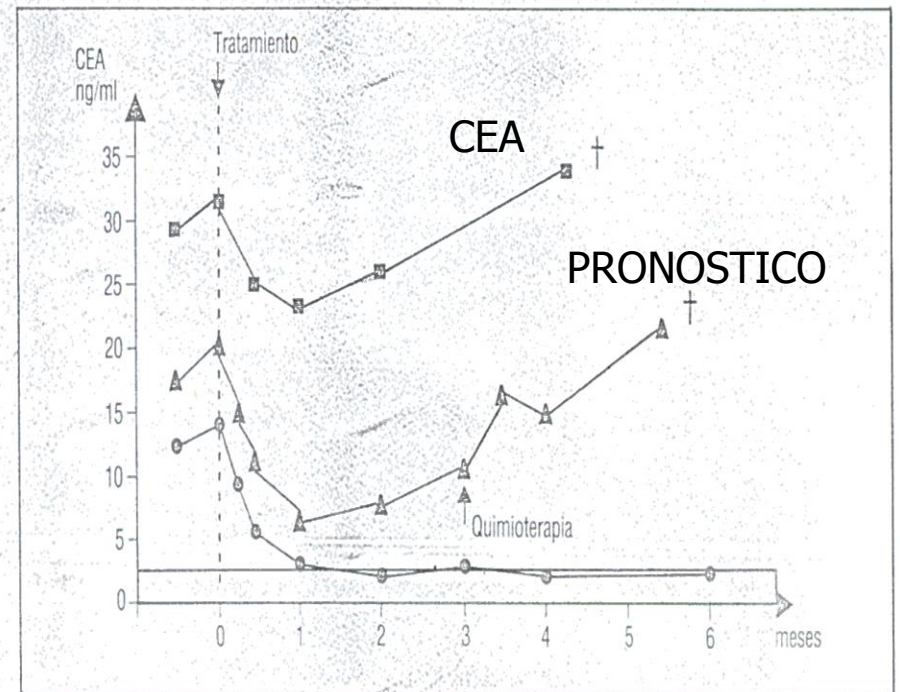
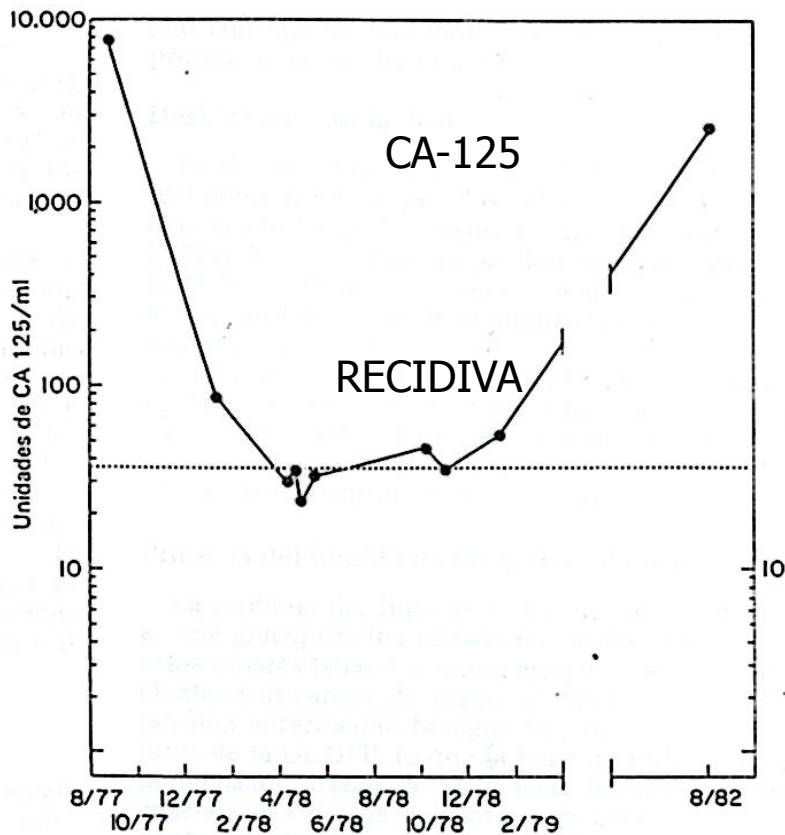


Fig. 5: Antígeno carcinoembrionario en el control evolutivo. En base a las características de las curvas pueden registrarse tres tendencias básicas delimitables entre sí: (●) intervención exitosa; (▲) intervención no exitosa con progresión del tumor; (■) estadio tumoral avanzado y/o resistencia terapéutica.

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: Ca 125

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

VN: <35 U/mL

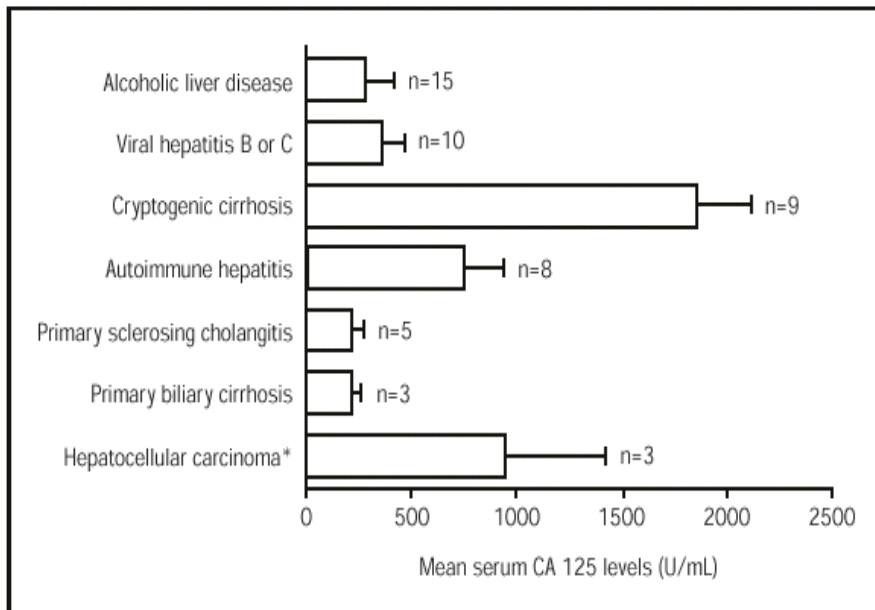


Figure 2. Comparison among cancer antigen (CA) 125 levels based on etiology of cirrhosis. Note, reference value for CA 125 is less than 35 U/mL. Asterisk = secondary to hepatitis B or C. Error bars indicate SD.

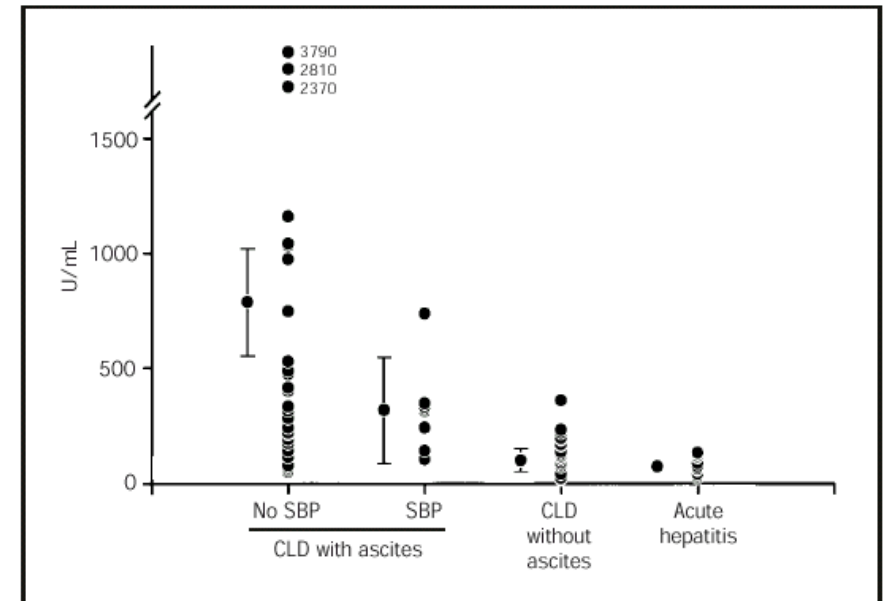


Figure 1. A scattergram of cancer antigen (CA) 125 levels in patients with acute hepatitis, chronic liver disease (CLD) and ascites with or without spontaneous bacterial peritonitis (SBP), and CLD without ascites. Note, in all these conditions, the mean CA 125 level is higher than the reference value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

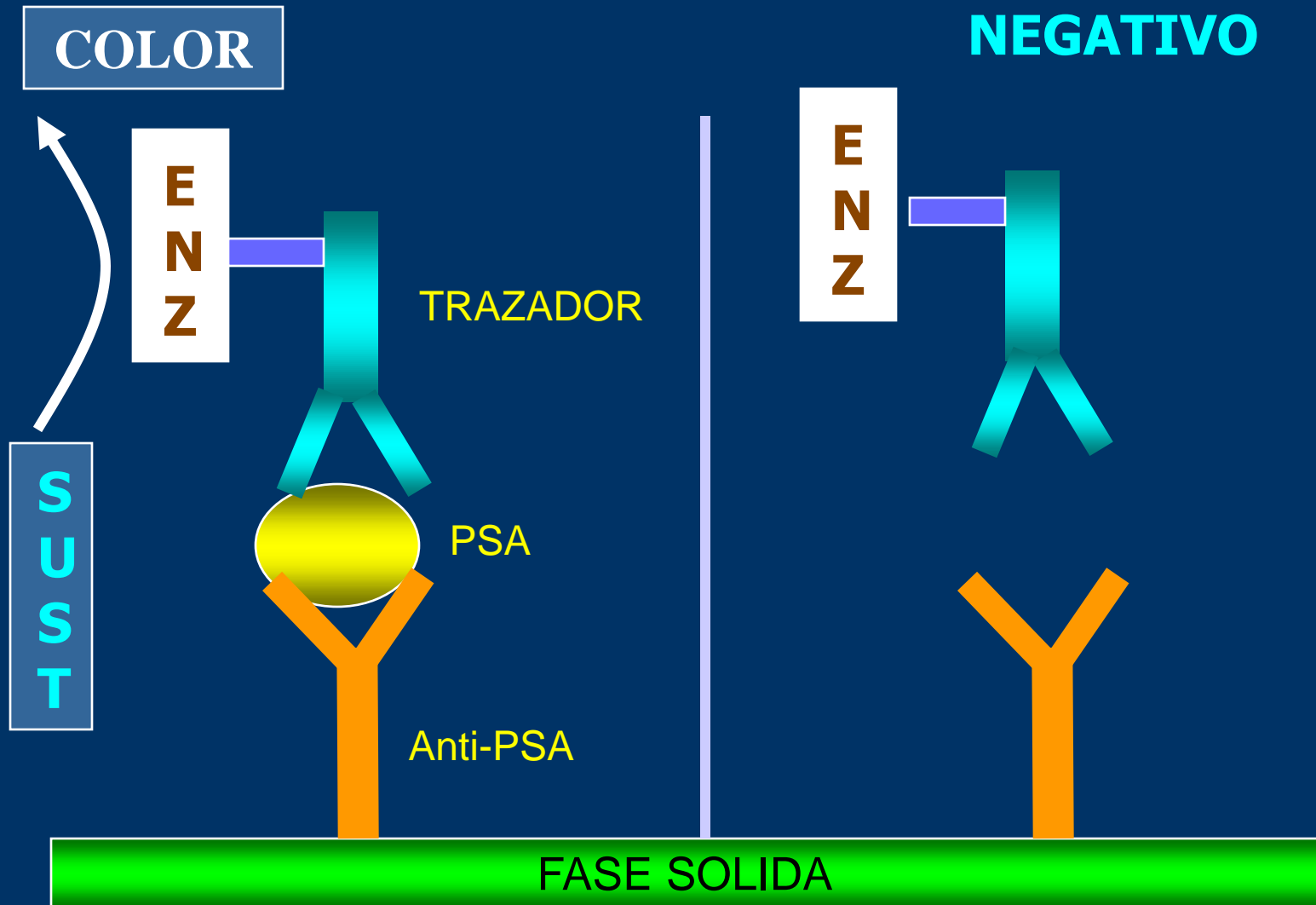
VN: <15 ng/mL

MARCADORES TUMORALES: 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.

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