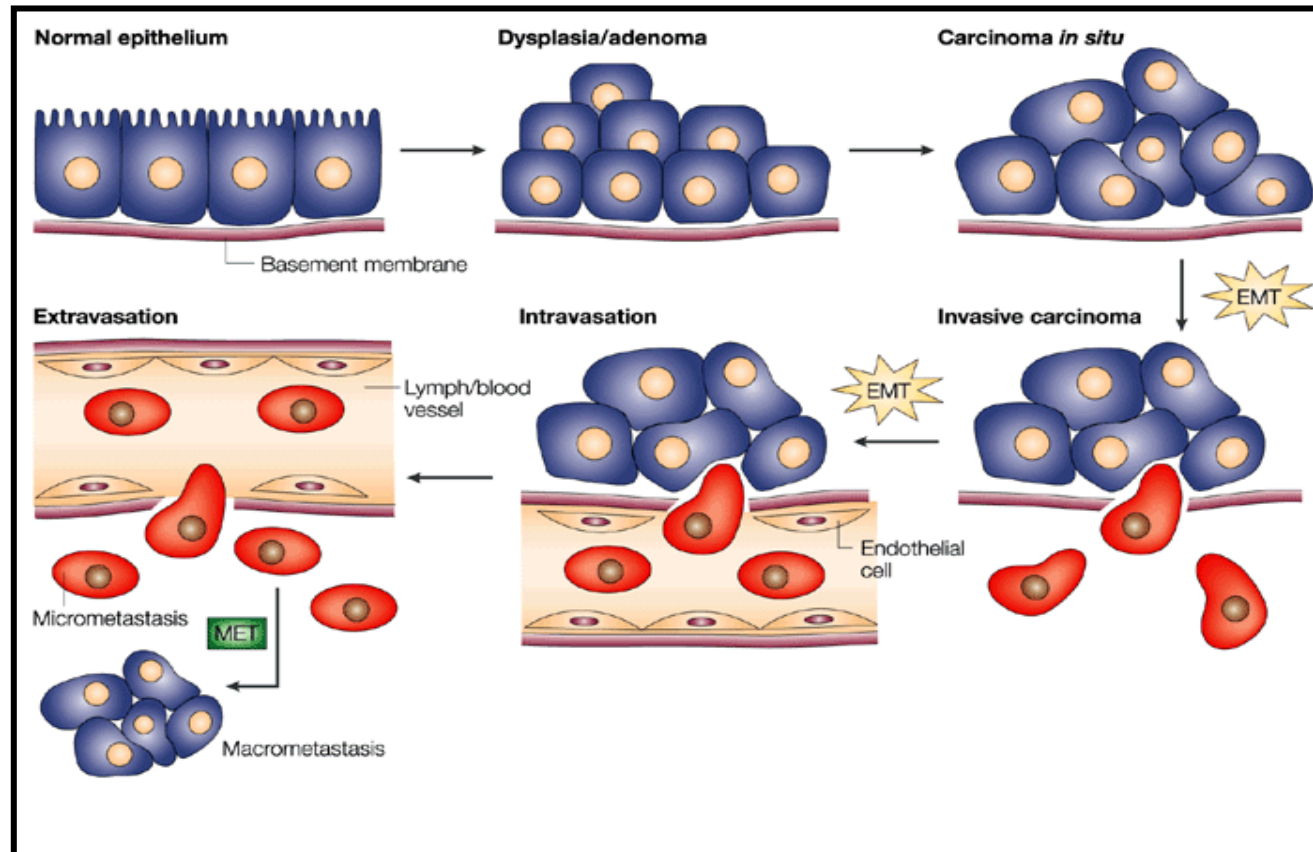


# INMUNOLOGIA TUMORAL

Inmunología Clínica  
2009

# Desarrollo tumoral



Cáncer es el resultado de un crecimiento descontrolado, acompañado de invasión de los tejidos circundantes y dispersión de las células a sitios distantes.

# ¿ Que papel juega el Sistema inmune?

- ✓ Mayor frecuencia de cancer en ancianos y neonatos
- ✓ Mayor incidencia de neoplasias en pacientes transplantados, con inmunodeficiencia primaria, SIDA, etc.
- ✓ Regresión espontanea.
- ✓ Regresión de MTTS después de remover el tumor primario.
- ✓ Regresión post-quimioterapia.

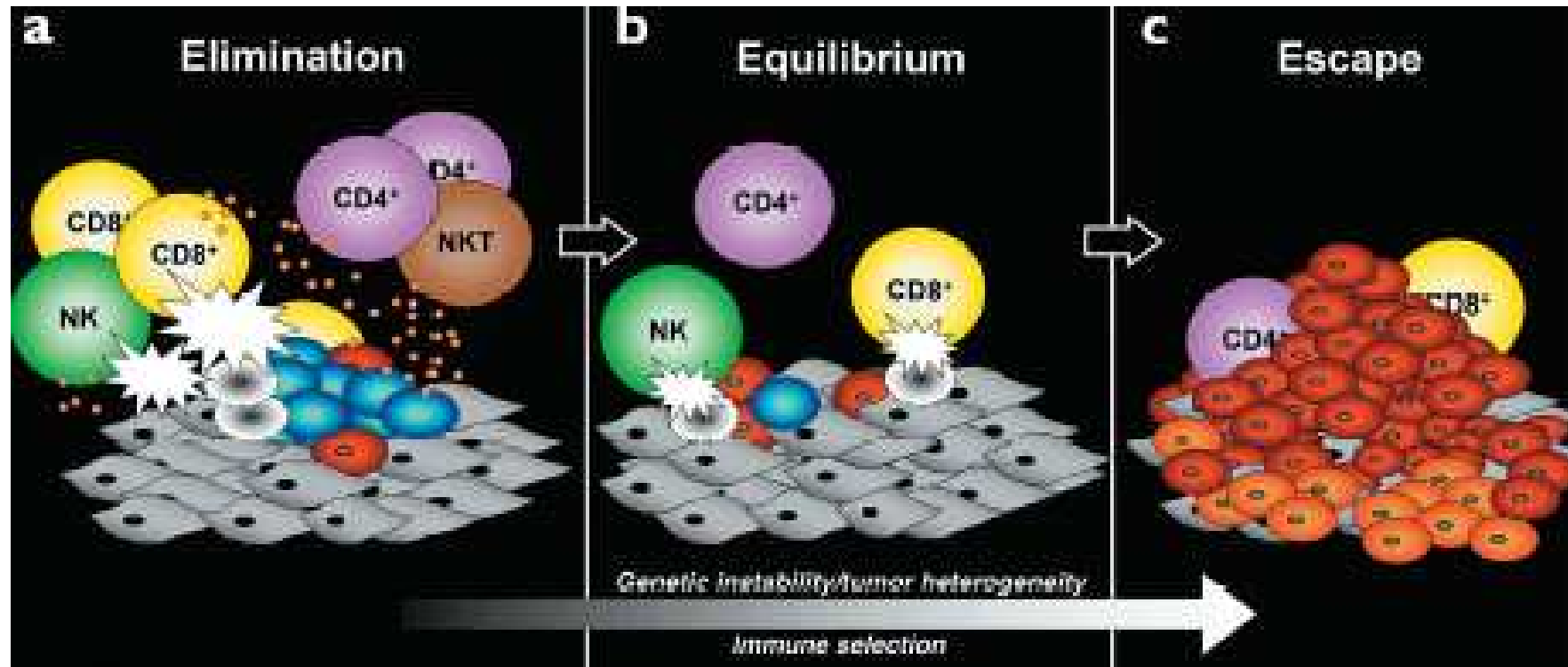
## Evidencias de la acción del sistema inmune en relación con el desarrollo de tumores

- ✓ Infiltración de tumores con linfocitos y macrófagos.
- ✓ Proliferación de linfocitos en ganglios linfáticos drenantes.

La existencia de una RI contra el tumor permitiría controlar el crecimiento tumoral.

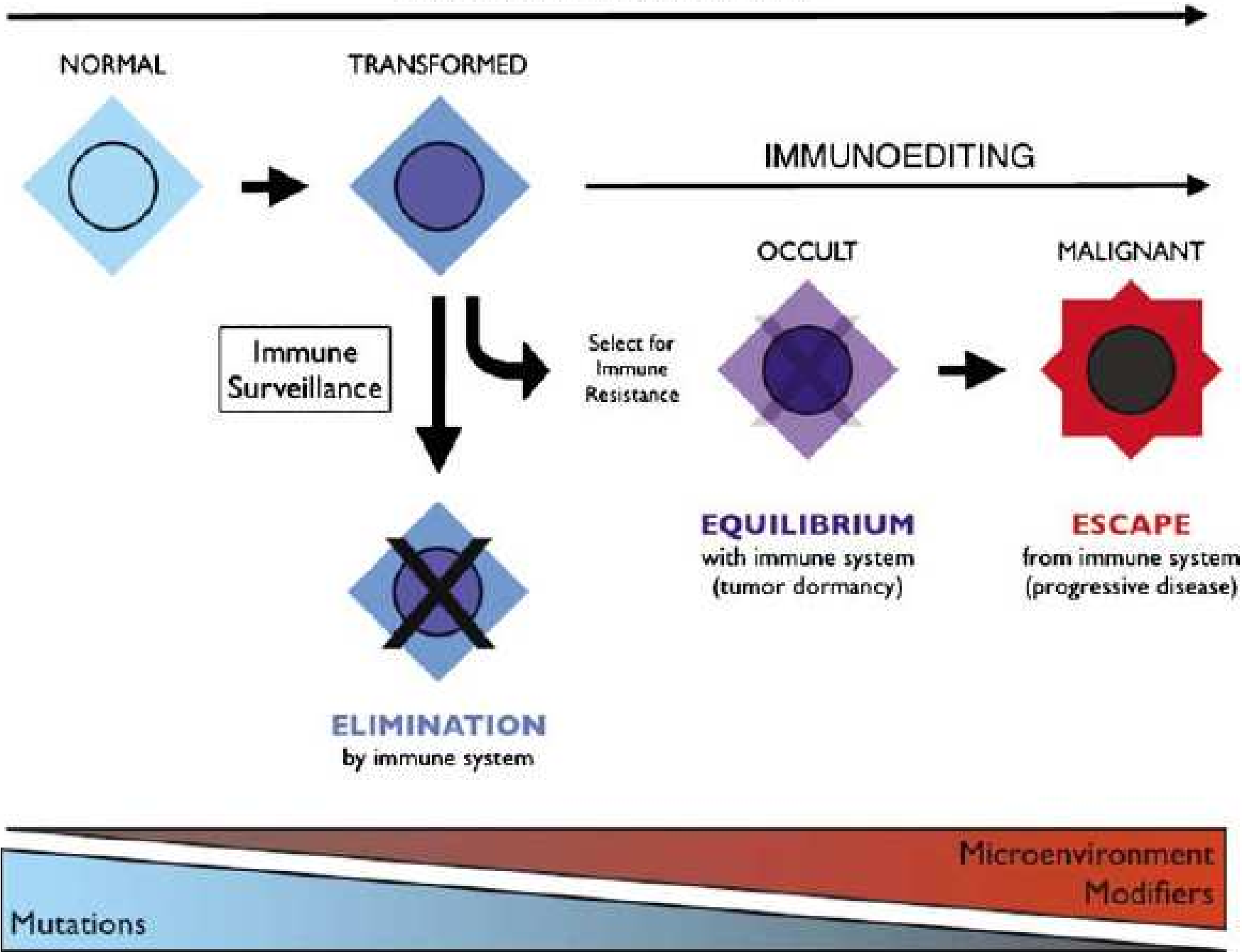
**Inmunovigilancia**

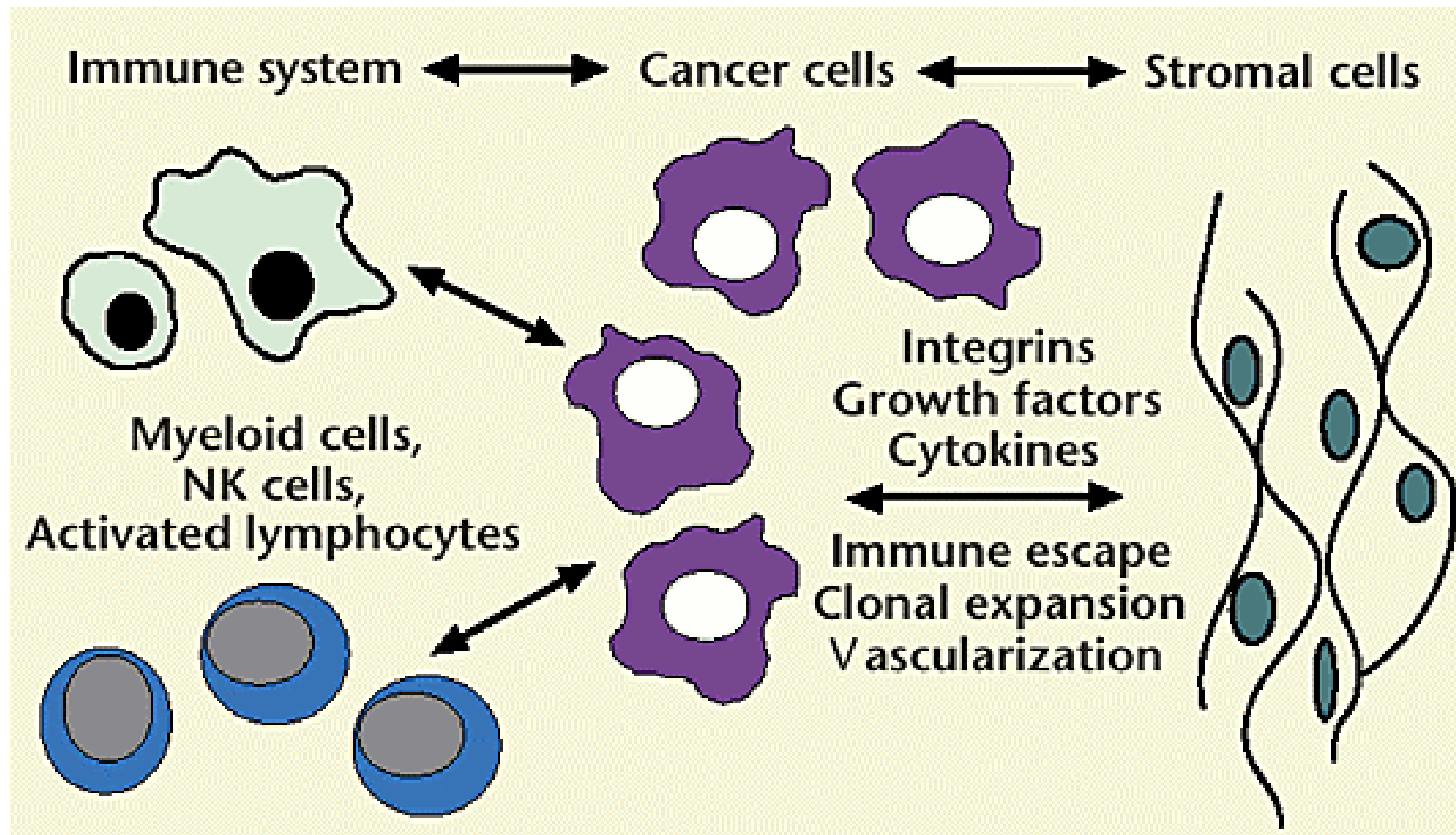
# Las "tres E" de la inmunoección



*Nature Immunol 2002;  
3:991.*

# ONCOGENIC EVOLUTION





Nature Med.1999,874-875

Antígenos Tumorales

Respuesta Inmunológica

Mecanismo de Evasión tumoral

Inmunoterapia

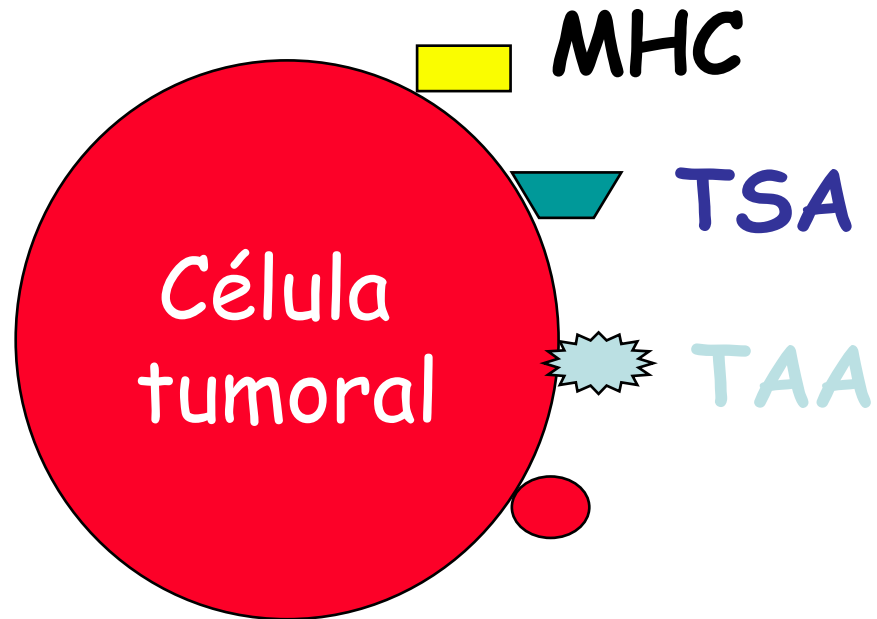


**Fase**

**Inmunovigilancia**



# Los tumores expresan Ags?



## Antígenos Específicos del Tumor

- No están presentes en células normales
- Generan respuesta inmune

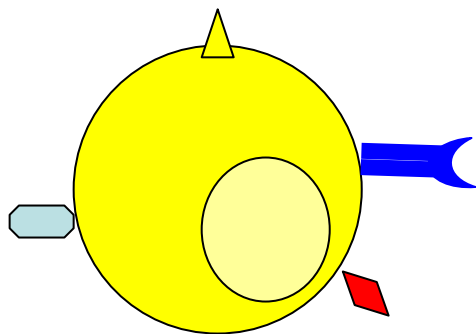
## Antígenos Asociados al Tumor

- Están presentes en células normales
- No generan respuesta inmune

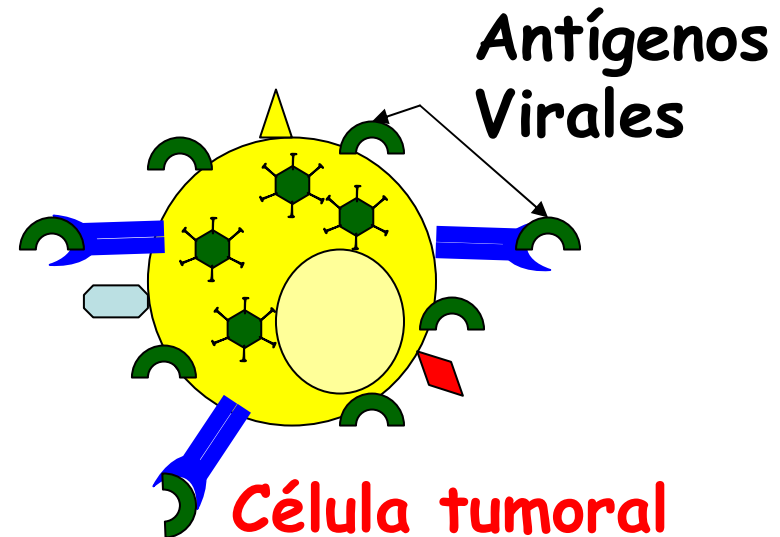
# Antígenos Tumorales

## TSA: Antígenos específicos del tumor

- ✓ Proteínas modificadas ( p53, k-Ras)
- ✓ Proteínas de Genes silentes (MAGE, BAGE, GAGE )
- ✓ Antígenos Víricos (HPV, EBV, CMV)



Célula Normal



Célula tumoral  
infectada con virus

## Antígenos Específicos del Tumor

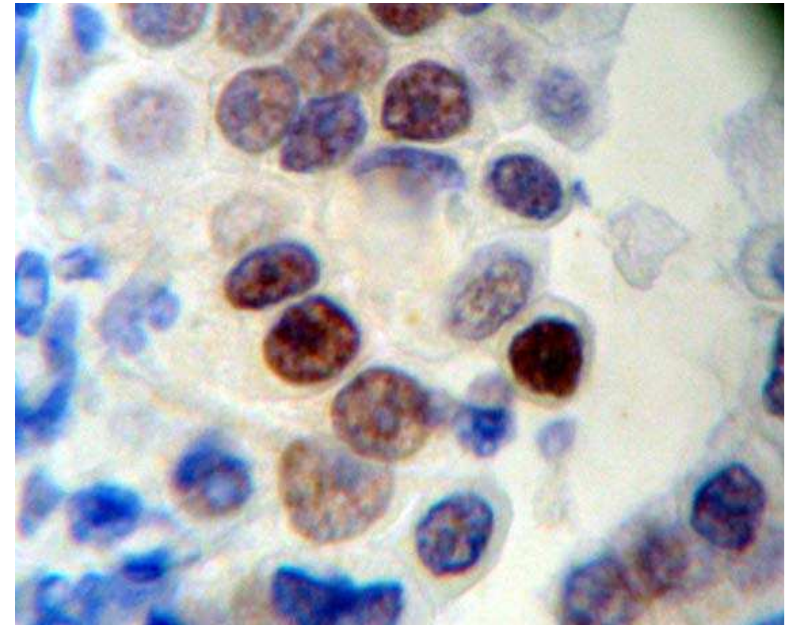
- No están presentes en células normales
- Generan respuesta inmune

## Antígenos Asociados al Tumor

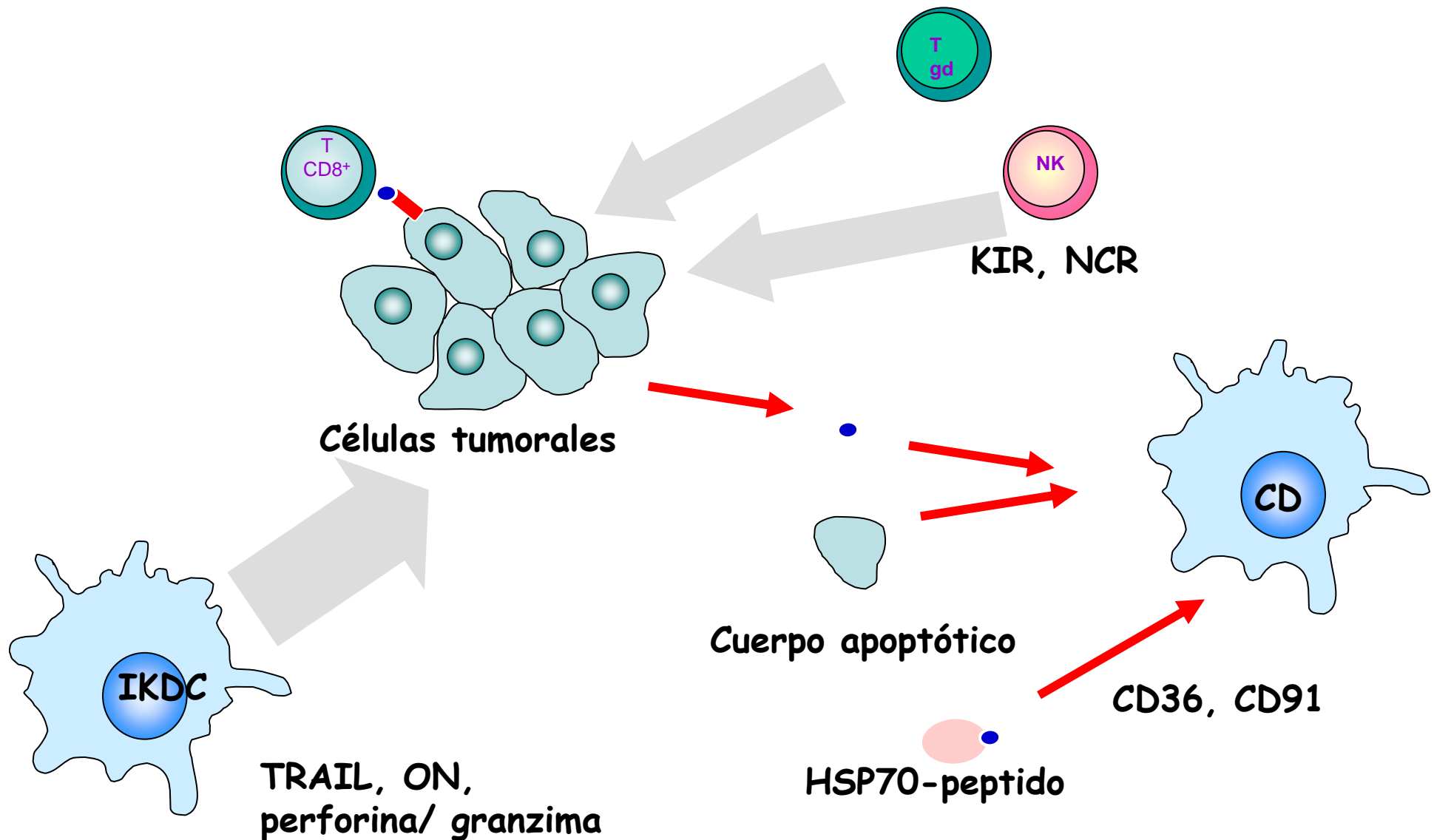
- Están presentes en células normales
- No generan respuesta inmune

# Antígenos Asociados al Tumor

- **Diagnóstico**
  - Marcadores Tumoraes
  - InmunoHistoquimica
  - Diagnóstico por imagen
- **Tratamiento**  
( Inmunoterapia Pasiva con Anticuerpos)



# Respuesta inmune antitumoral

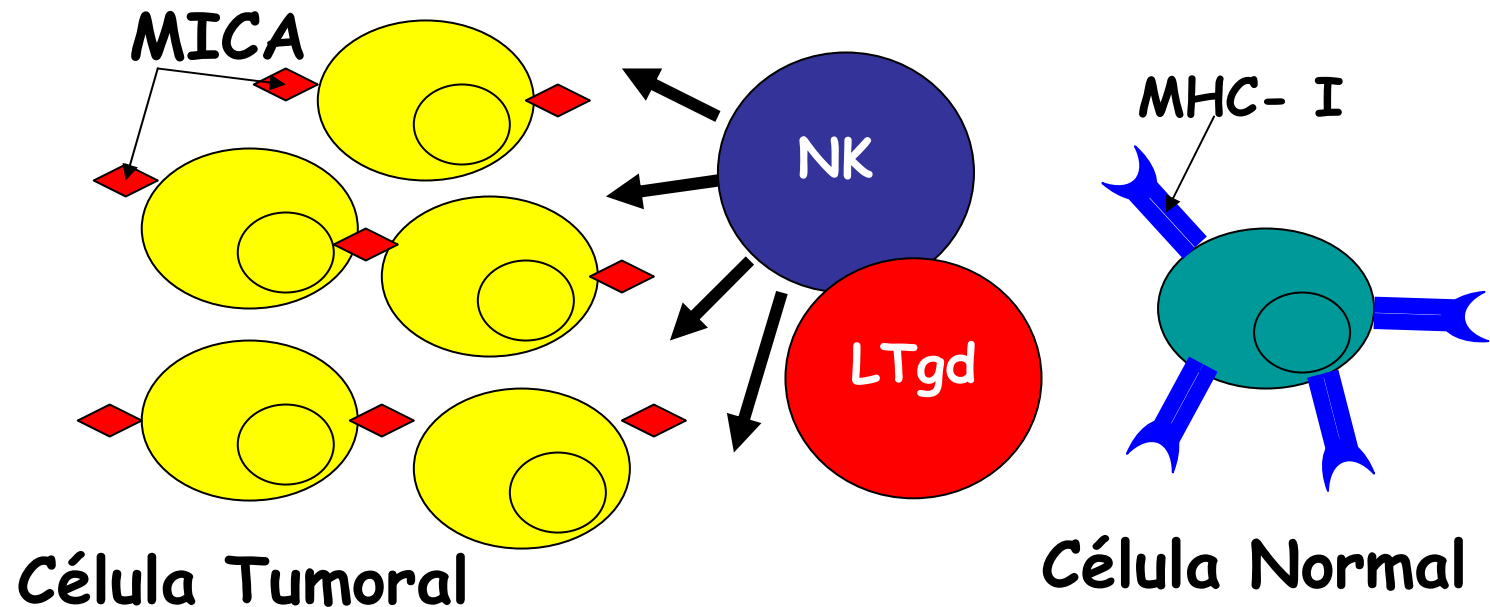


# Respuesta Inmune en Tumores

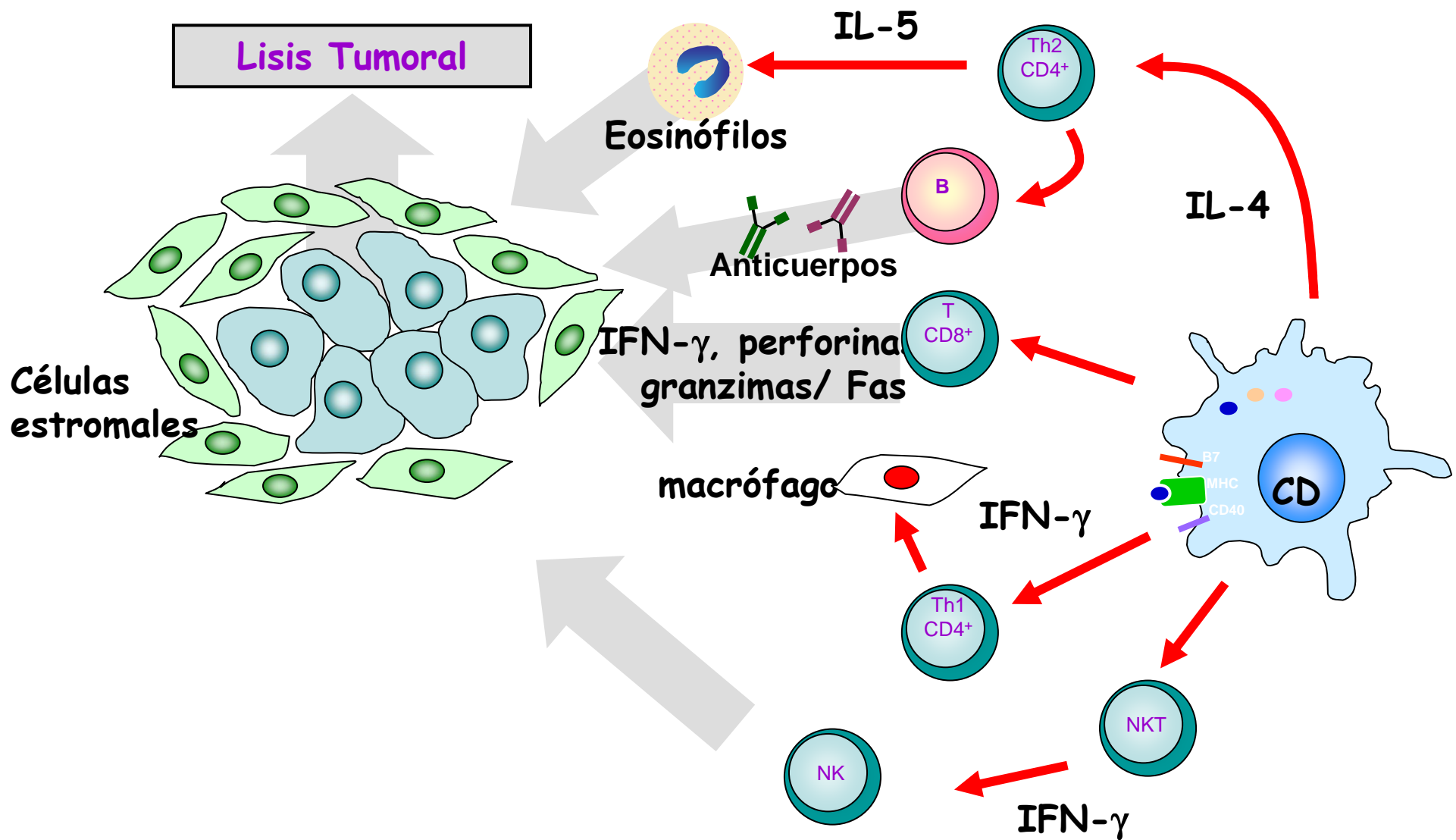
## Células Natural Killer

Reconocen las células tumorales por:

- falta de expresión de moléculas de MHC clase I de las células tumorales.
- expresión de "MICA" en algunas células tumorales
- otros mecanismos aún no conocidos



# Respuesta inmune antitumoral





# Mecanismo efector de la respuesta inmune antitumoral

## Inmunidad mediada por células

- ✓ LTc y LTgd
- ✓ NK y NKT
- ✓ macrófagos

## Inmunidad mediada por Anticuerpos

- ✓ CCCDA
- ✓ CCDC

# Como una célula tumoral escapa al reconocimiento inmune?

## Sitio del Tumor

Lugares poco accesibles a las células efectoras y/o CPA

## Edición de la célula tumoral

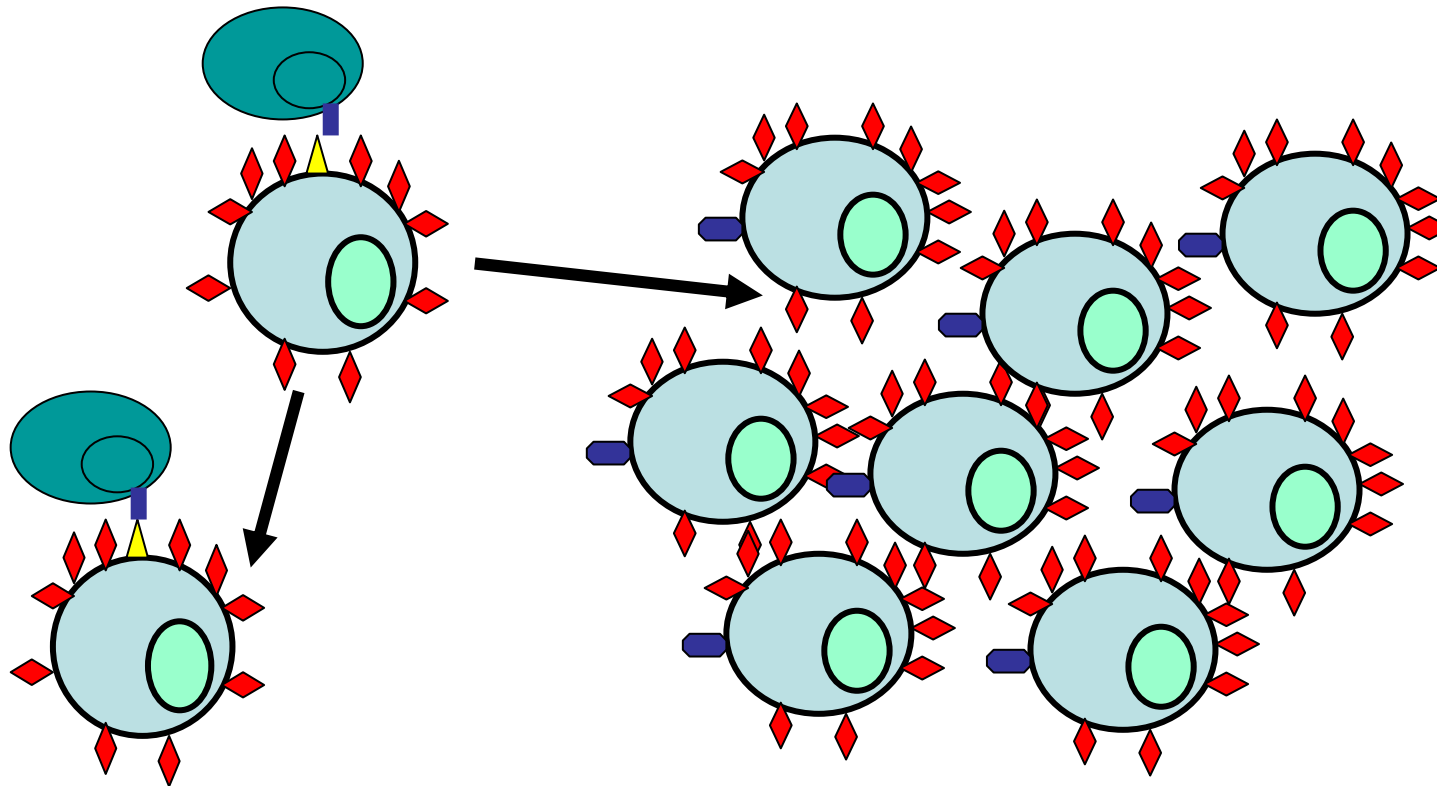
Modificación de la célula tumoral

# Edición tumoral

## 1- PERDIDA DE LA INMUNOGENICIDAD

-Mutación (variación antigénica)

-Pérdida de antígenos tumorales ( liberación)



- **Factores Bloqueantes:** el complejo Ag-Ac soluble pueden actuar como factores bloqueantes ( FcR de NK ).
- **Modulación Antigenica:** se une el Ac a Ag superficiales y el complejos Ag-Ac es endocitado.
- **Enmascaramiento de Ag:** ácido sialico , mucina, unión a fibrina.



# Edición tumoral

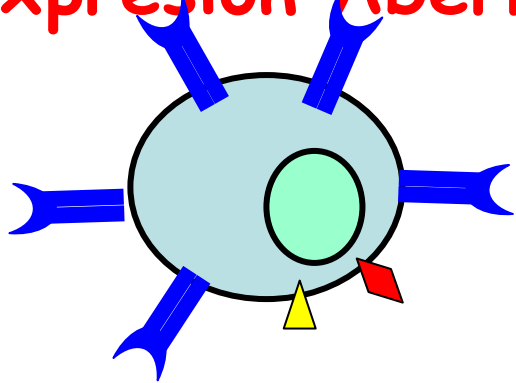
## 2- DEFICIENCIA EN EL PROCESAMIENTO Y PRESENTACION ANTIGENICA

### Expresión reducida de MHC-I

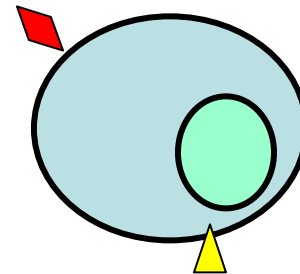
Ausencia total de MHC-I / péptido (defecto en la síntesis de B-microglobulina, TAP, LMP, MHC, calnexina, etc.)

Perdida de haplotipo, locus, alelo.

### Expresión Aberrante de MHC-I no clásico



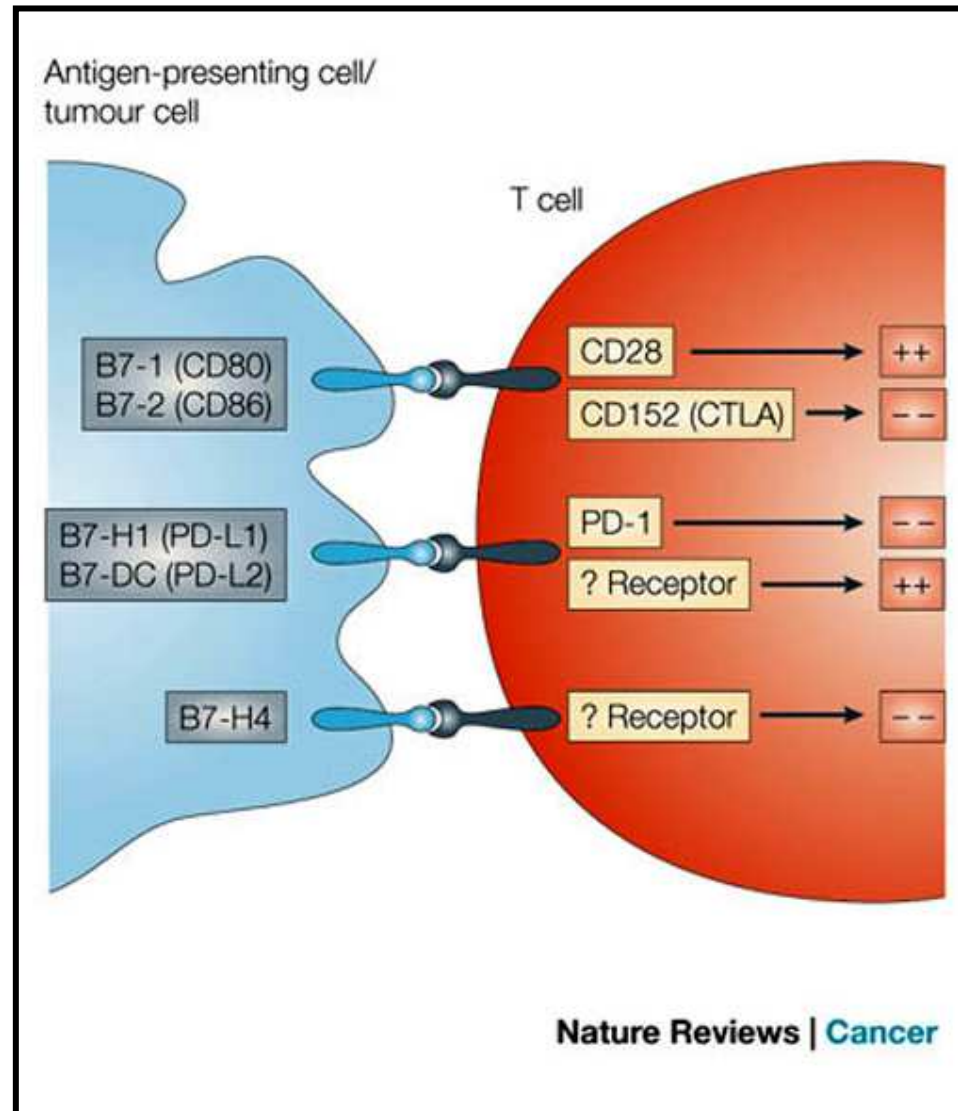
Célula Normal



Célula Tumoral

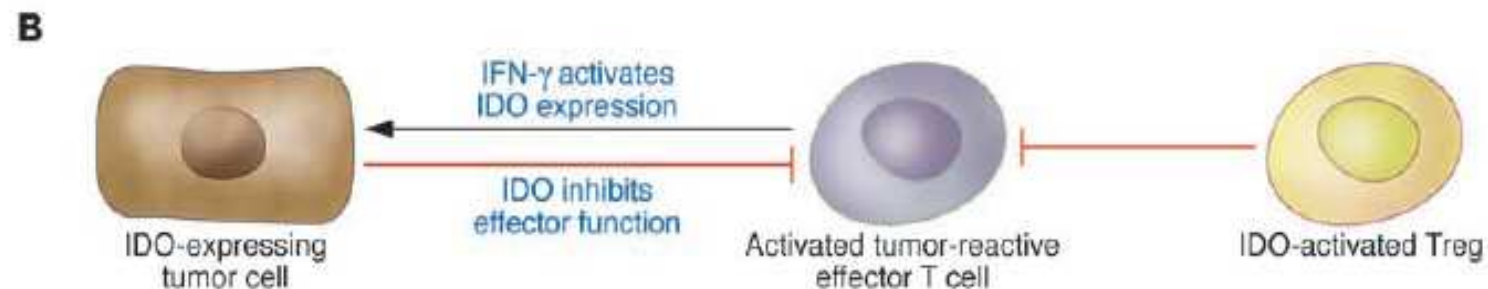
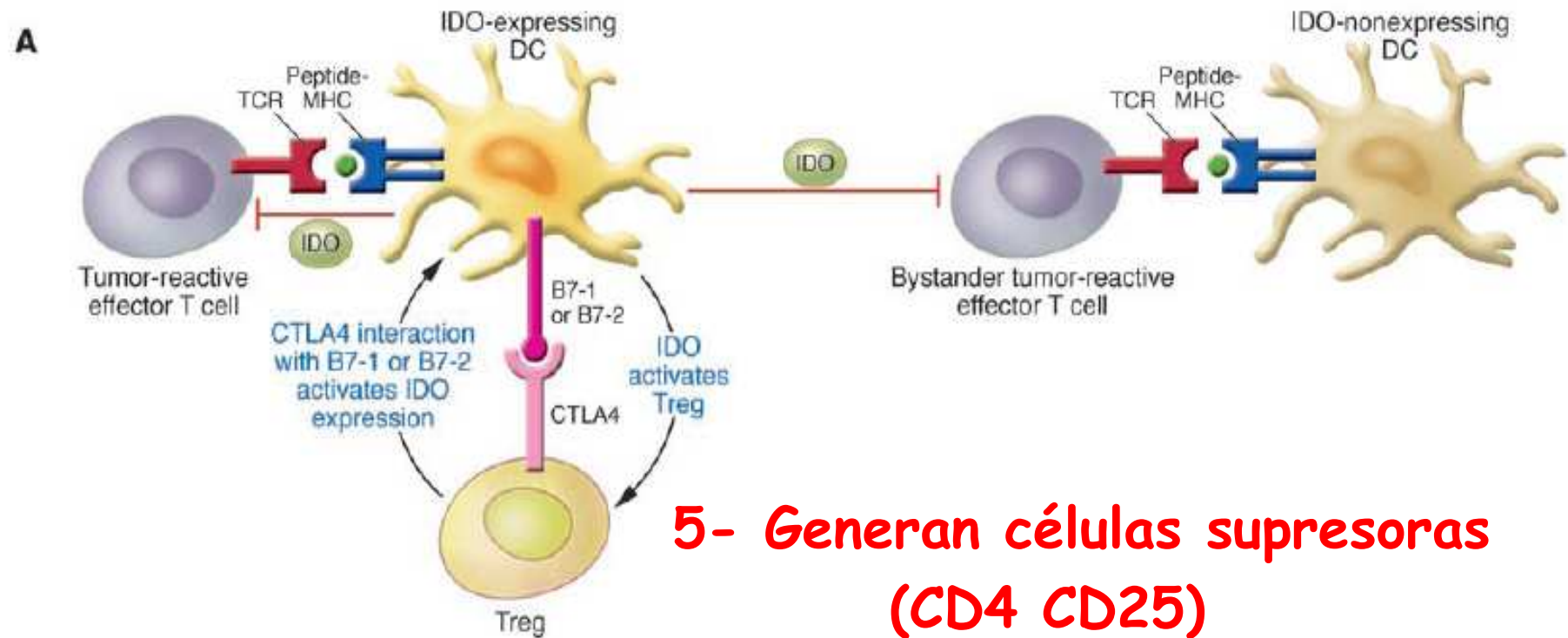
# Edición Tumoral

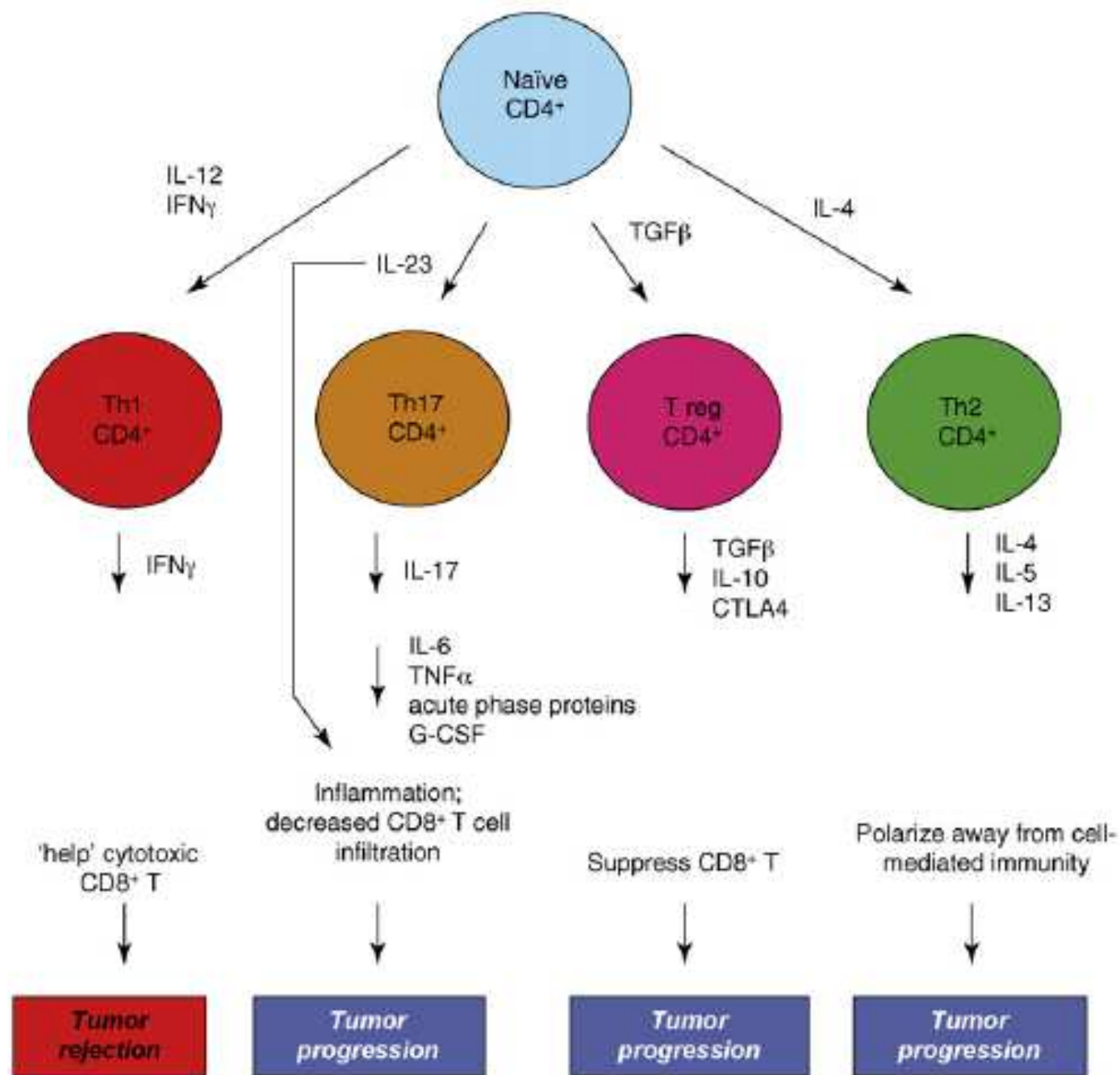
## 3-Alteración de las señales coestimulatorias



Los tumores escapan de la acción de los LTc por expresar B7-H4

## 4- Defecto en la funcionalidad de CD (MHC-II, CD80/86, inmaduras, expresión de IDO)





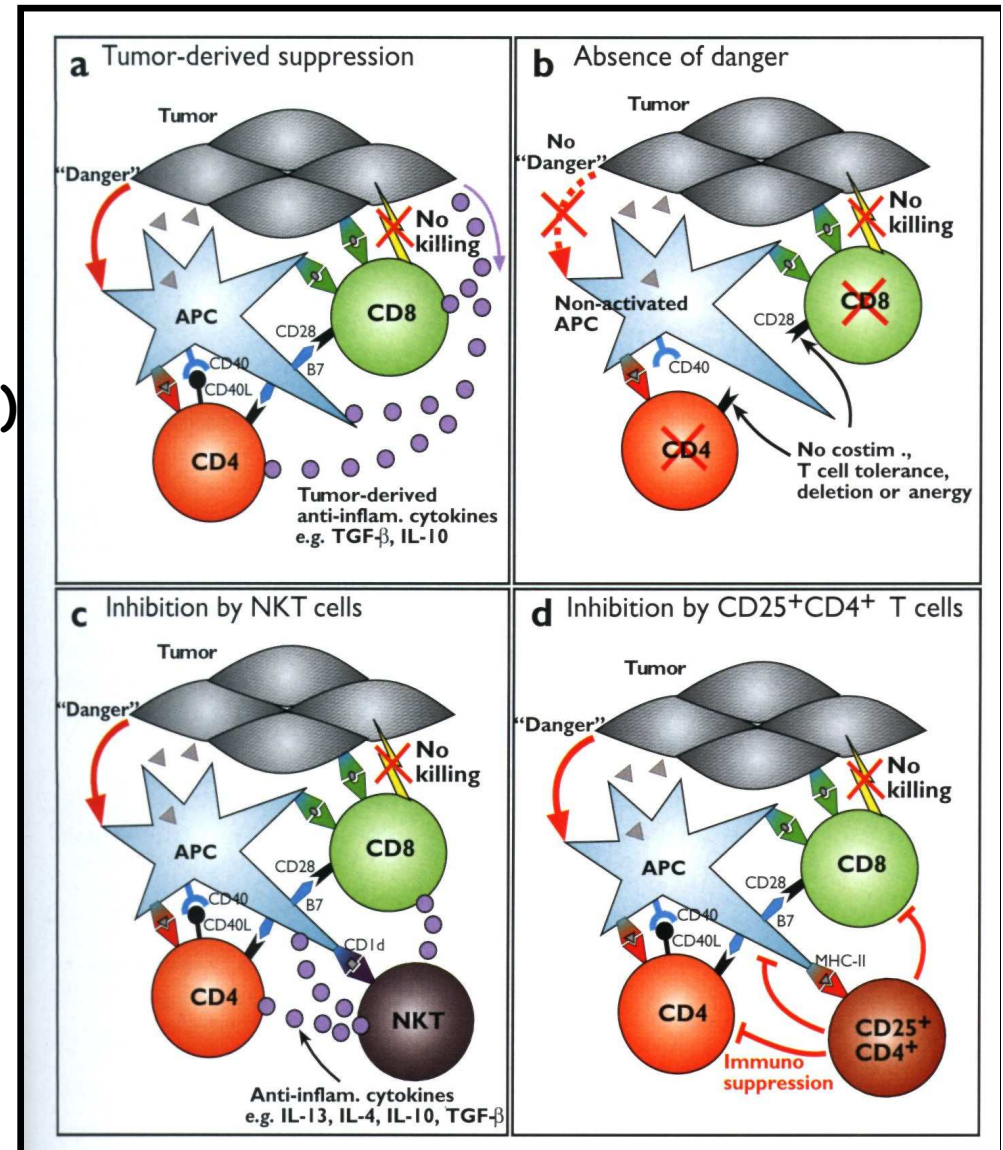


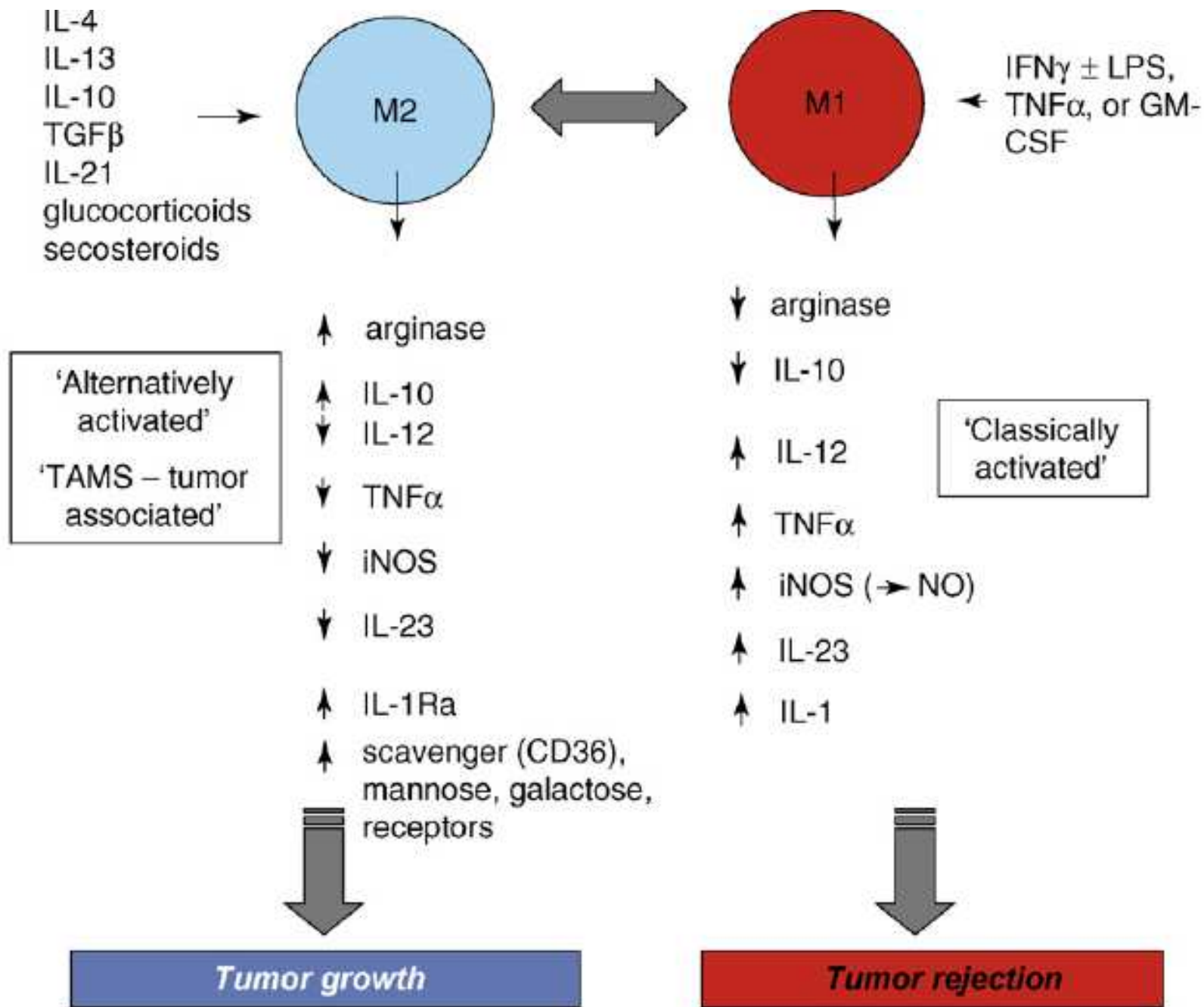
6-Generan células NKT2 y células supresoras (CD4 CD25)

7- Expresan proteínas reguladoras del complemento (factor H, CD46, C4bp, CD55, CD59) o proteínas que las fijan (sialoproteína del hueso o osteopontina)

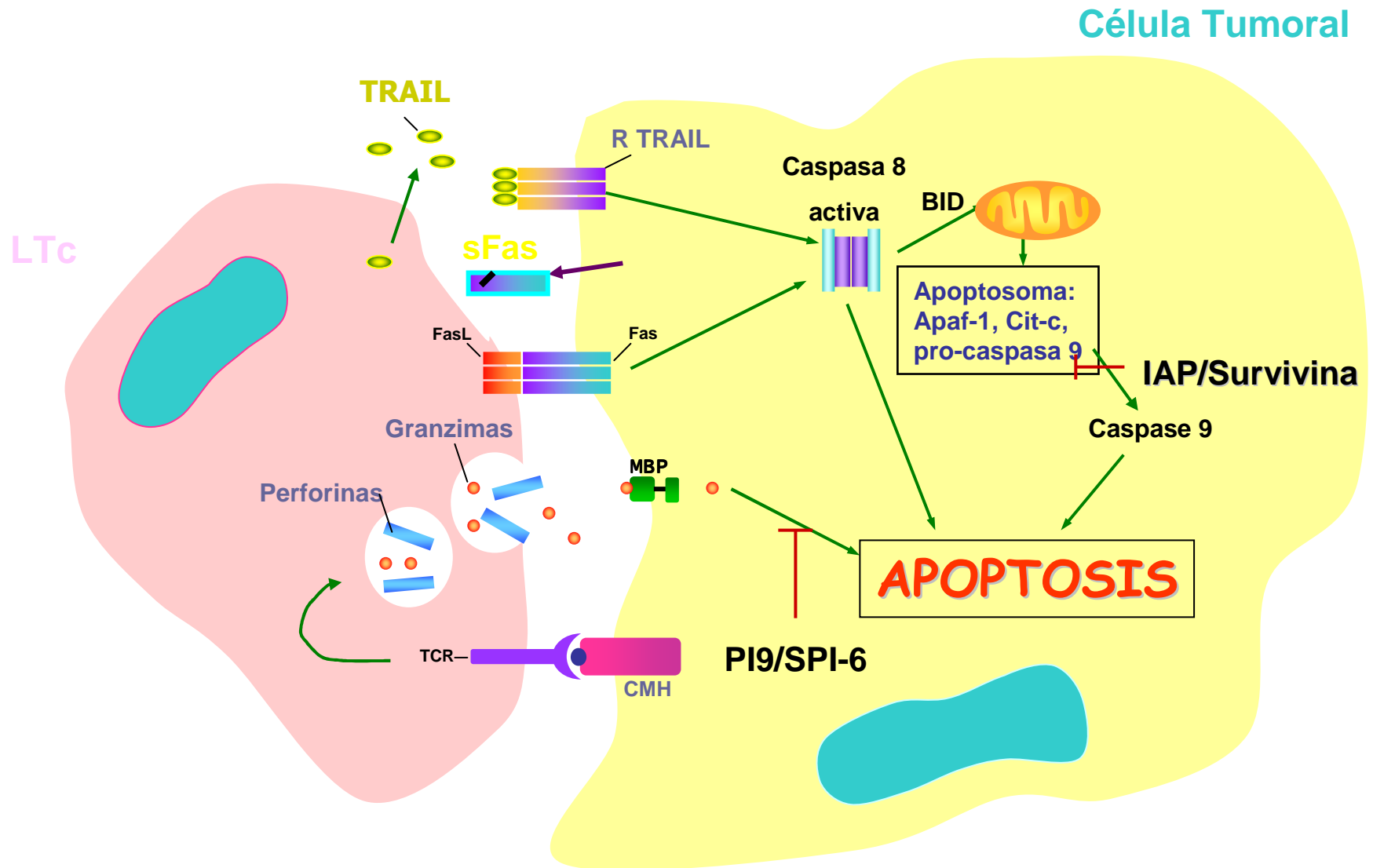
8- Secretan moléculas inmunosupresoras.

Ej: prostaglandinas, factor transformante de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), IL-10, etc.



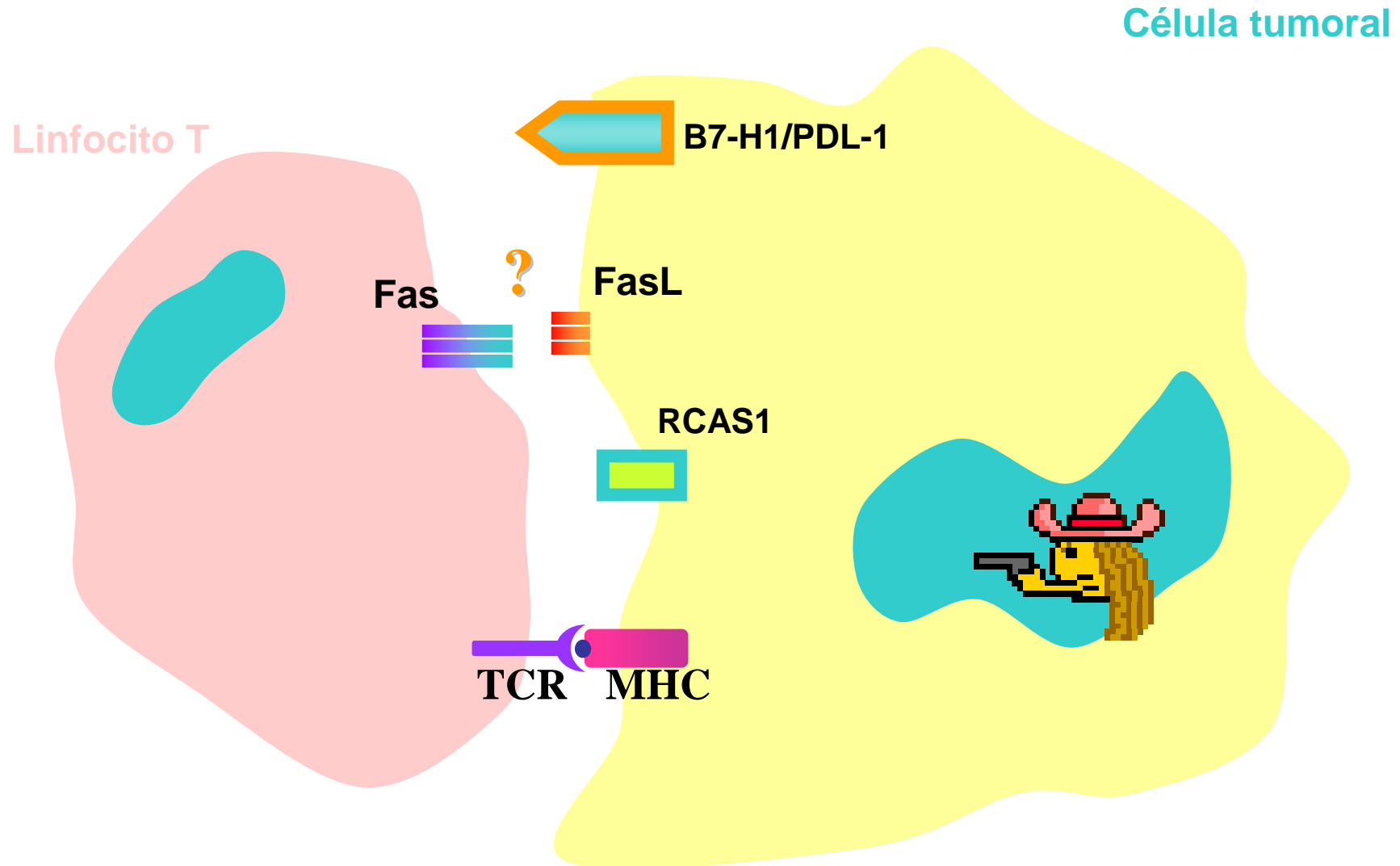


# 8- Expresión de Proteínas anti-apoptóticas

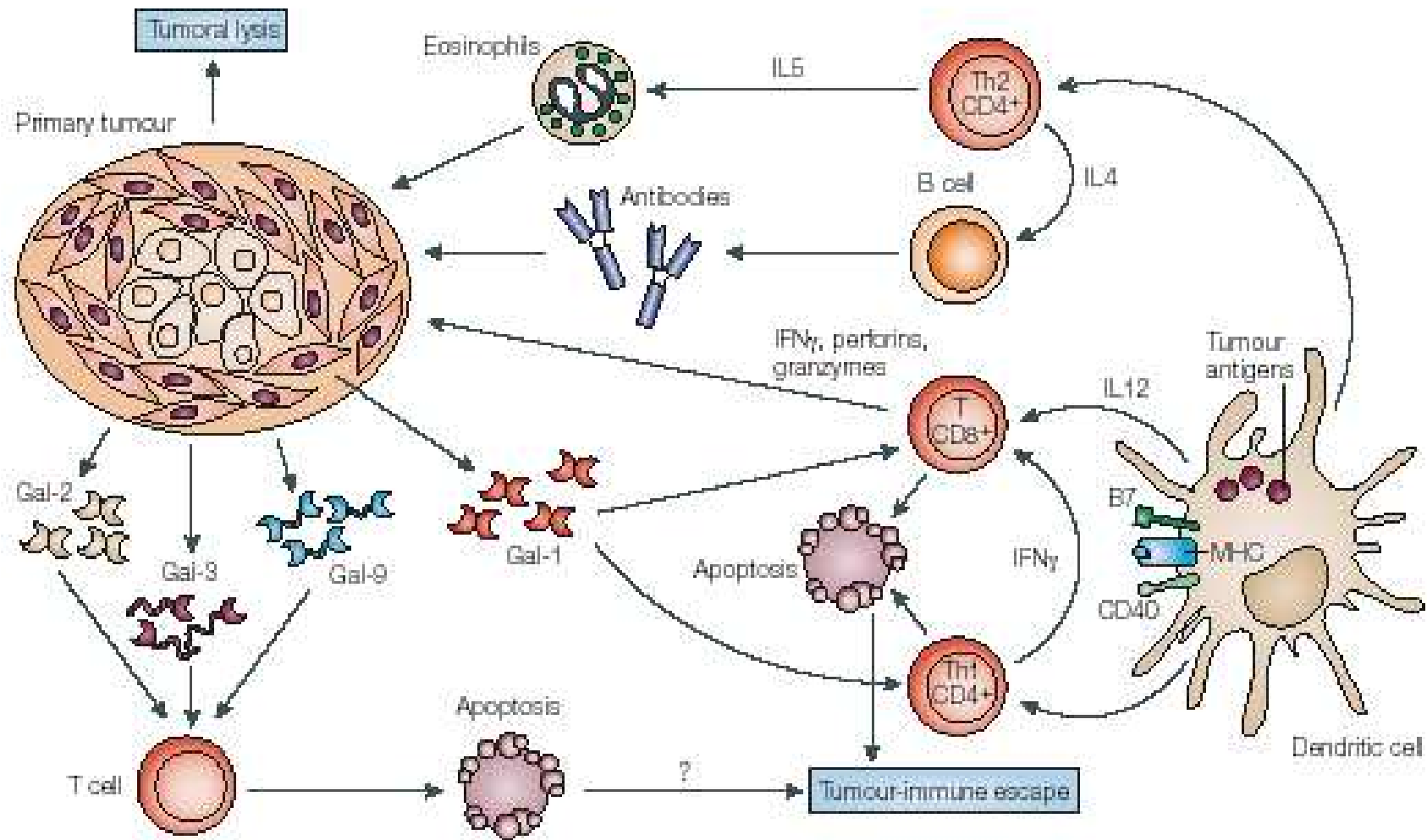


# HIPOTESIS DEL CONTRA-ATAQUE TUMORAL

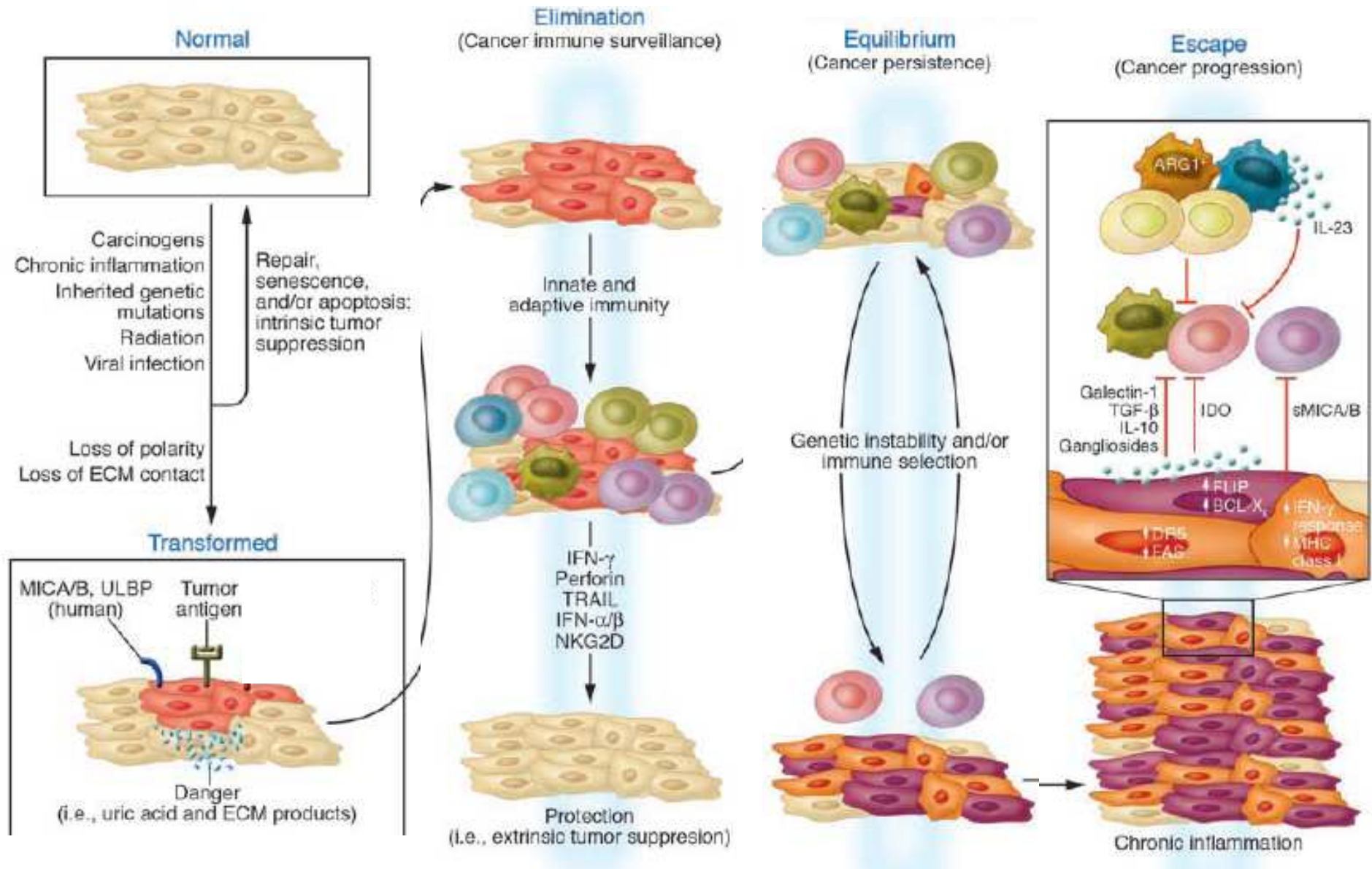
## Disfunción de linfocitos infiltrantes



# Galectinas y respuesta inmune anti-tumoral

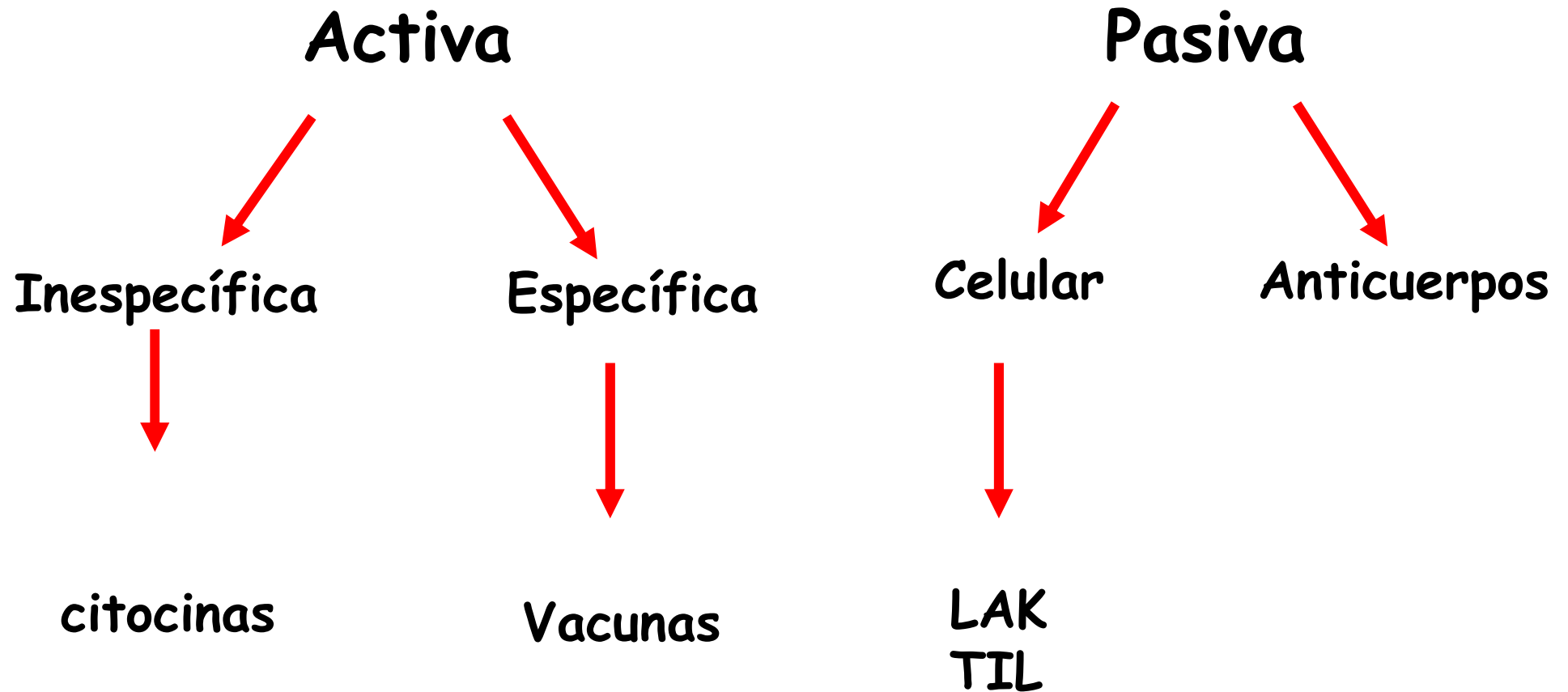


## Cancer immunoeediting





# Inmunoterapia



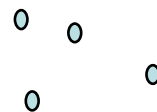
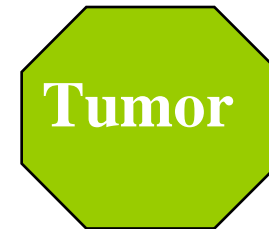
- **Inespecíficas:**

- **BCG (Bacillus Calmette-Guerin)**

- Micobacteria - melanoma, carcinoma de vejiga

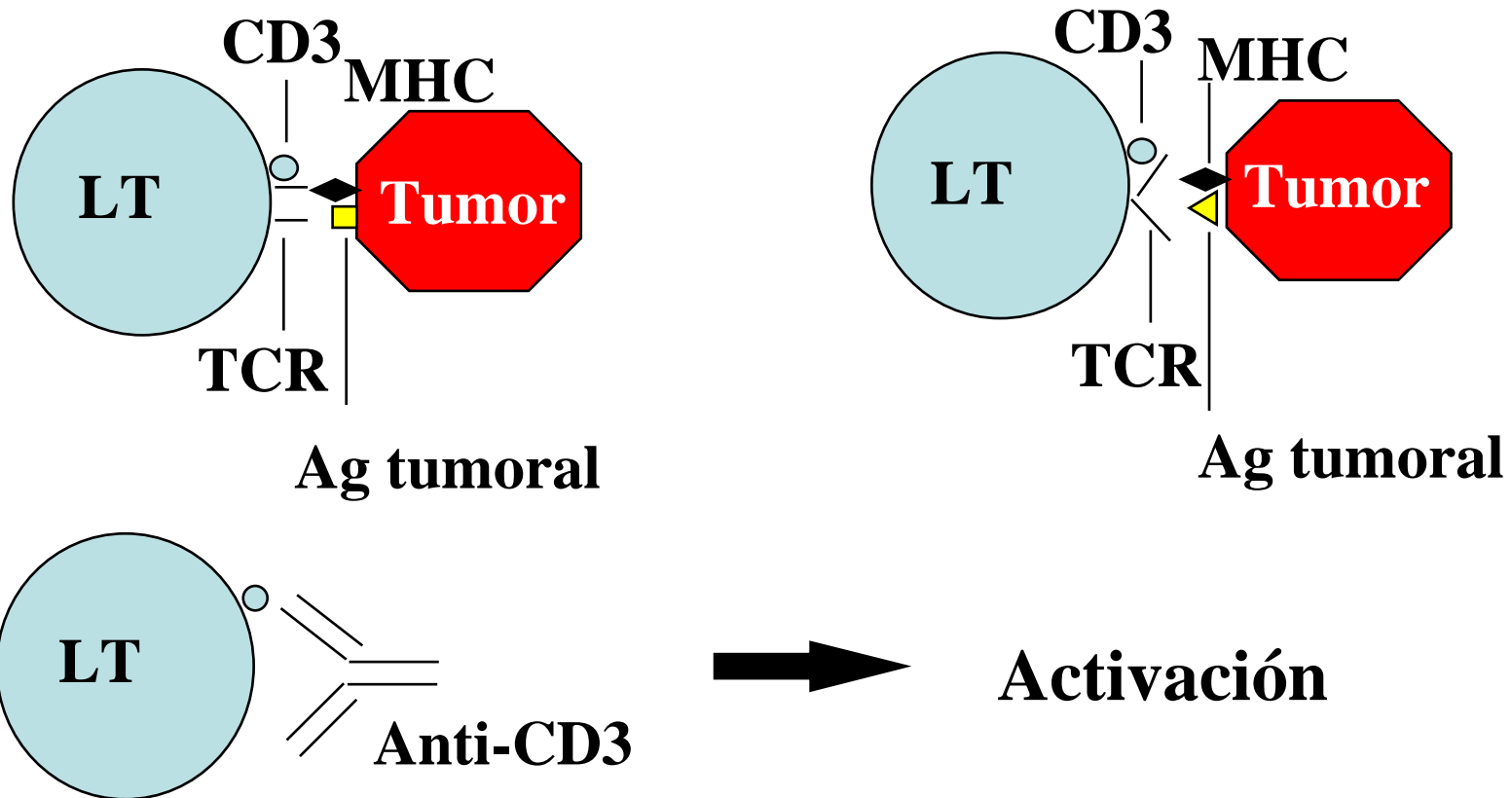
- **Corynebacterium parvum (C. parvum)**

- **Muramil dipeptidasa**





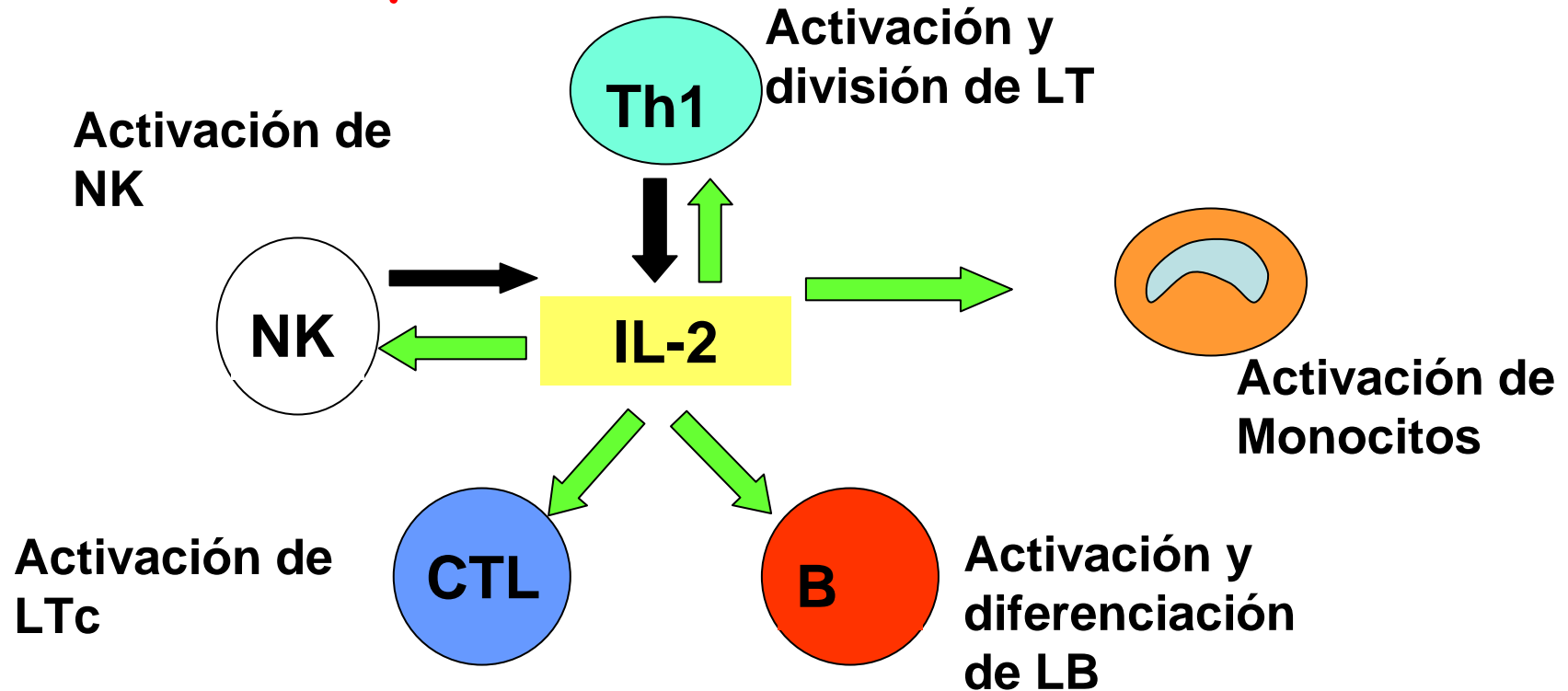
# ■ Anticuerpos Anti-CD3 - activación policlonal de LT



# INMUNOTERAPIA CON CITOCINAS

## IL-2

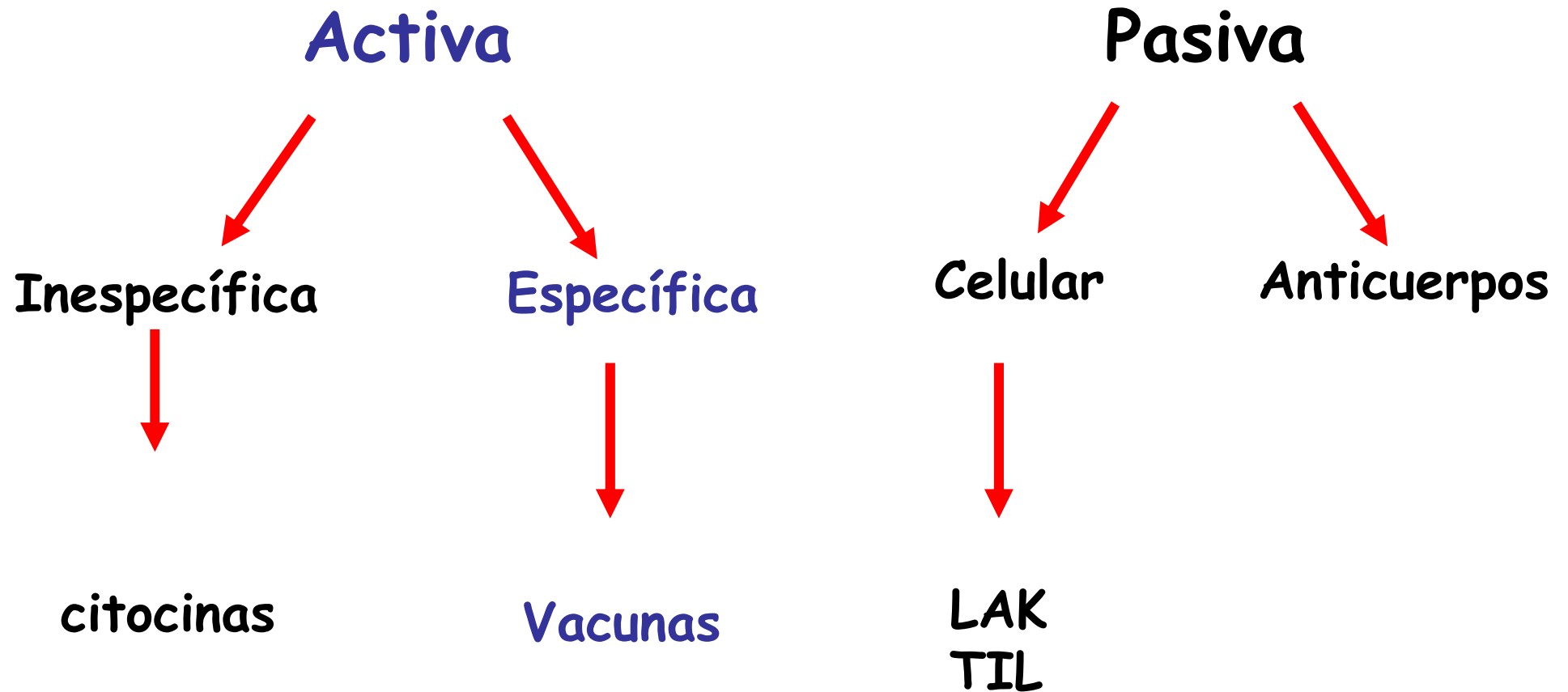
- Importante en la respuesta inmune
- Producida por Th1 y NK
- Activa Th y NK



# Terapia sistémica con citoquinas

Citoquina	Rechazo al desafío in vivo	Ensayos clínicos	Toxicidad
IL-2	Si	Melanoma, cáncer renal, cáncer de colon	Shock, edema pulmonar
TNF	Solo en administración local	Sarcoma, Melanoma	Síndrome de shock séptico
IL-12	Variable	Melanoma (Toxicidad)	Hepática
IL-6	Sólo melanoma	Cáncer renal	Fiebre, hipotensión, alt. hepática
GM-CSF	No	Uso para recomponer el nivel de PMN	Malestares óseos

# Inmunoterapia



# Vacunas

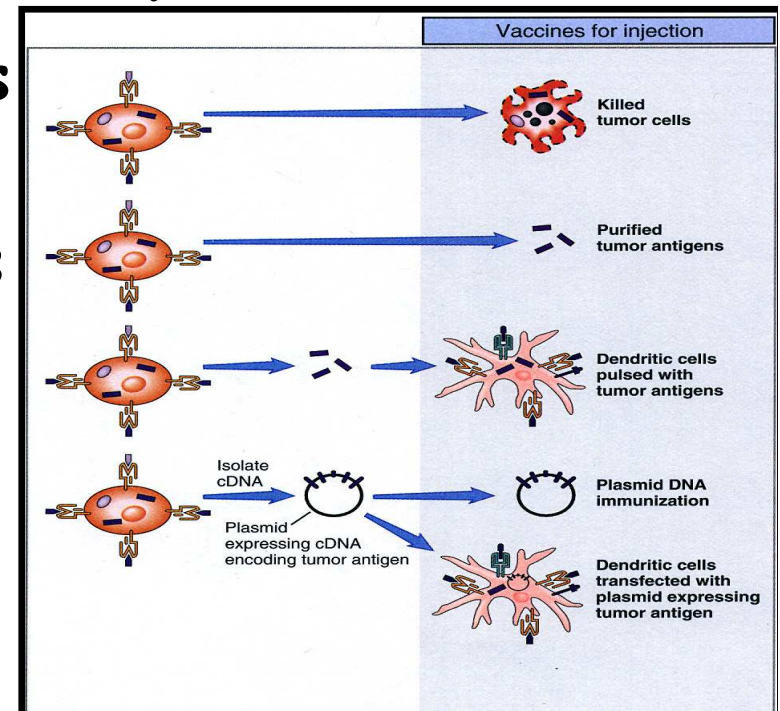
(1) V. de célula tumoral → Células alogénicas  
→ Células autólogas

(2) V. de Ag Tumorales → Proteínas recombinantes  
Proteínas purificadas

(3) V. de Péptidos → péptidos

(4) Vacuna de Células Dendríticas

- péptidos sintéticos
- lisado de células tumorales
- células apoptóticas
- fusión célula tumoral/CD



# Inmunoterapia génica

→ Inducir una  
respuesta inmune  
anti-tumoral

1. Modificar células tumorales *ex vivo* con el gen terapéutico, seguido por la
2. re-incorporación de las células modificadas en el paciente (luego de haber irradiado las células para prevenir posteriores divisiones celulares)

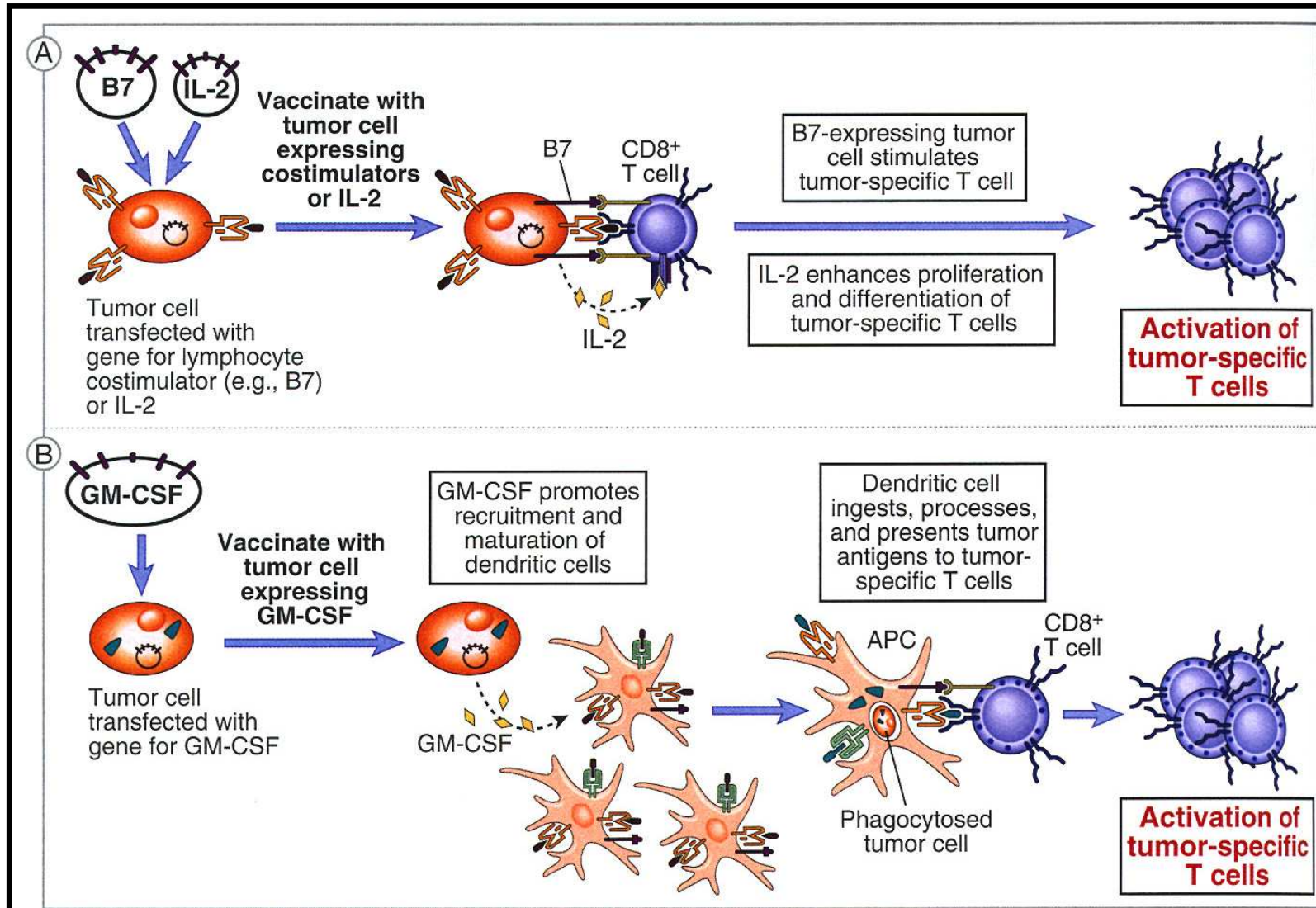
Genes  
terapéuticos:  
IL-1, IL-2, IL-  
4, IL-6, IL-7,  
IL-12

Generamos una  
respuesta inmune  
inflamatoria

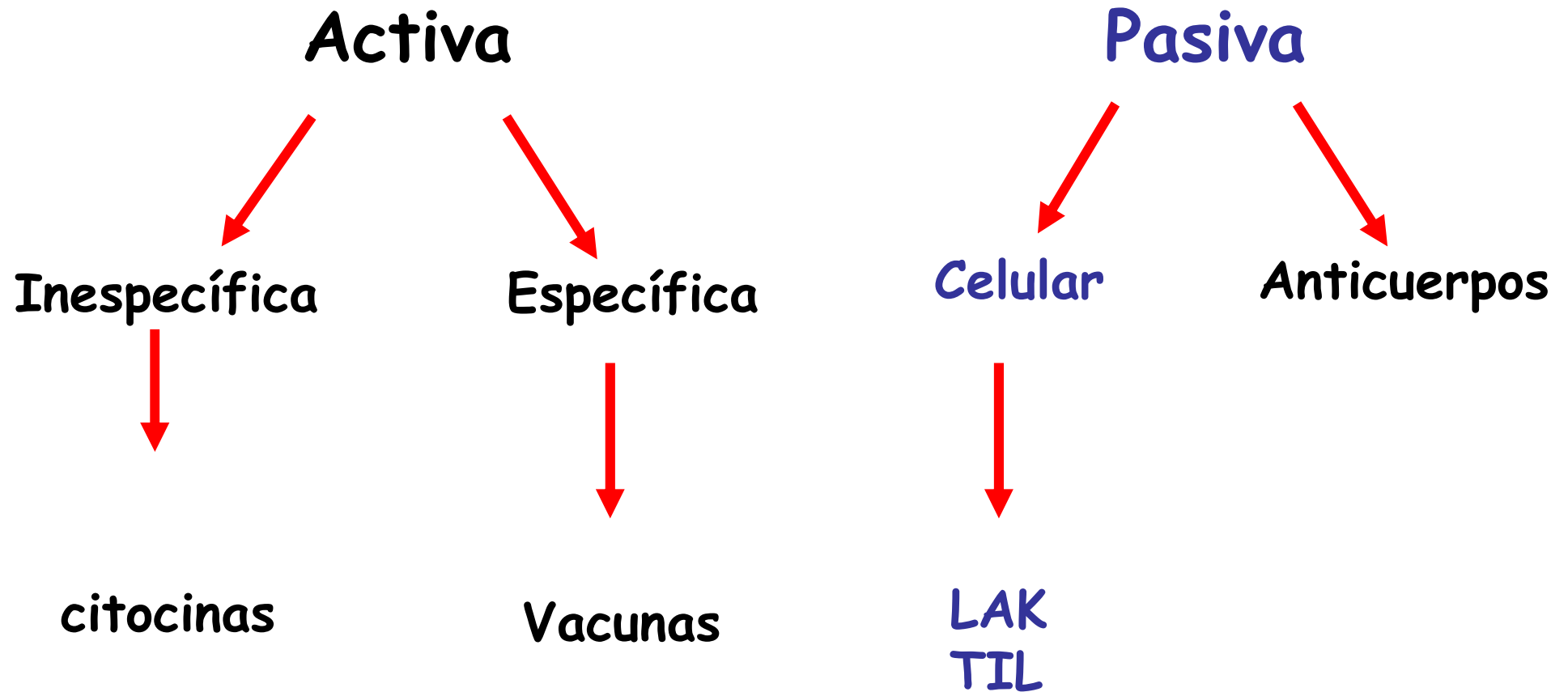
Gen  
terapéutico:  
B7

Manipular la  
forma en que los  
antígenos de  
células tumorales  
son presentados  
al sistema inmune

# Terapia génica



# Inmunoterapia





# Inmunoterapia Adoptiva

1. Células asesinas activadas por linfocinas(LAK): PBL + alta dosis de IL-2

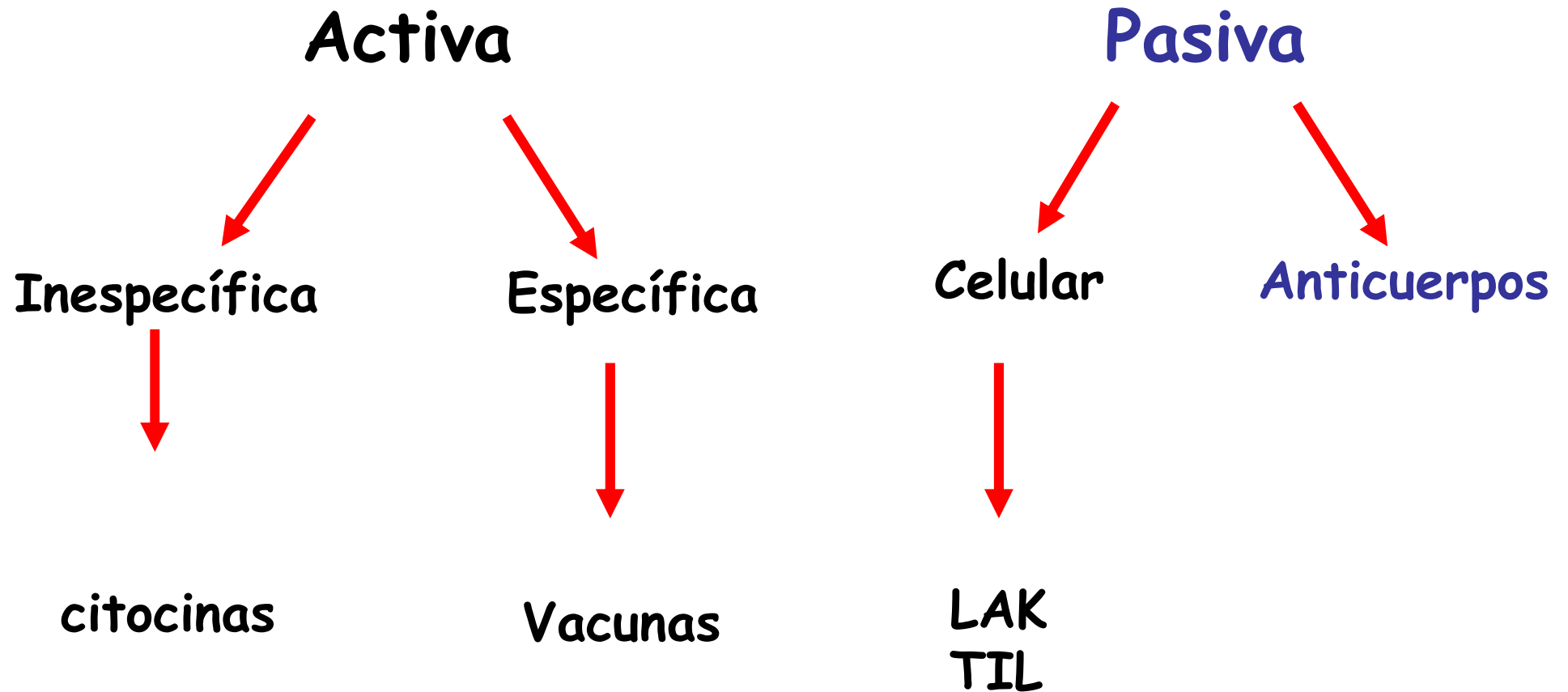
NK → LAK

2. Linfocitos infiltrantes del tumor (TIL):

Dentro y alrededor de tumores sólidos

NK y LTc activados

# Inmunoterapia

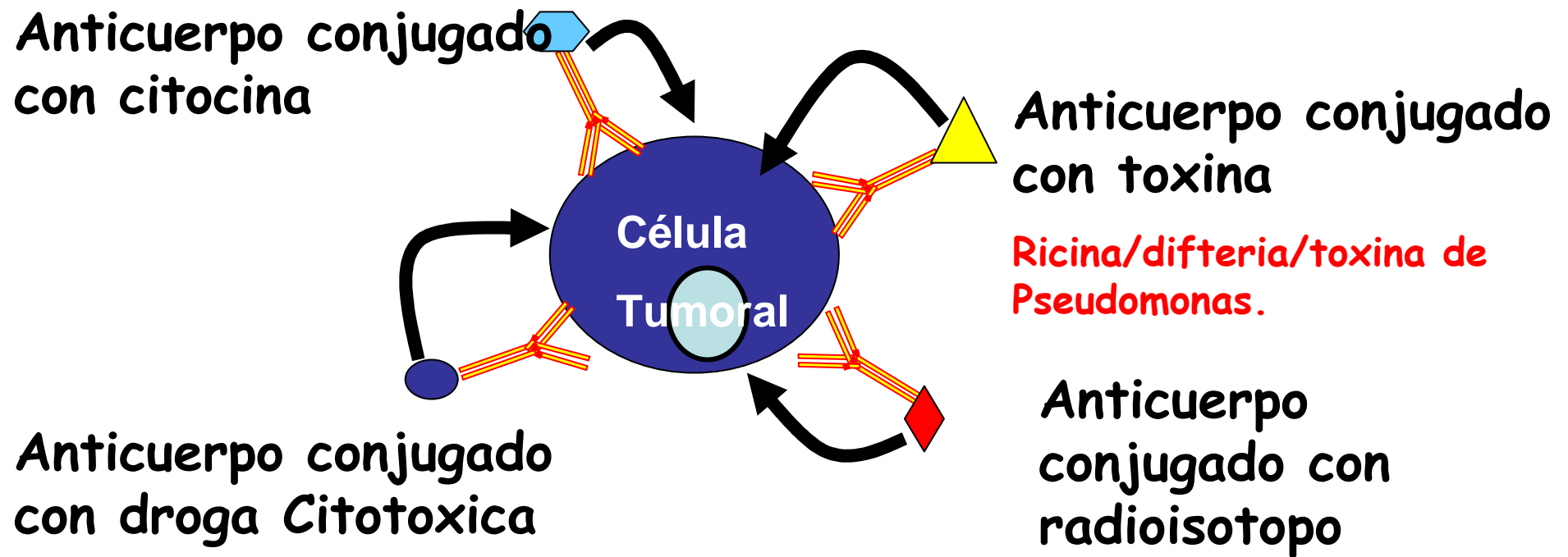


# Inmunoterapia con Mabs

- Efectos

- ✓ Citotoxicidad celular dependiente de Ac. (CCDA)
- ✓ Citólisis mediada por complemento
- ✓ Inducción de Apoptosis
- ✓ Bloqueo de receptores de crecimiento

# Inmunoterapia con Anticuerpos



# Inmunoterapia pasiva con anticuerpos

- ❖ **Generan Anticuerpos** → **HUMANIZADOS**
- ❖ **Variación de los antígenos** → **COMBINADOS**
- ❖ **Penetración** → **UN DOMINIO**
- ❖ **Baja especificidad** → **BIFUNCIONAL**
- ❖ **Unión inespecífica a FcR** → **FRACCION**

## Mabs utilizados en tratamientos oncológico

Especificidad de Mab	Forma del Ac. Utilizado	Ensayo clínico
Her-2Neu	Humanizado	Cáncer de mama
CD20 (LB)	Humanizado	Linfoma B
CD10	Humanizado Inmunotoxina	Linfoma B
CEA	Humanizado	Cáncer gastrointestinal Cáncer pulmón
CA-125	Monoclonal ratón	Cáncer de ovario
GD3 (gangliósido)	Humanizado	Melanoma

