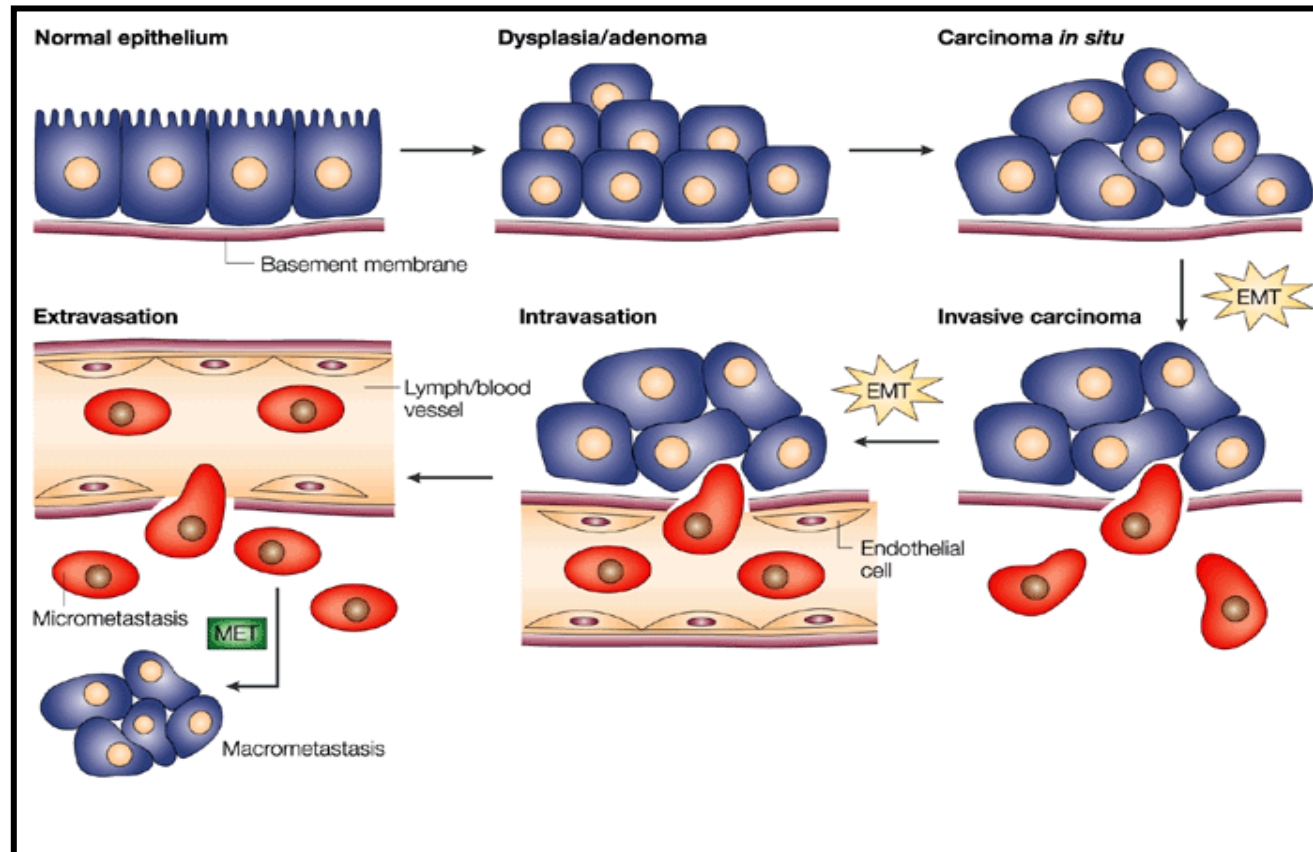


INMUNOLOGIA TUMORAL

Inmunología Clínica
2010

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.

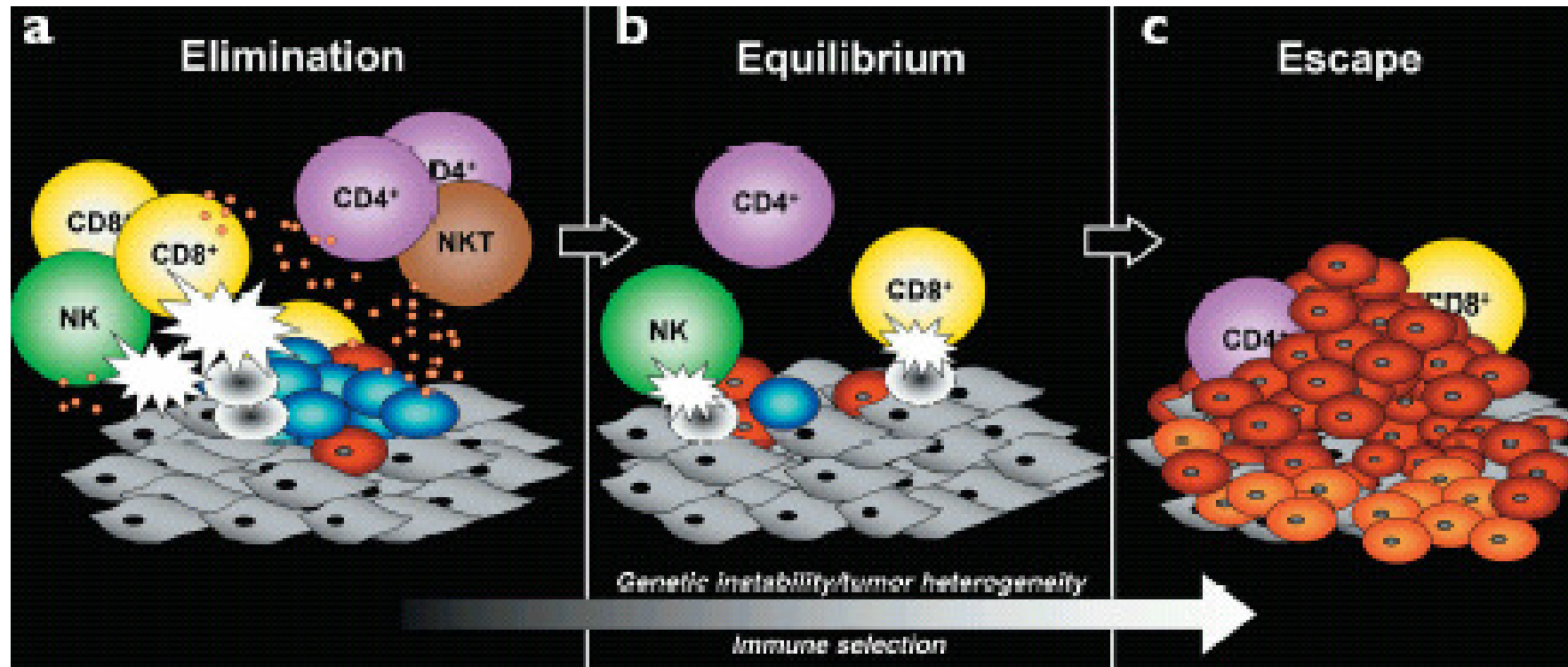
Evidencias de la acción del sistema inmune en relación con el desarrollo de tumores

- ✓ 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.

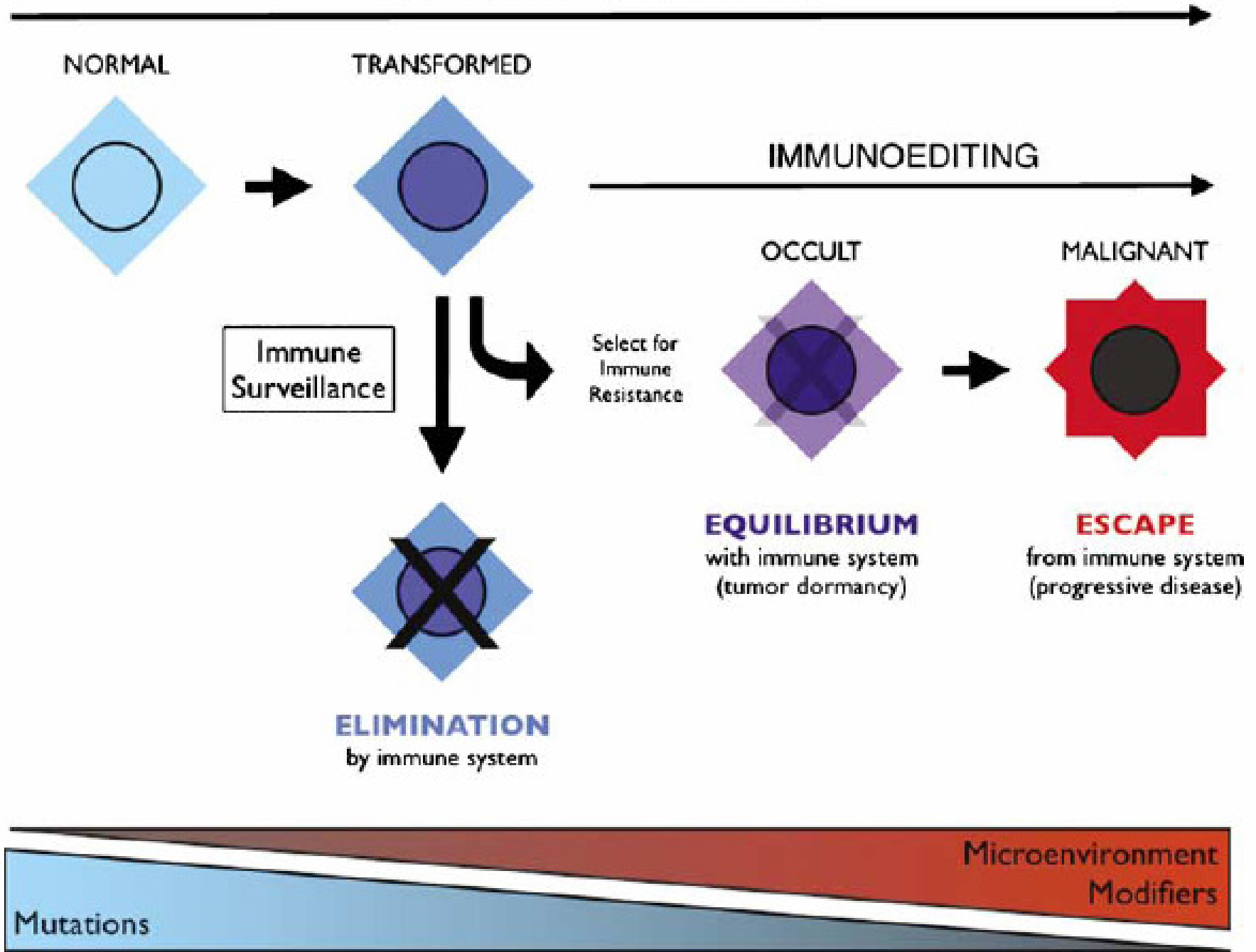
Inmunovigilancia

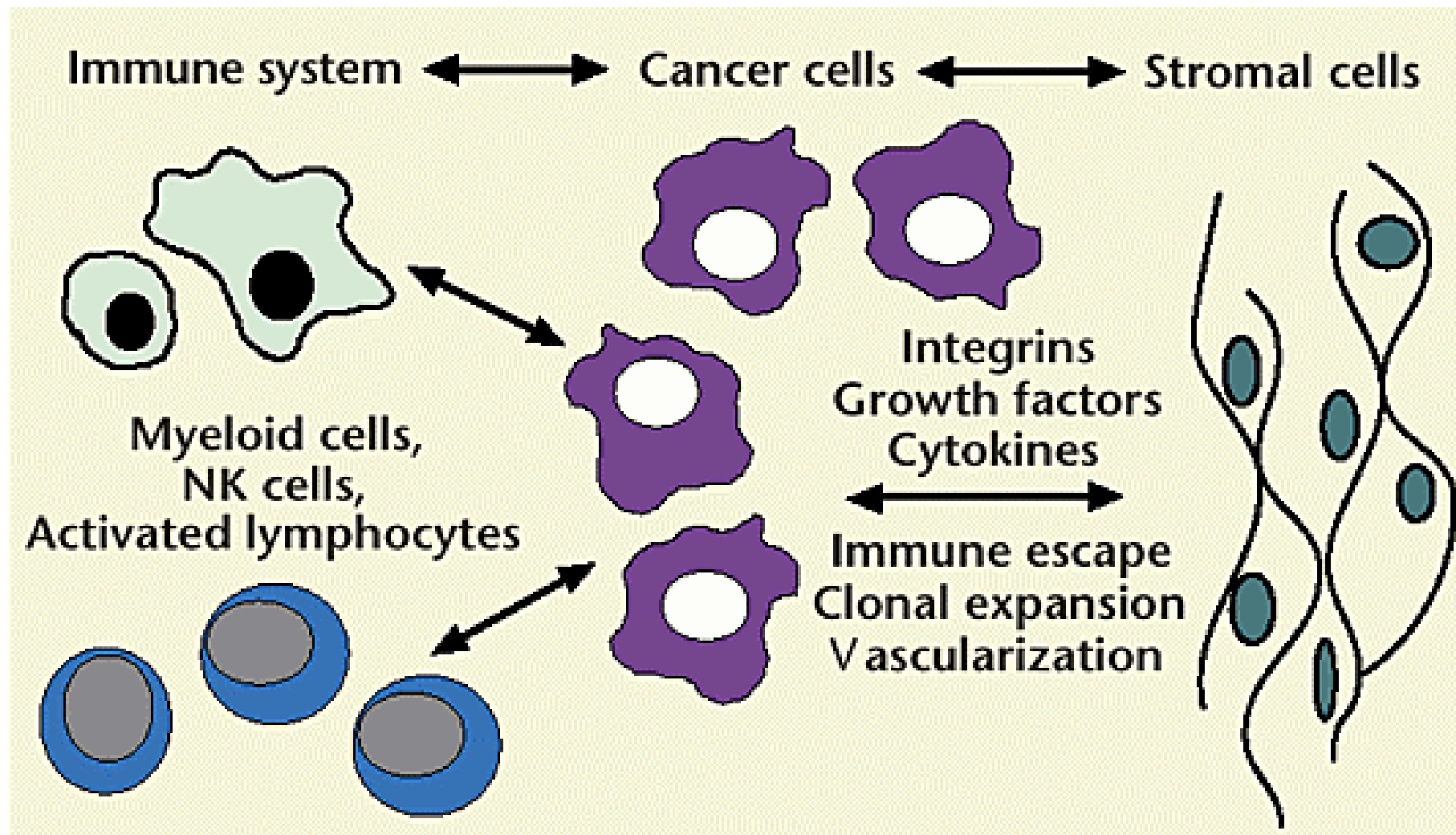
Las "tres E" de la inmunoeedición



*Nature Immunol 2002;
3:991.*

ONCOGENIC EVOLUTION





Nature Med.1999,874-875

Antígenos Tumorales

Respuesta Inmunológica

Mecanismo de Evasión tumoral

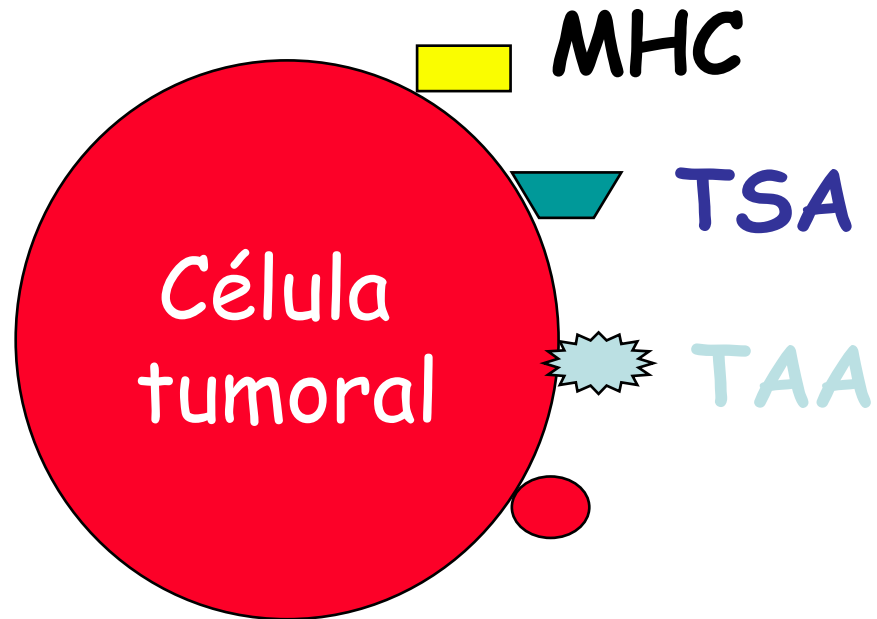
Inmunoterapia



Fase

Inmunovigilancia

Los tumores expresan Ags?



Antígenos Específicos del Tumor

- No están presentes en células normales
- Generan respuesta inmune

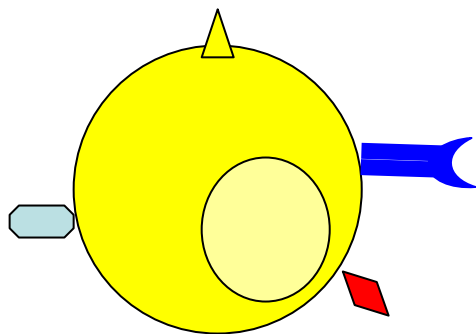
Antígenos Asociados al Tumor

- Están presentes en células normales
- No generan respuesta inmune

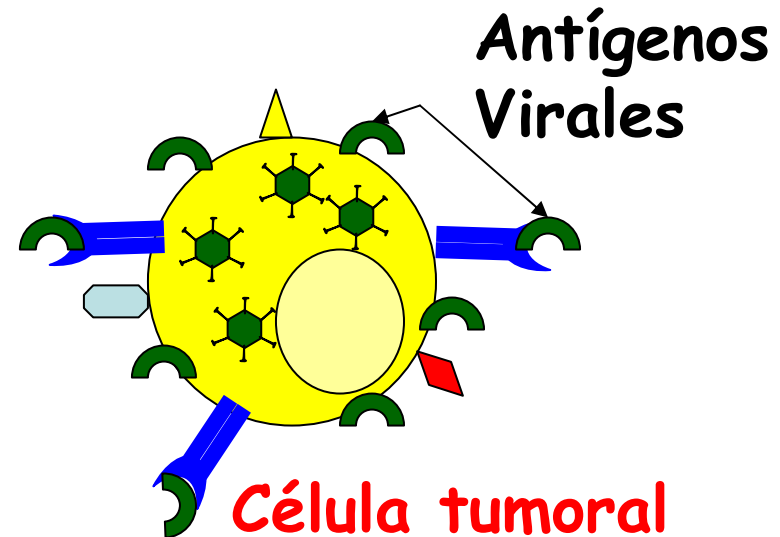
Antígenos Tumorales

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

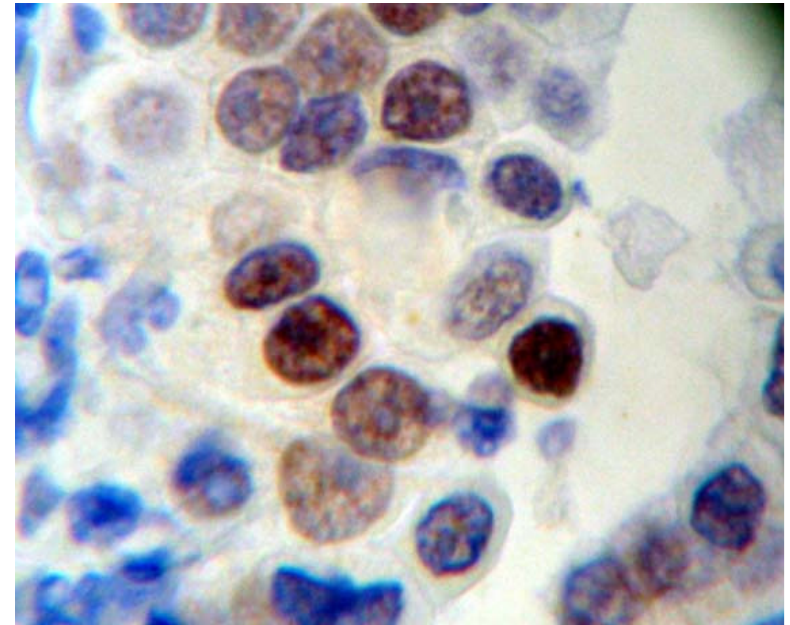
- No están presentes en células normales
- Generan respuesta inmune

Antígenos Asociados al Tumor

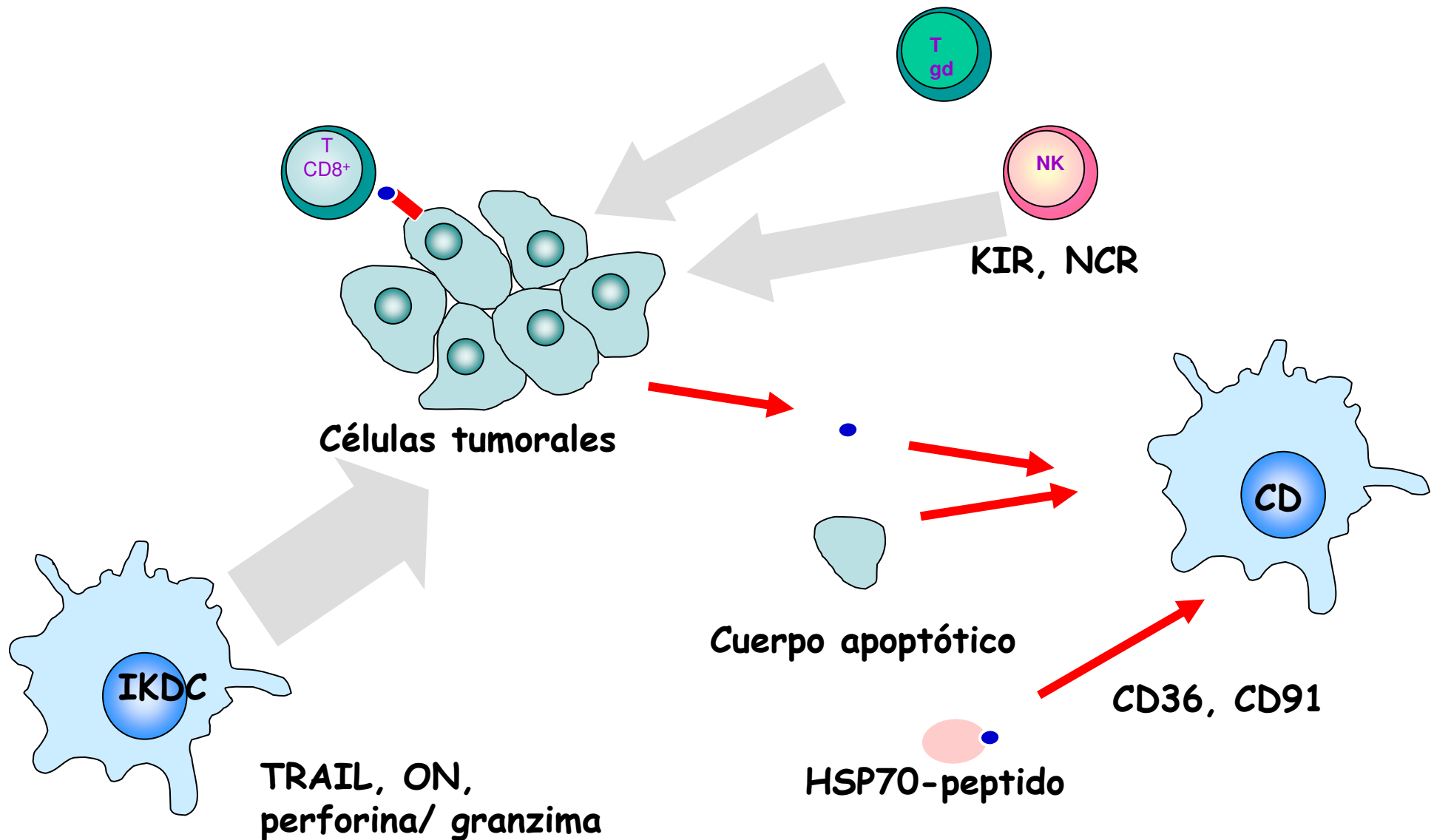
- Están presentes en células normales
- No generan respuesta inmune

Antígenos Asociados al Tumor

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



Respuesta inmune antitumoral

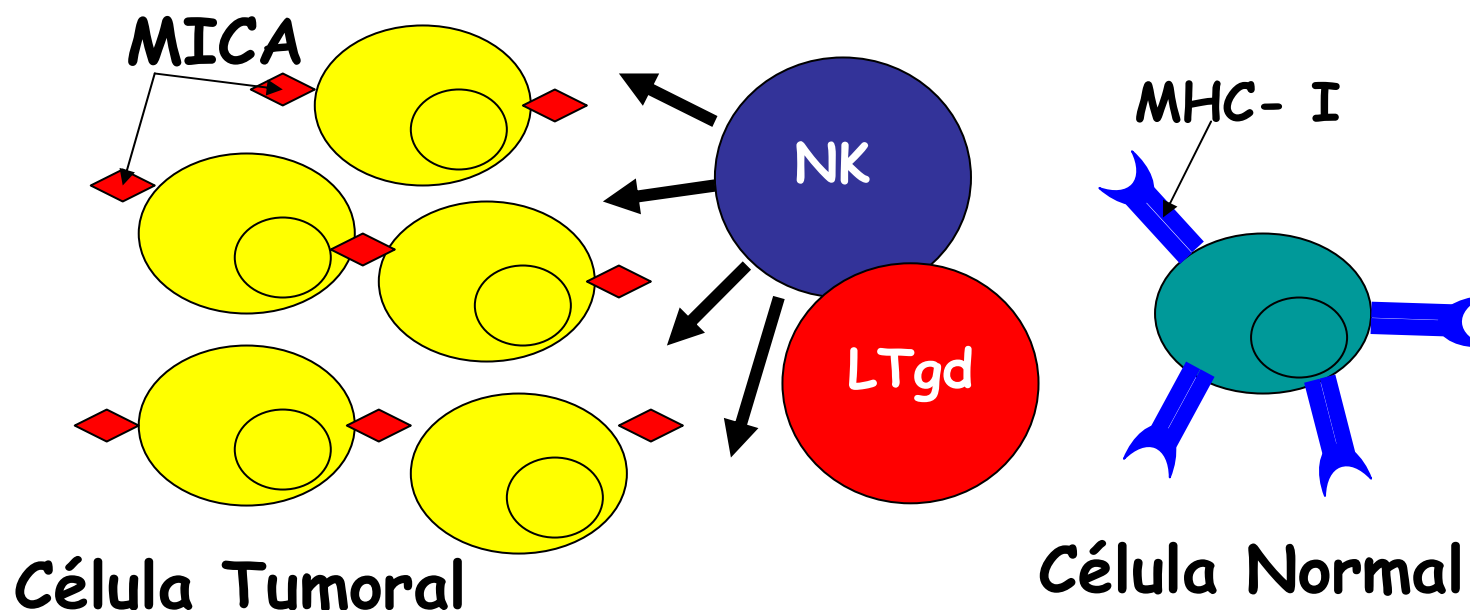


Respuesta Inmune en Tumores

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



Son los únicos componentes de la Inmunidad Innata ?

Anticuerpos Naturales

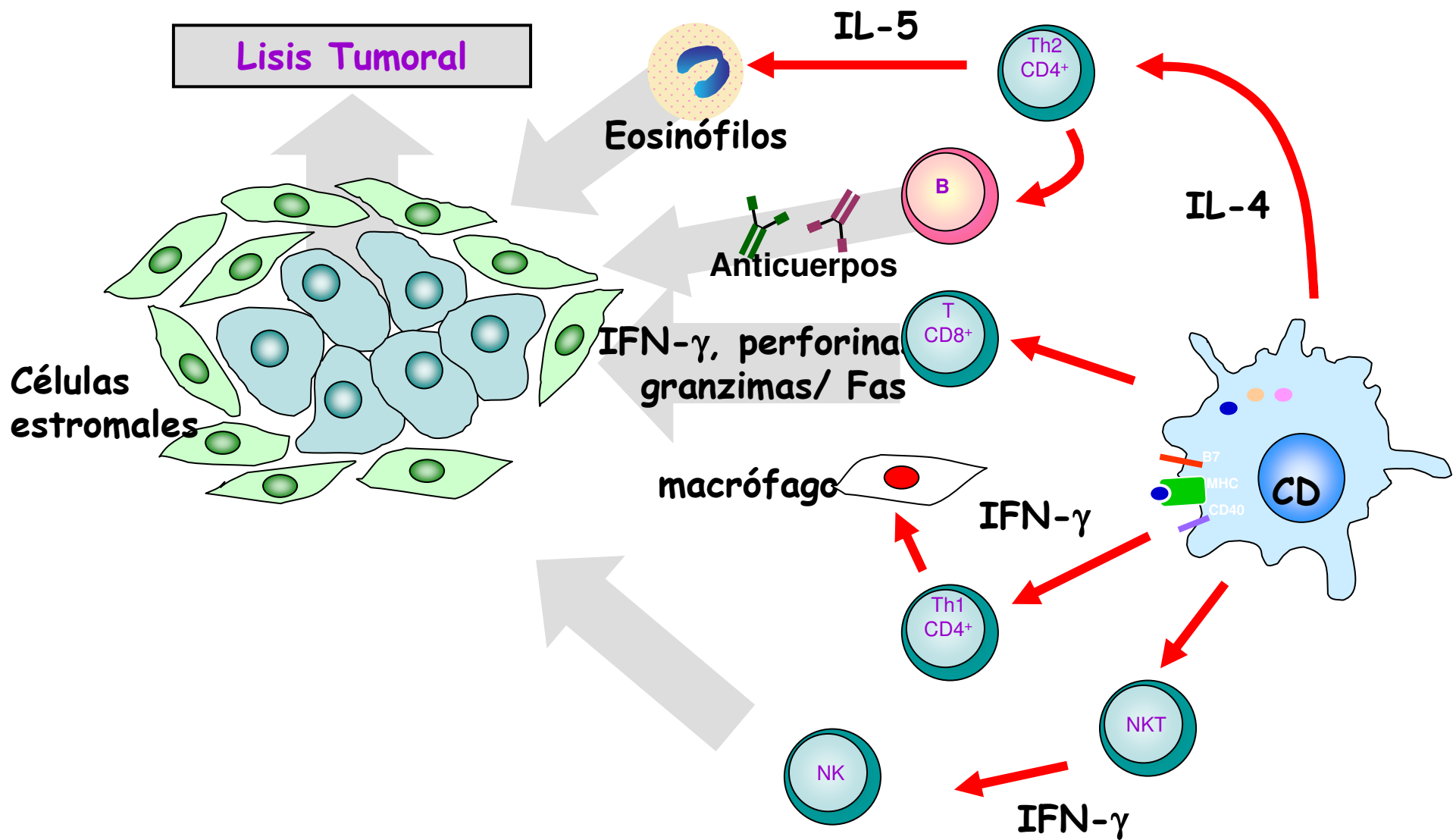
Reconocen hidratos de carbono alterados (neoantigenos, xenoantígenos)

Activan el complemento.

Migración de neutrófilos: inflamación

Señales de daño: HSP, fibronectina

Respuesta inmune antitumoral



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

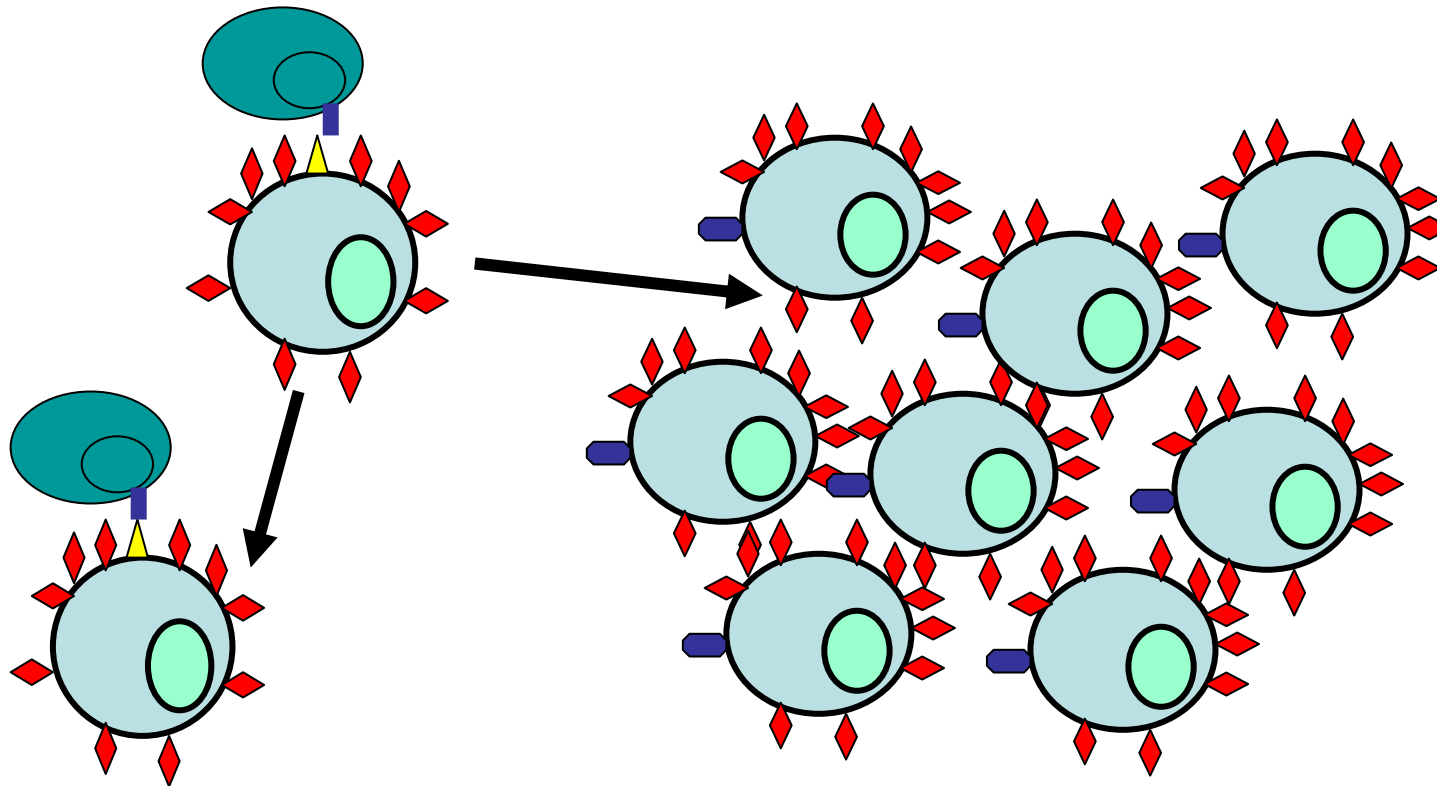
Modificación de la célula tumoral

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

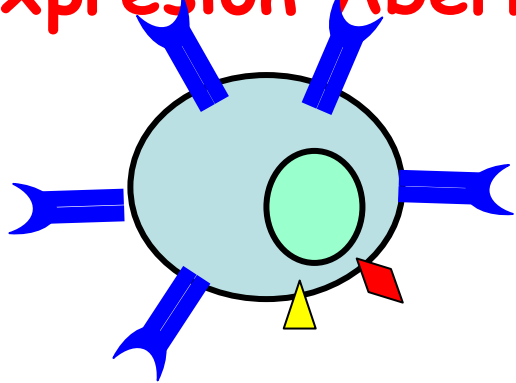
2- DEFICIENCIA EN EL PROCESAMIENTO Y PRESENTACION ANTIGENICA

Expresión reducida de MHC-I

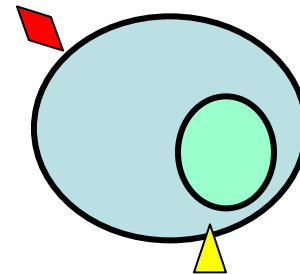
Ausencia total de MHC-I / péptido (defecto en la síntesis de B-microglobulina, TAP, LMP, MHC, calnexina, etc.)

Perdida de haplotipo, locus, alelo.

Expresión Aberrante de MHC-I no clásico



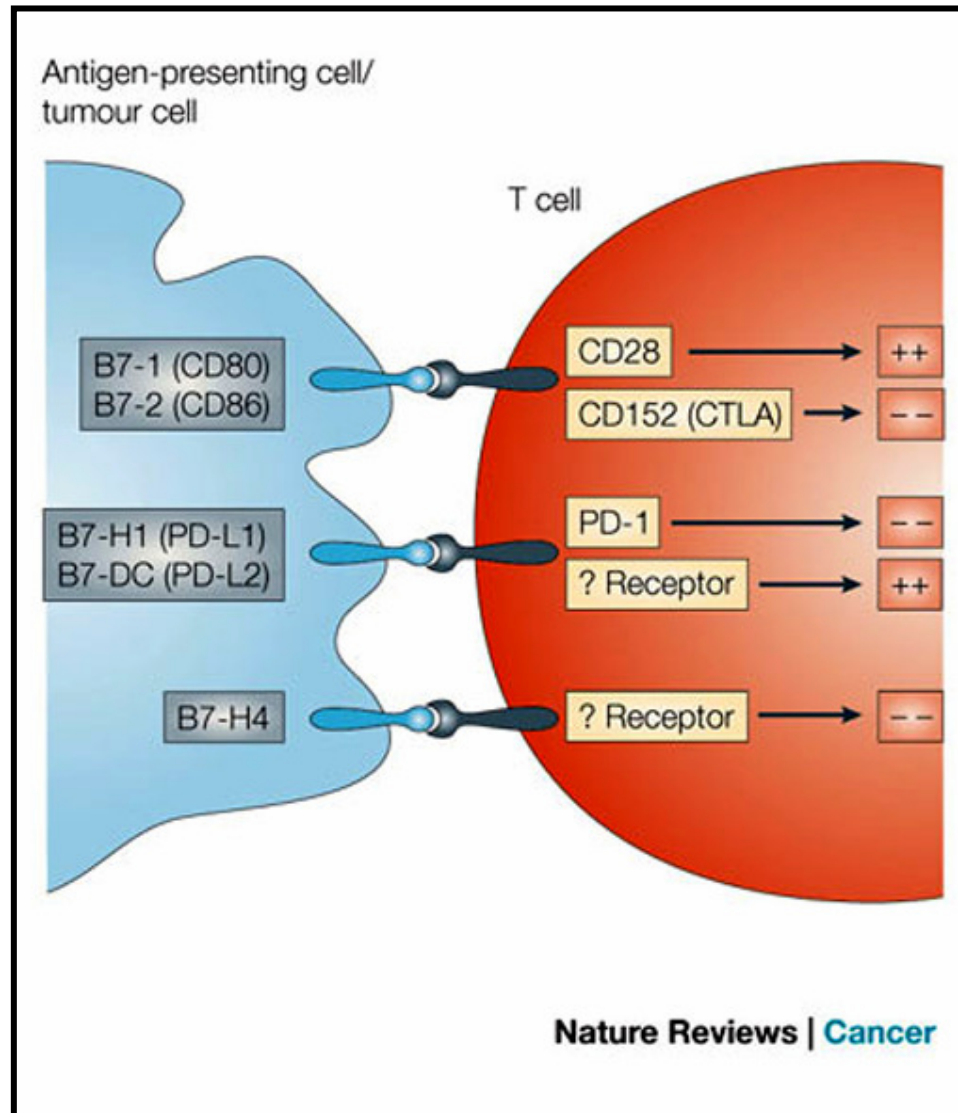
Célula Normal



Célula Tumoral

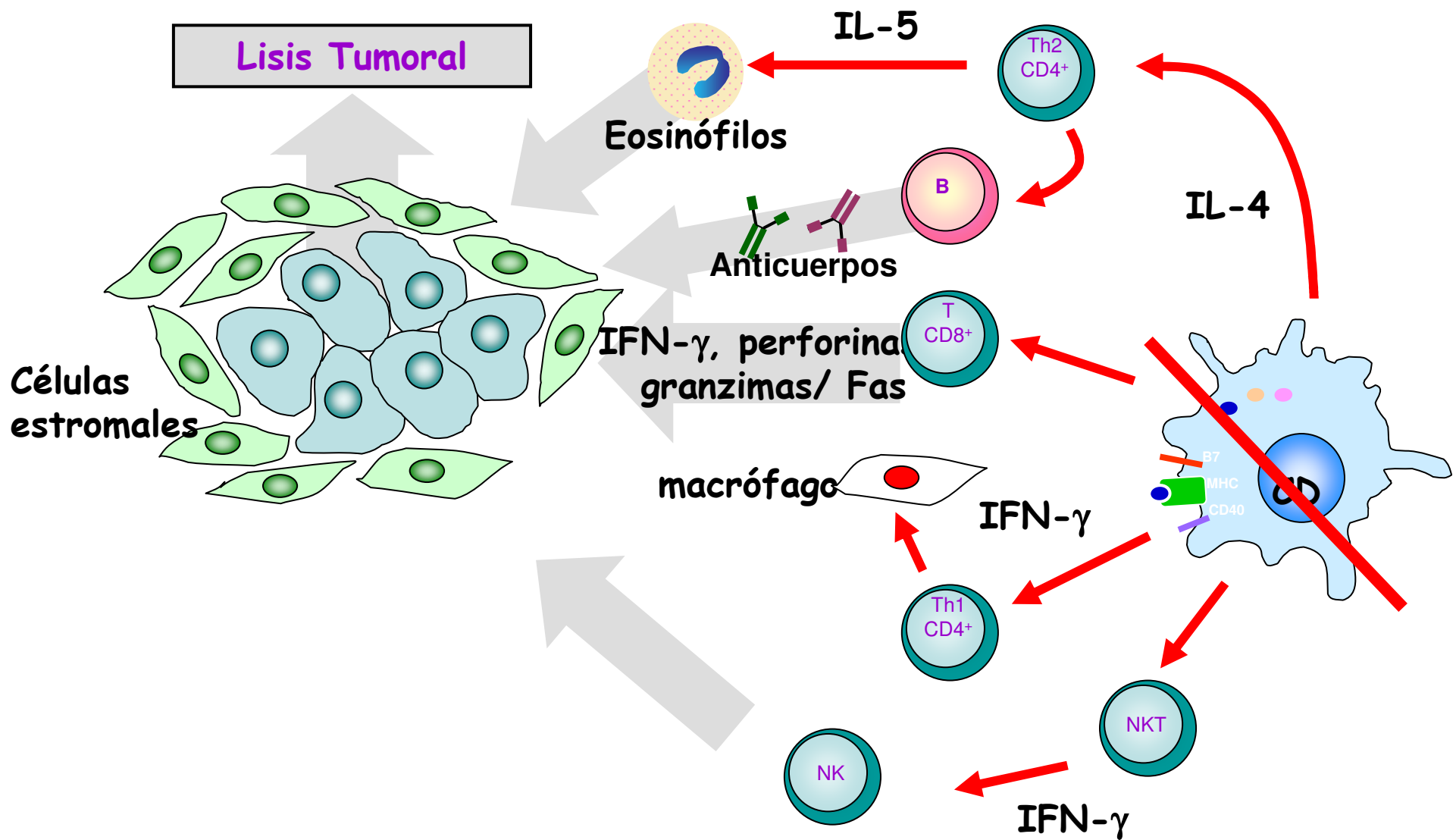
Edición Tumoral

3-Alteración de las señales coestimulatorias



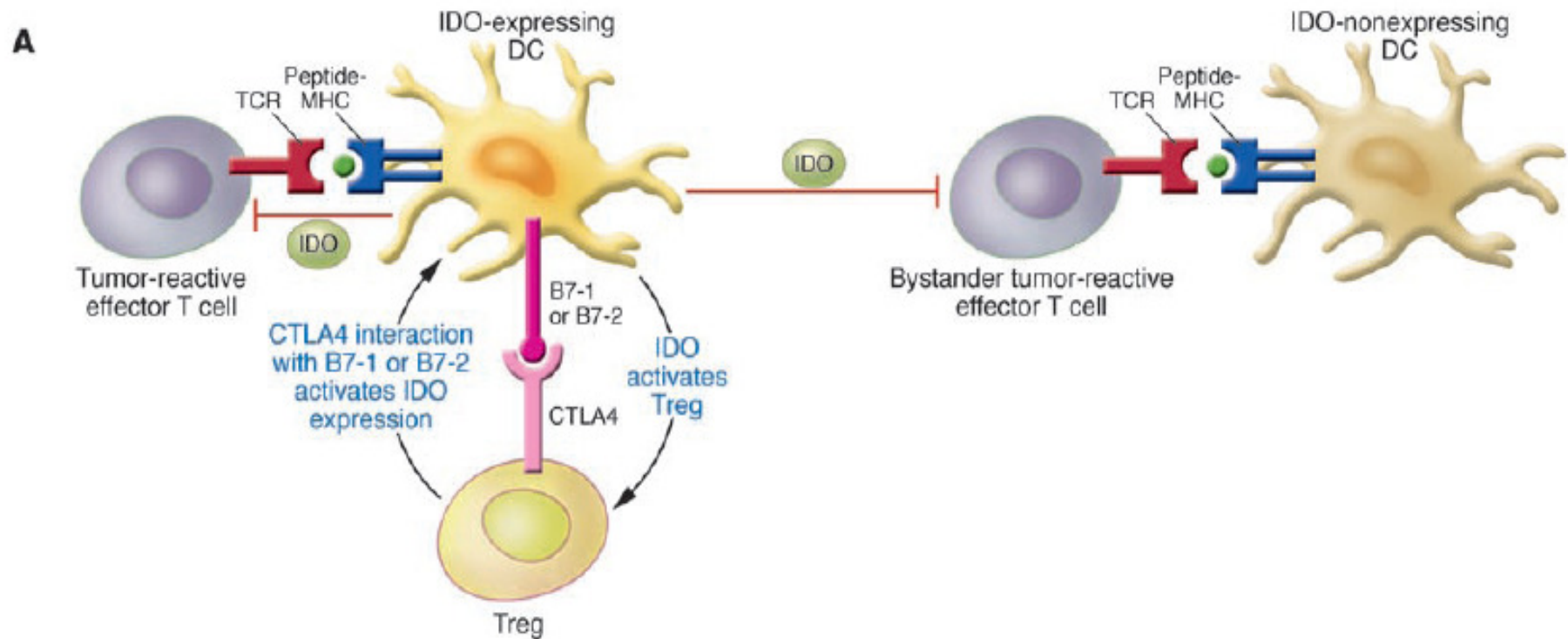
Los tumores escapan de la acción de los LTc por expresar B7-H4

Respuesta inmune antitumoral

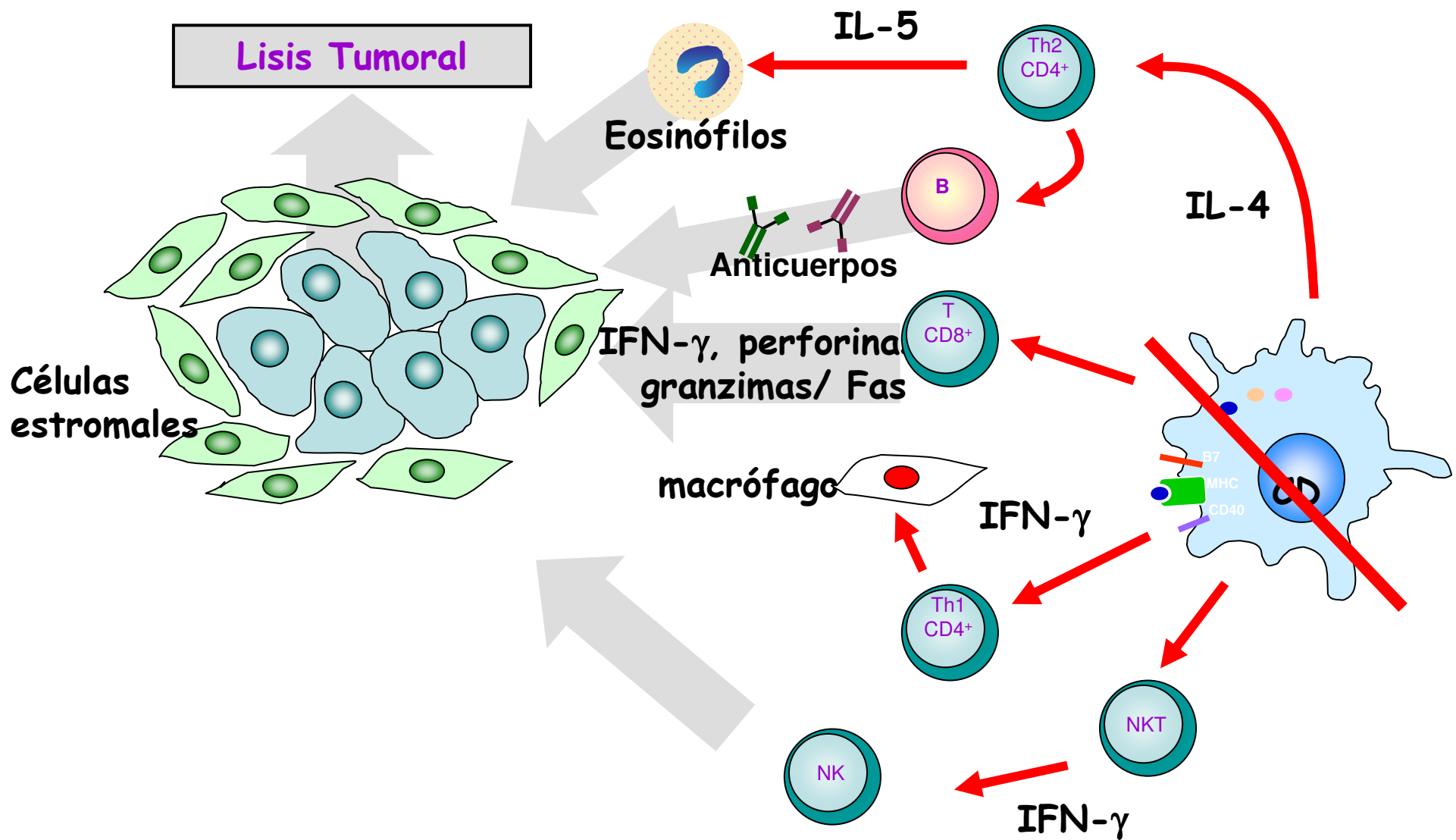


4- Defecto en la funcionalidad de CD

(MHC-II, CD80/86, inmaduras, expresión de IDO)

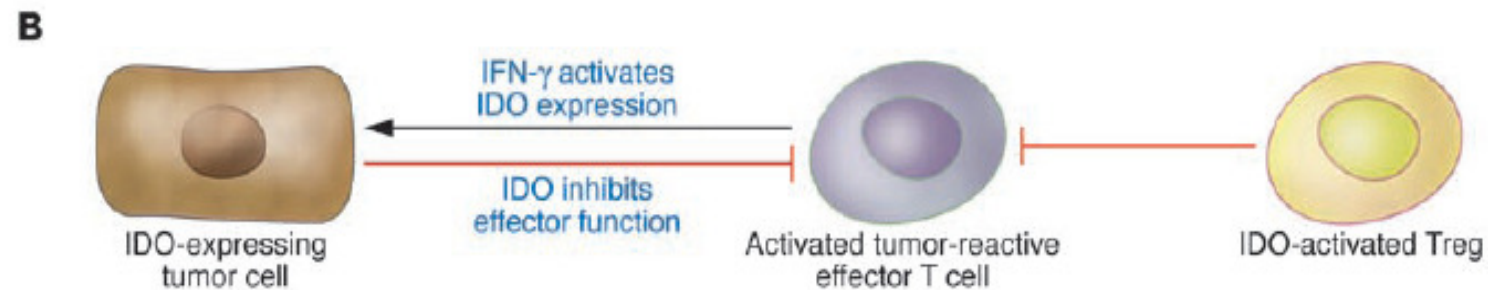
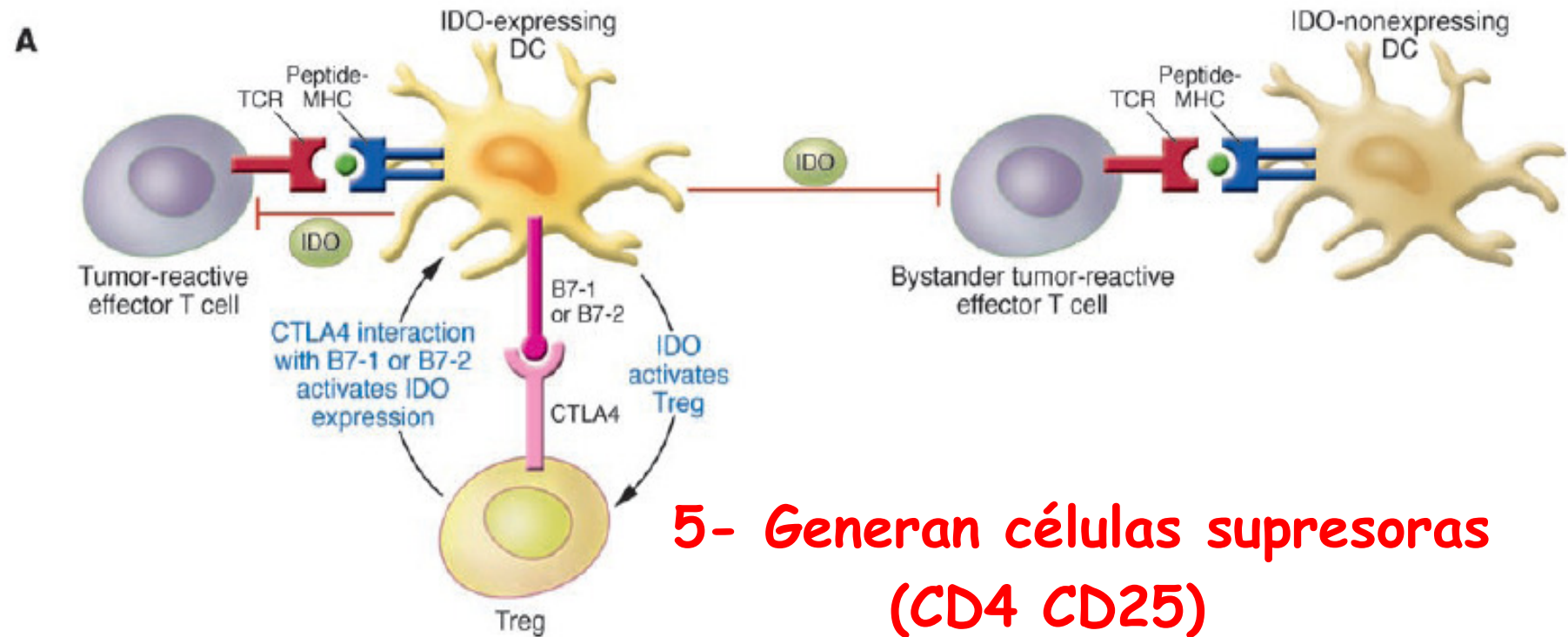


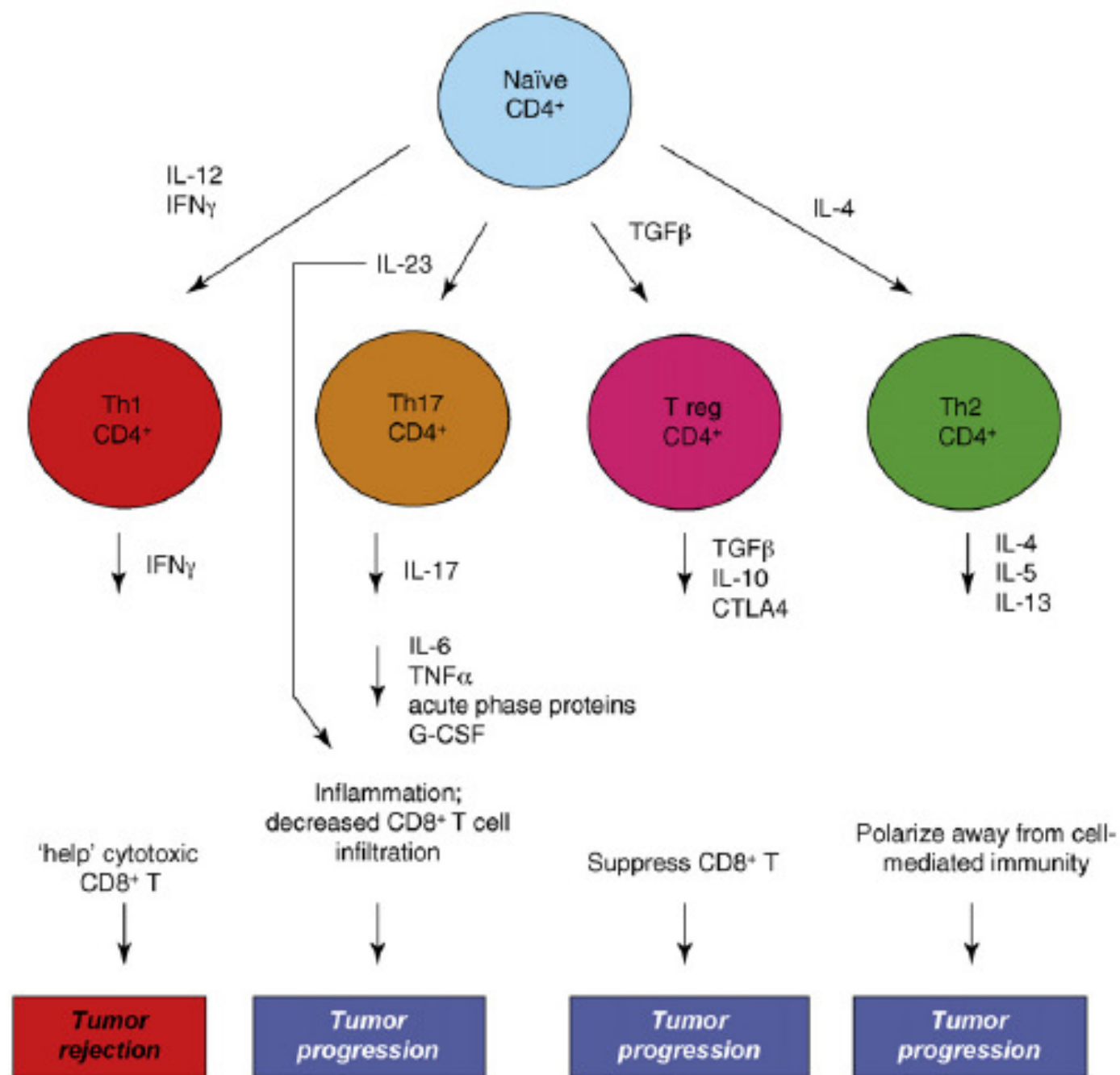
Respuesta inmune antitumoral

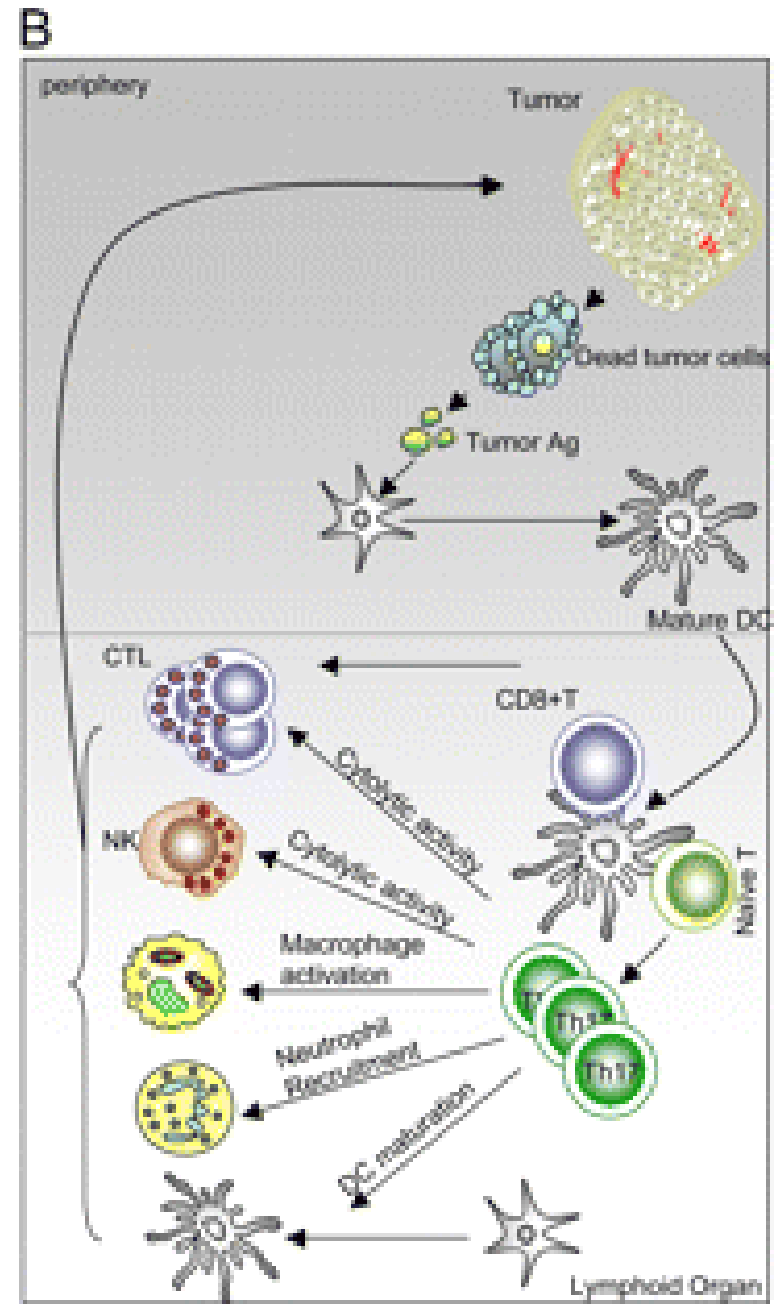
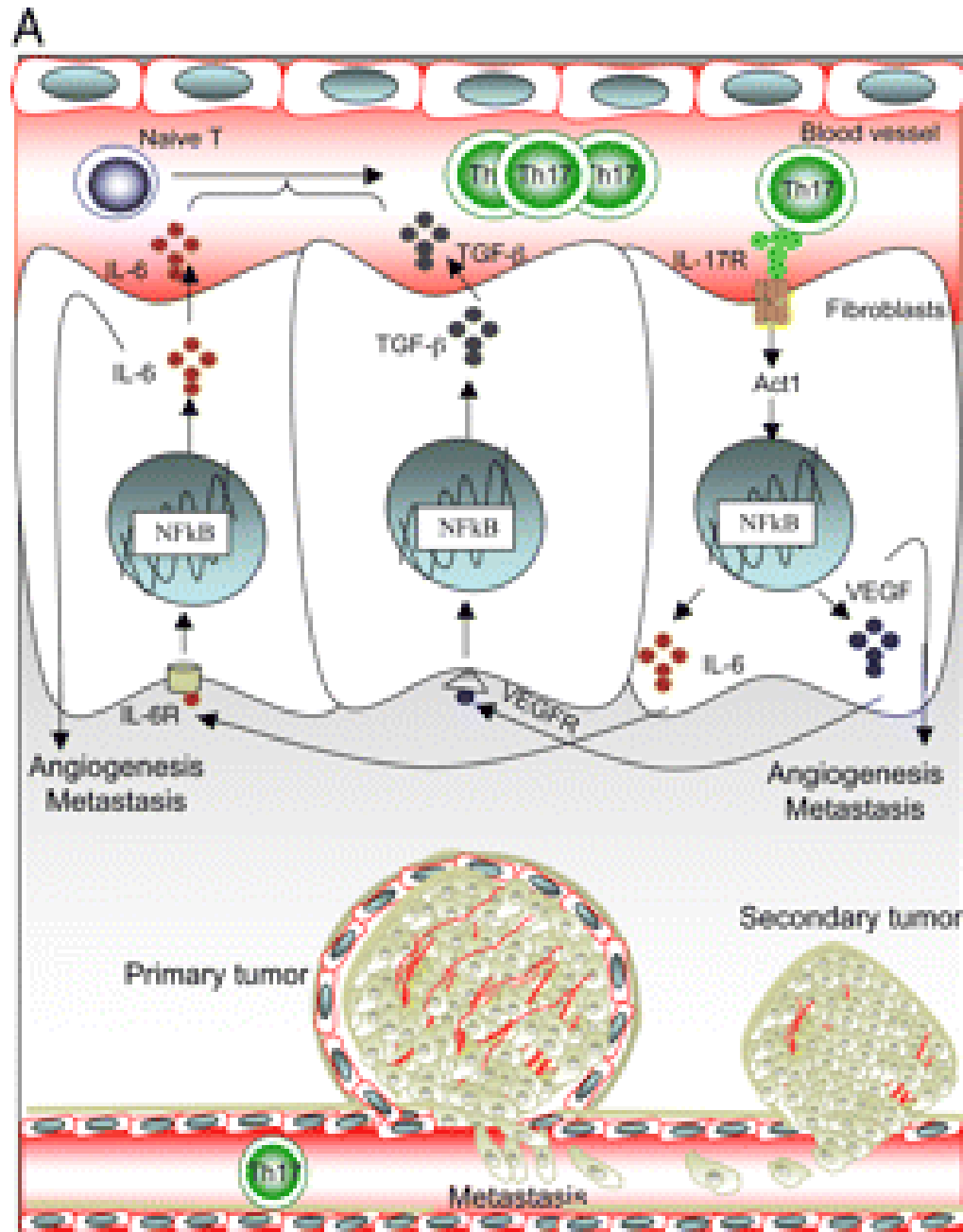


4- Defecto en la funcionalidad de CD

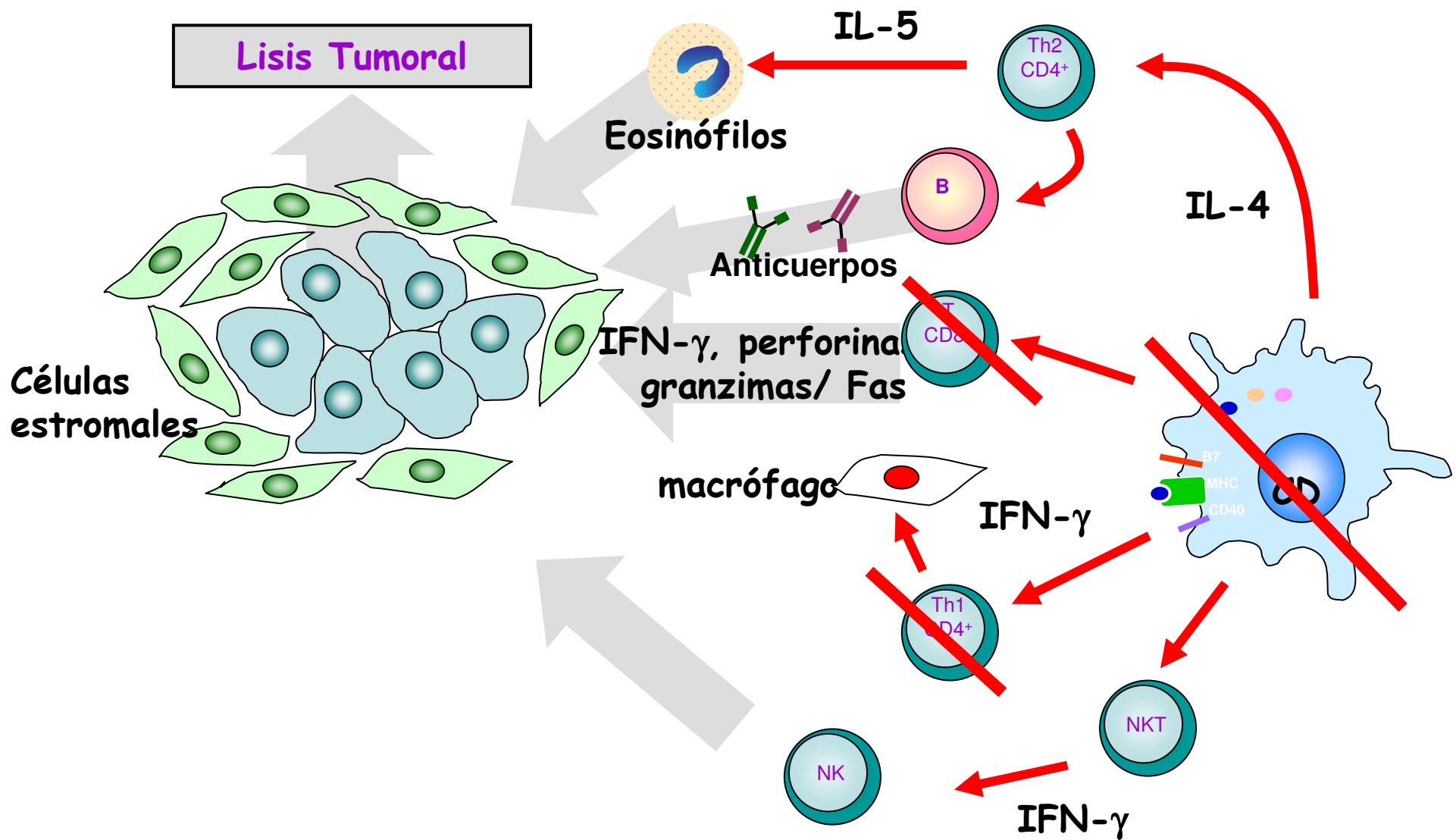
(MHC-II, CD80/86, inmaduras, expresión de IDO)







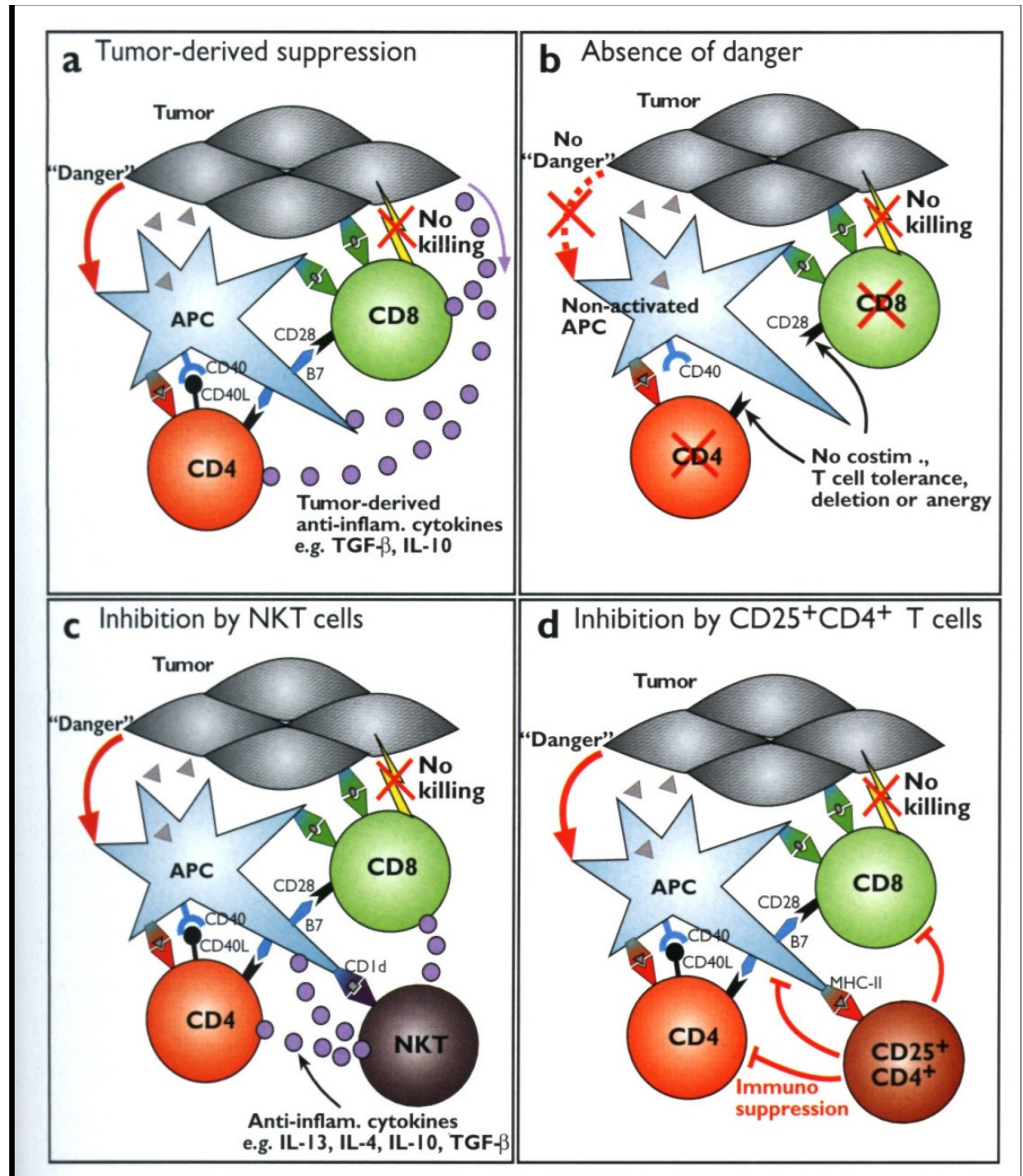
Respuesta inmune antitumoral



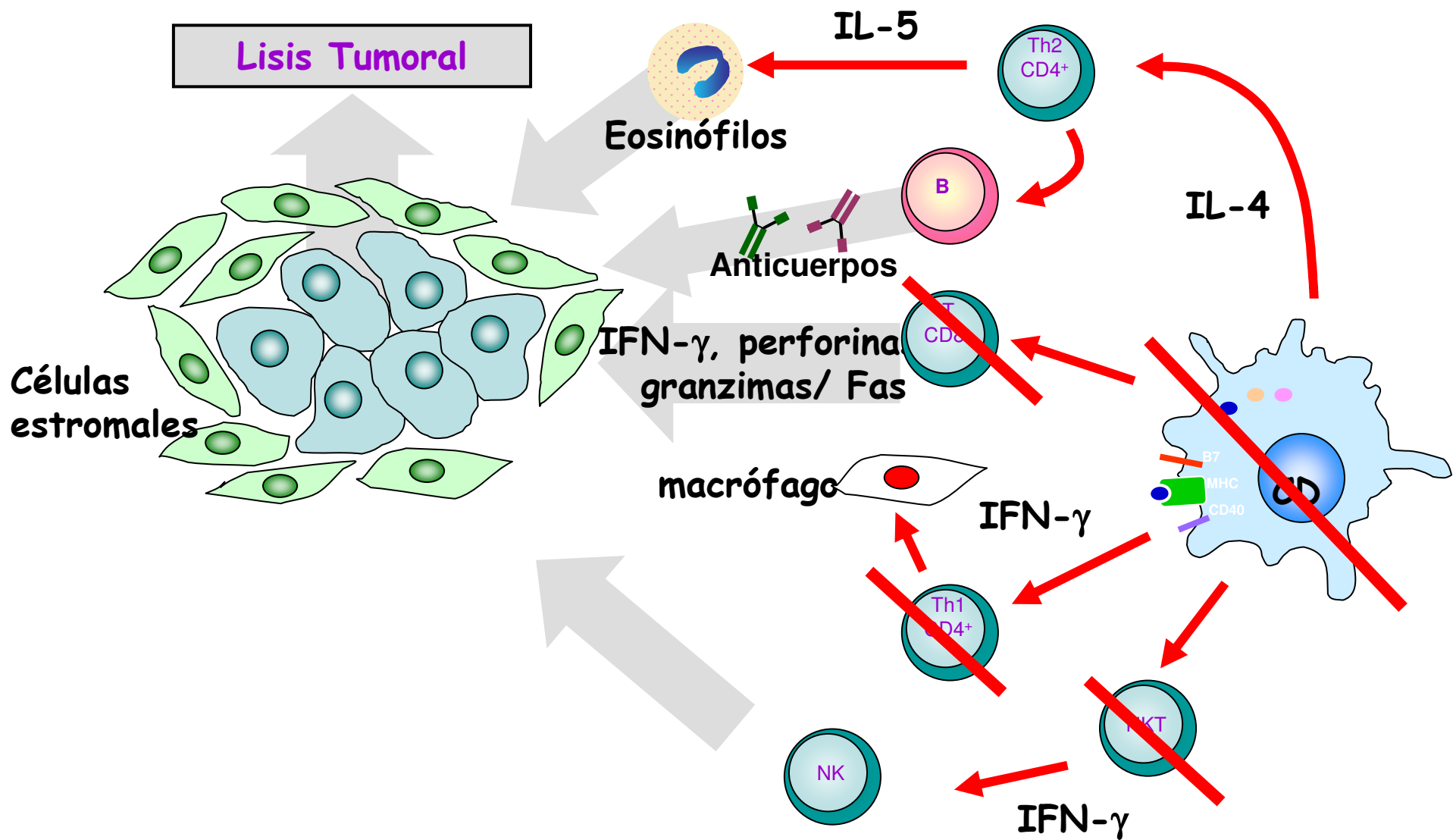
6-Generan células NKT2 y células supresoras (CD4 CD25)

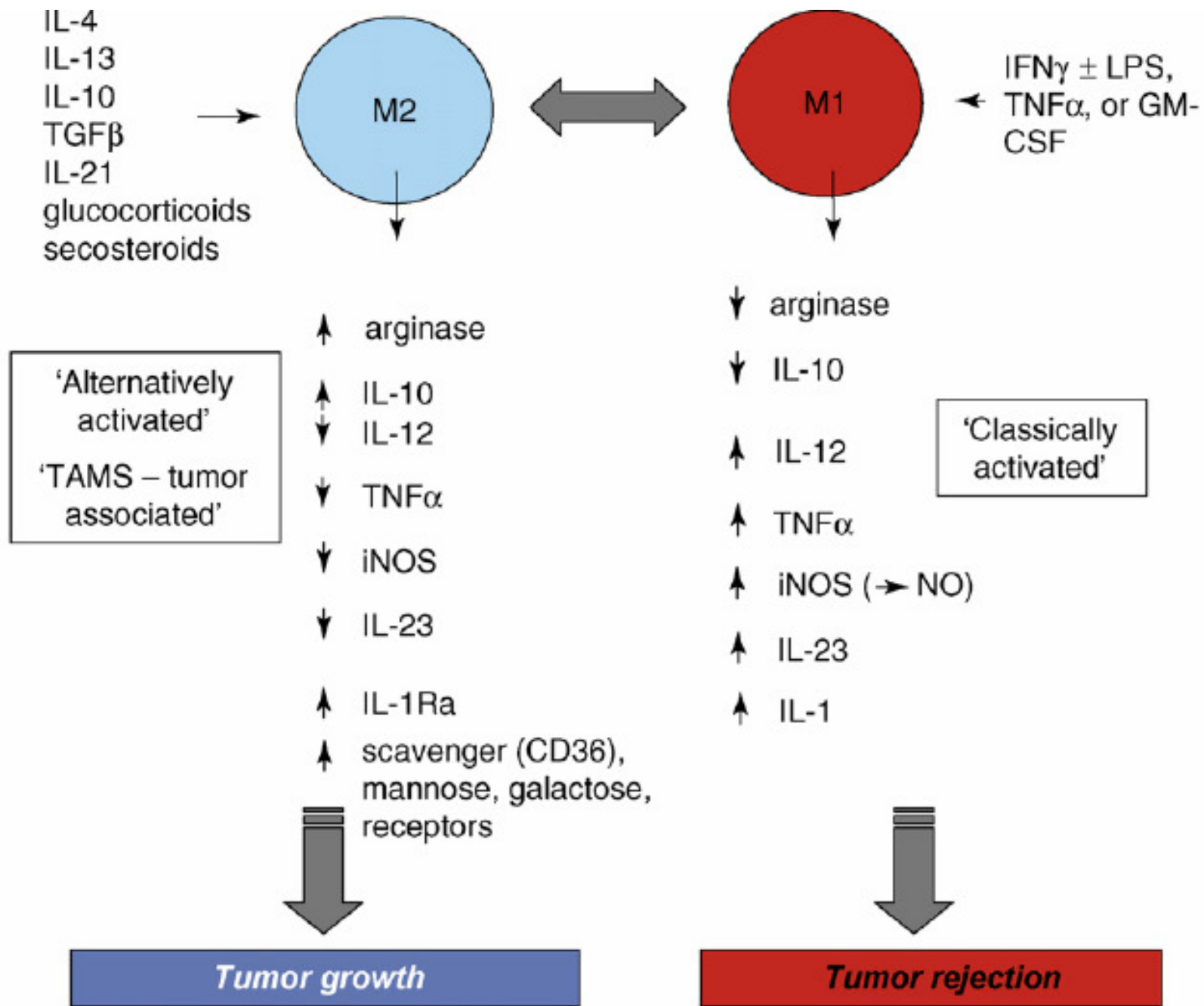
7- Secretan moléculas inmunosupresoras.

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

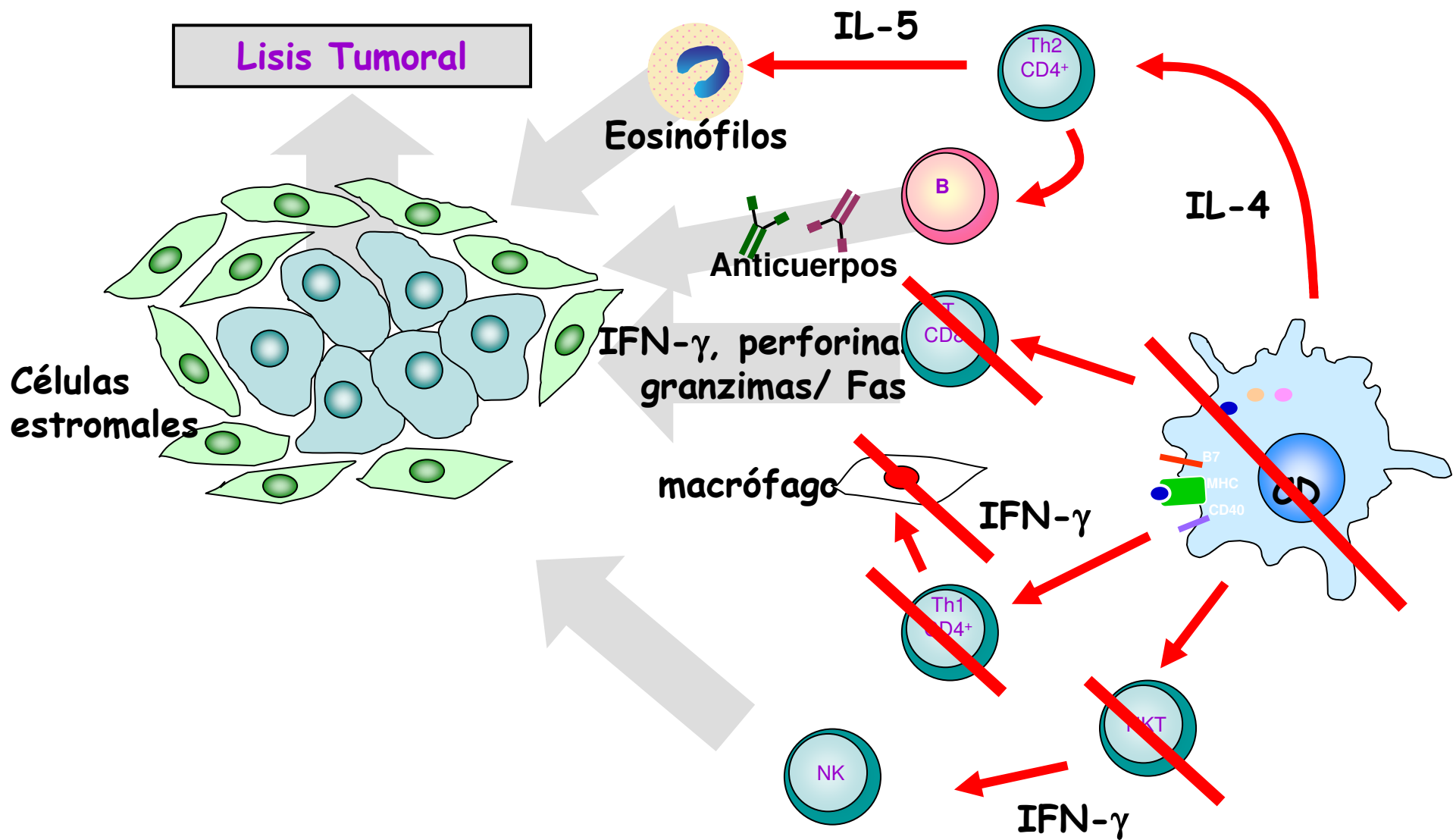


Respuesta inmune antitumoral

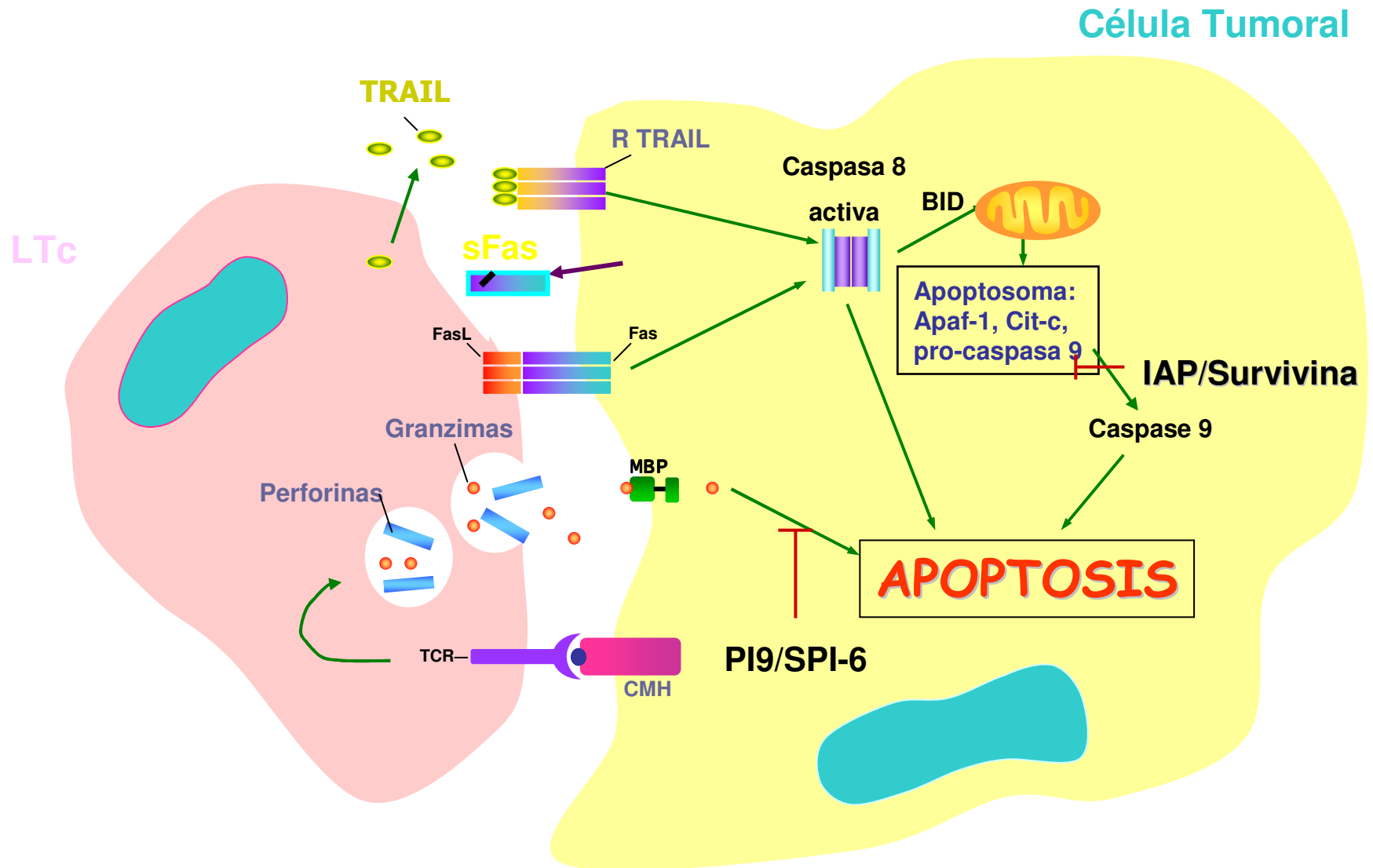




Respuesta inmune antitumoral

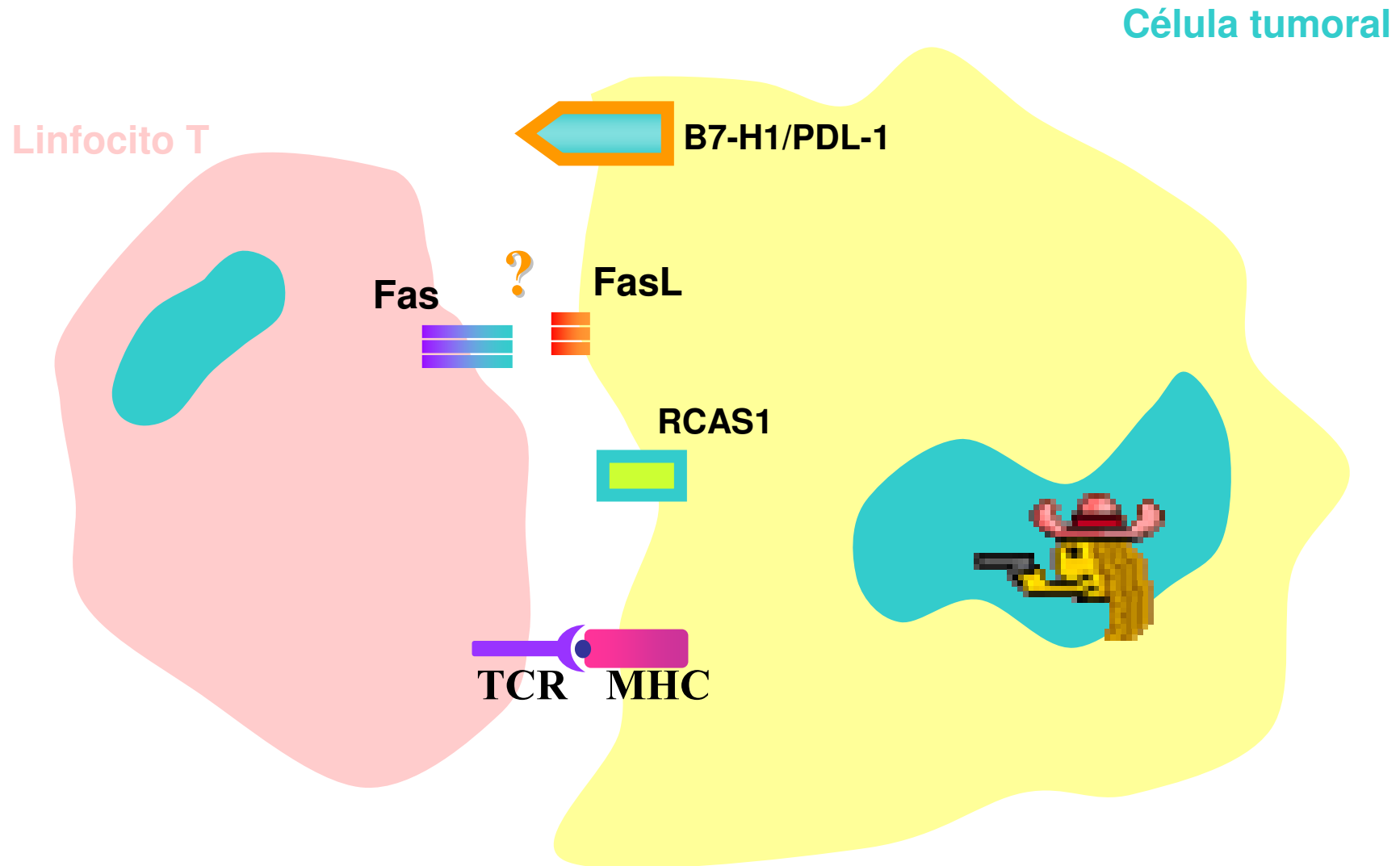


8- Expresión de Proteínas anti-apoptóticas

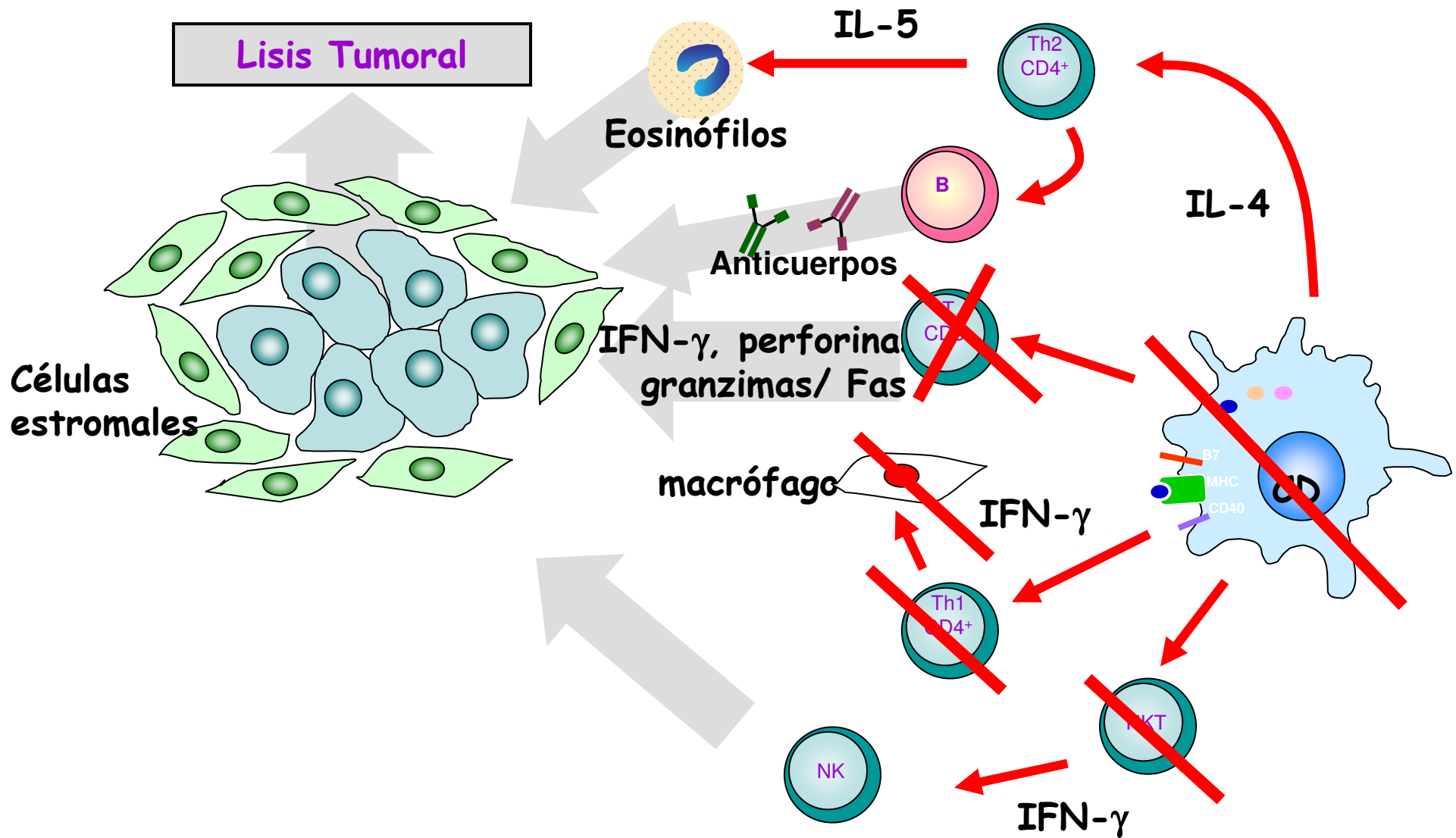


HIPOTESIS DEL CONTRA-ATAQUE TUMORAL

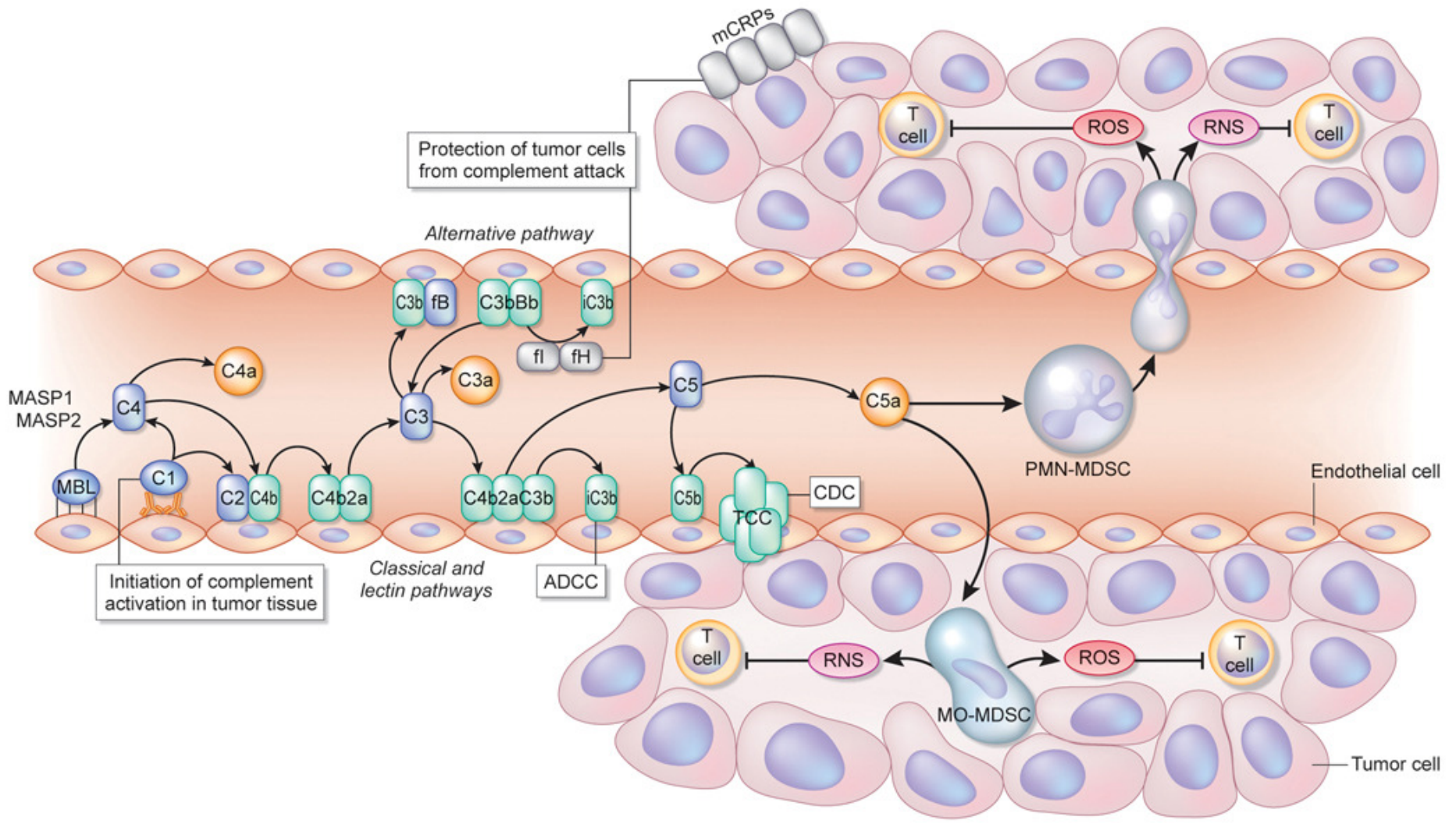
Disfunción de linfocitos infiltrantes



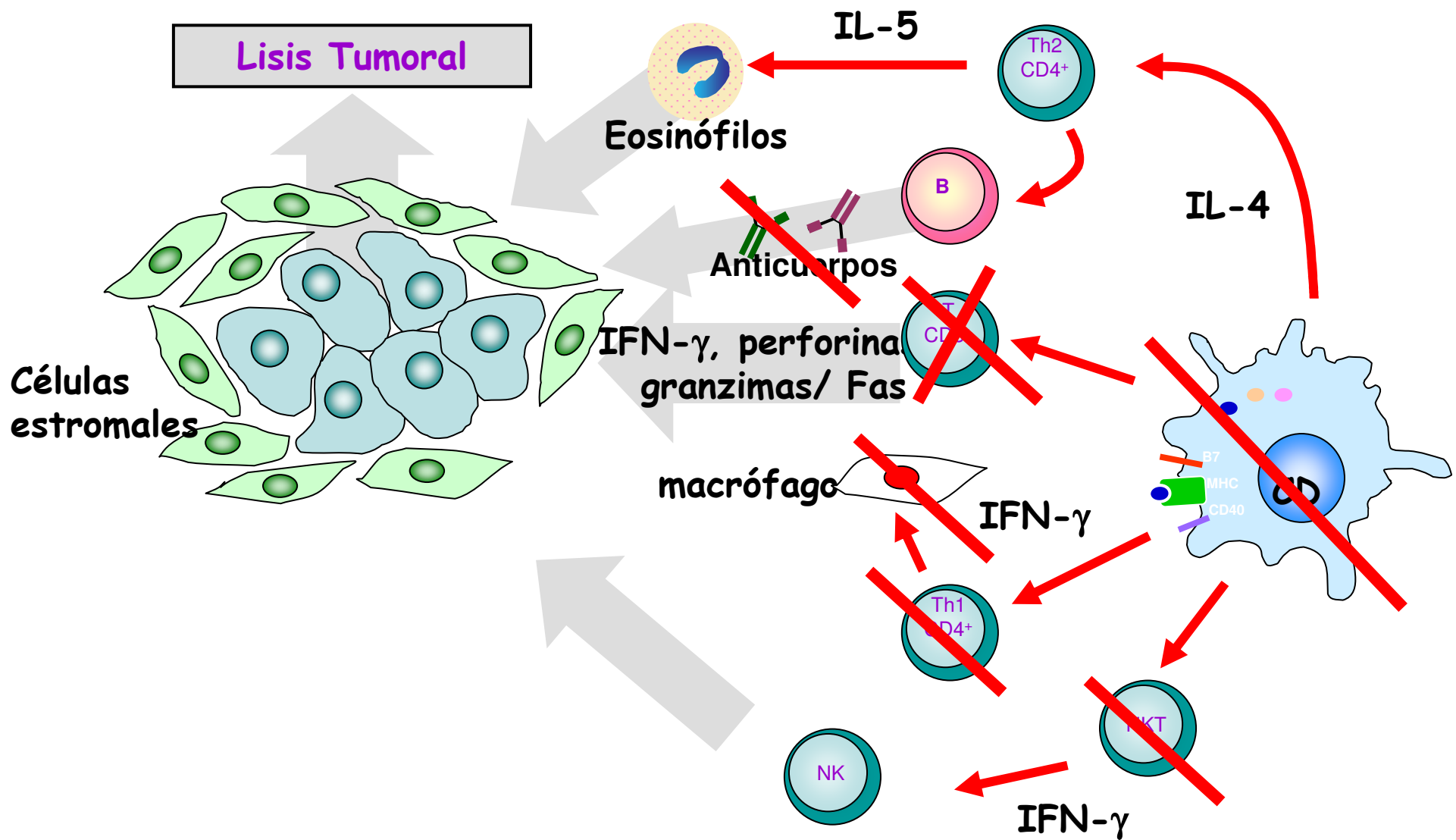
Respuesta inmune antitumoral

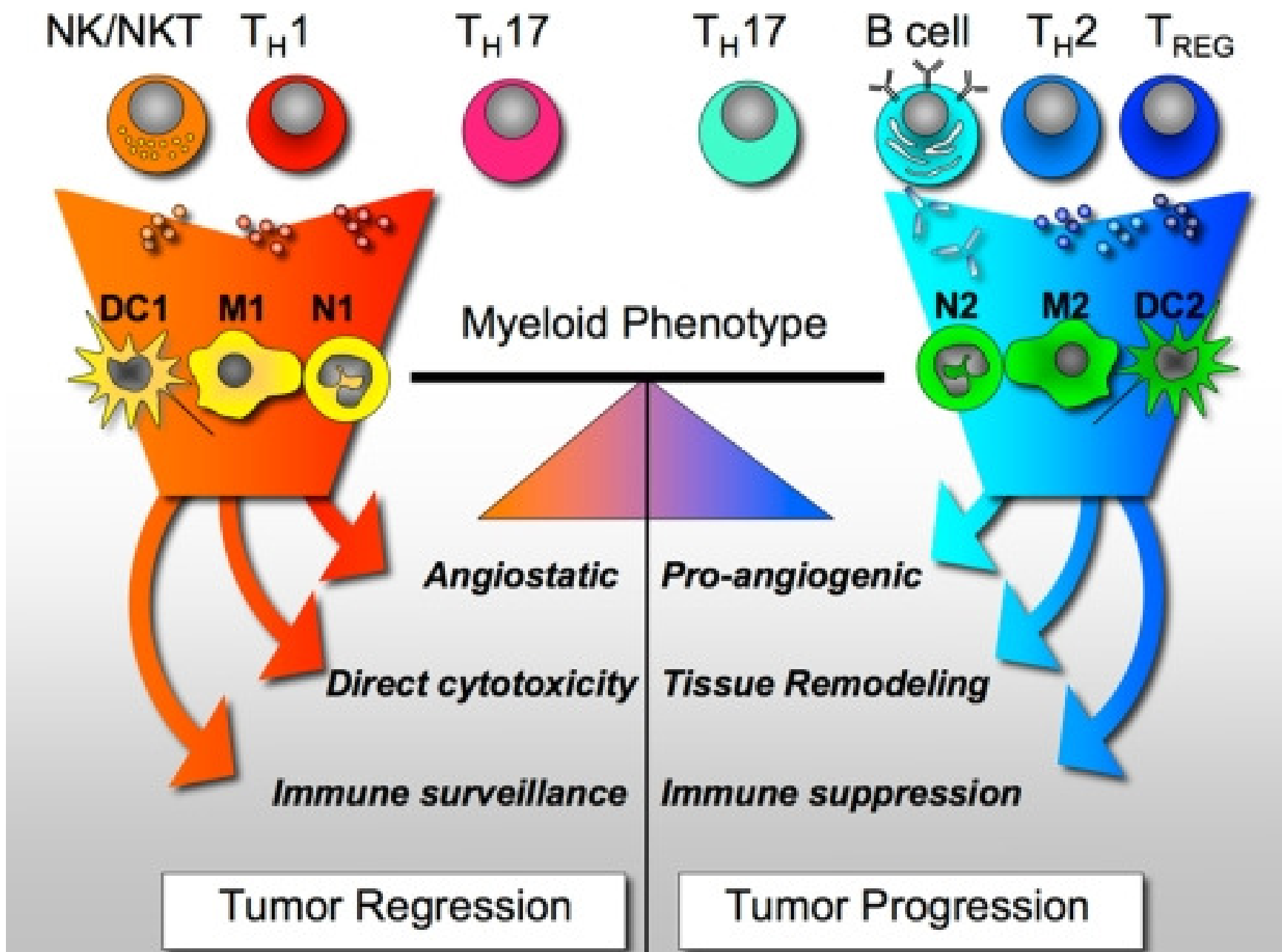


9- Expresan proteínas reguladoras del complemento (factor H, CD46, C4bp, CD55, CD59) o proteínas que las fijan (sialoproteína del hueso o osteopontina)

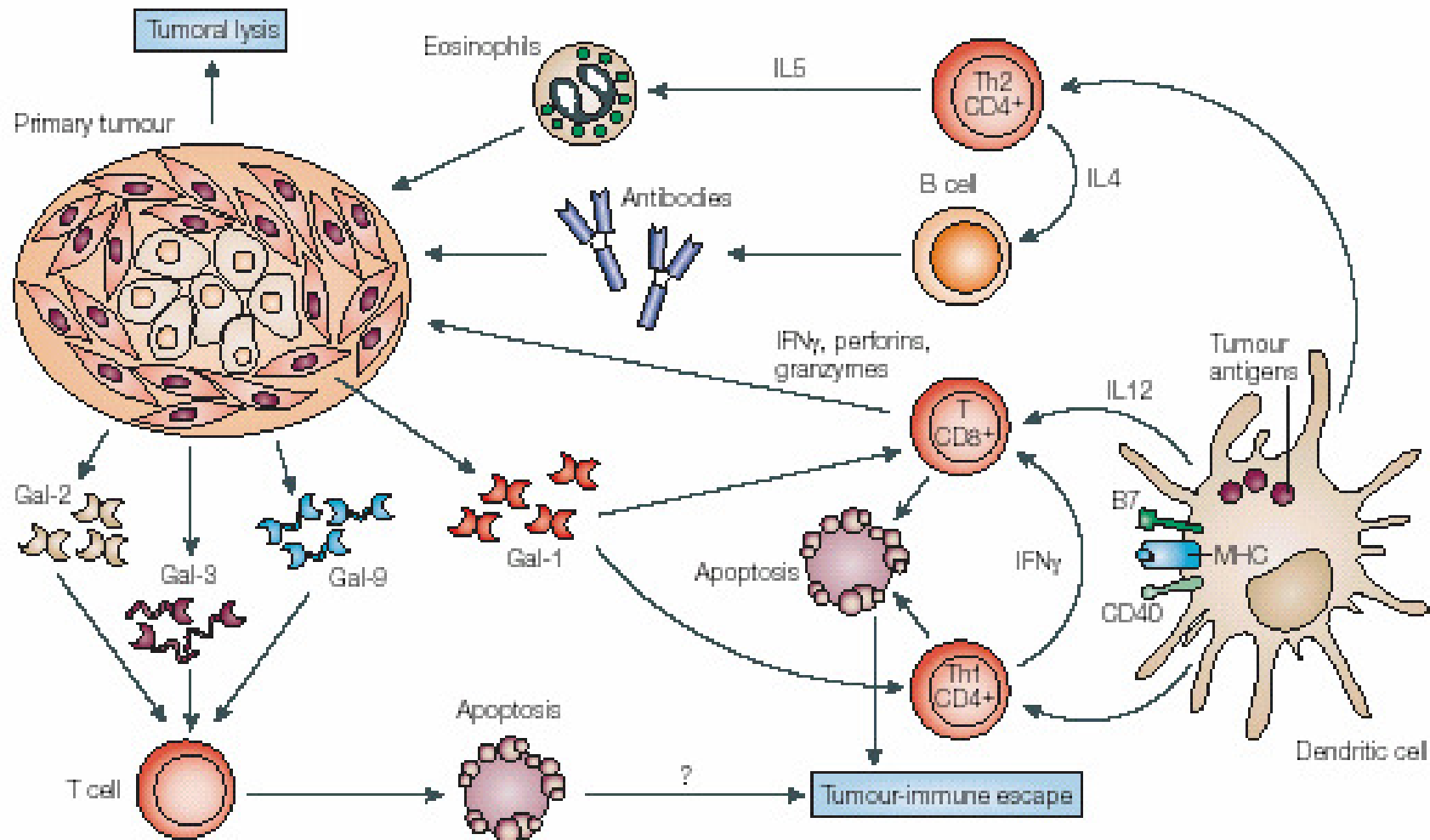


Respuesta inmune antitumoral

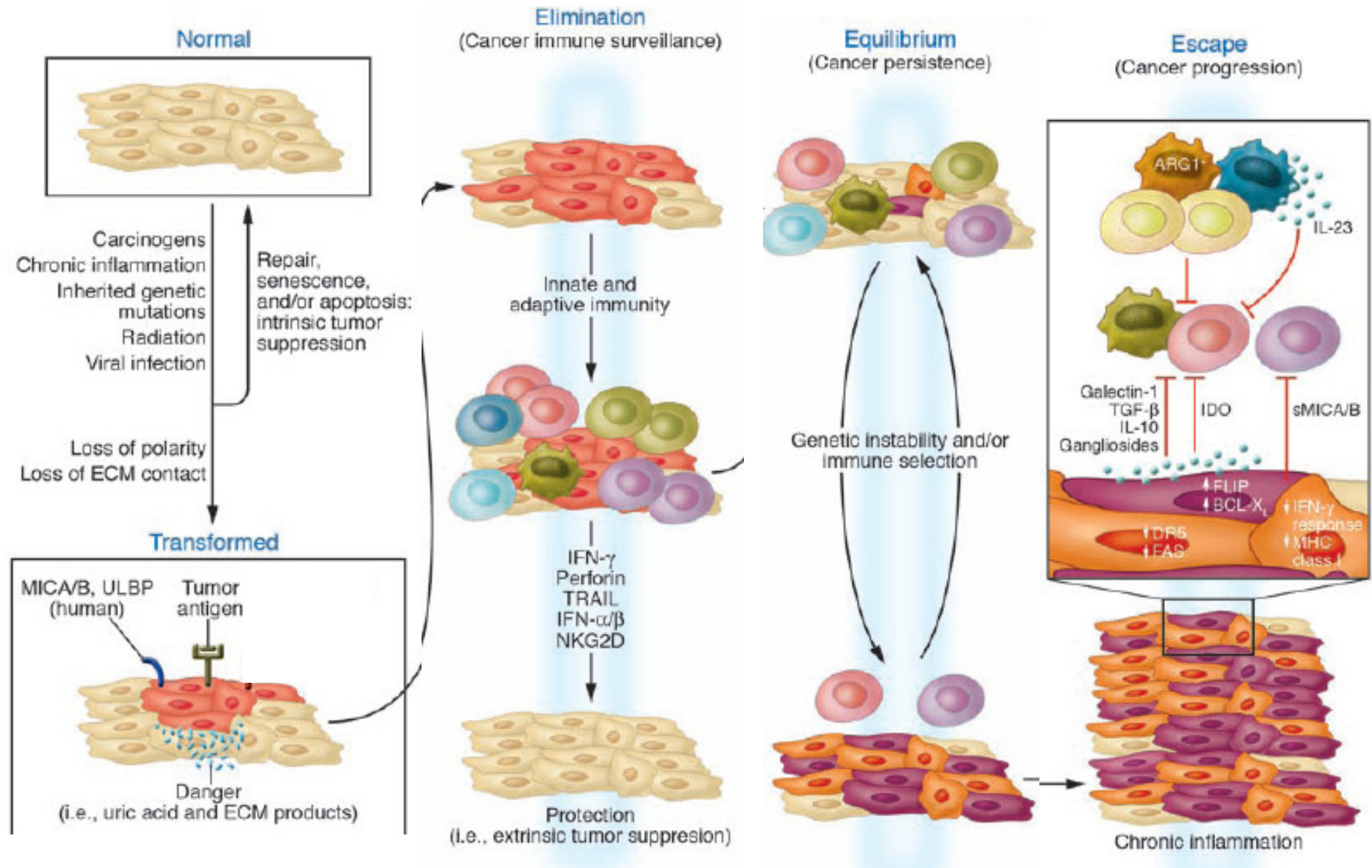




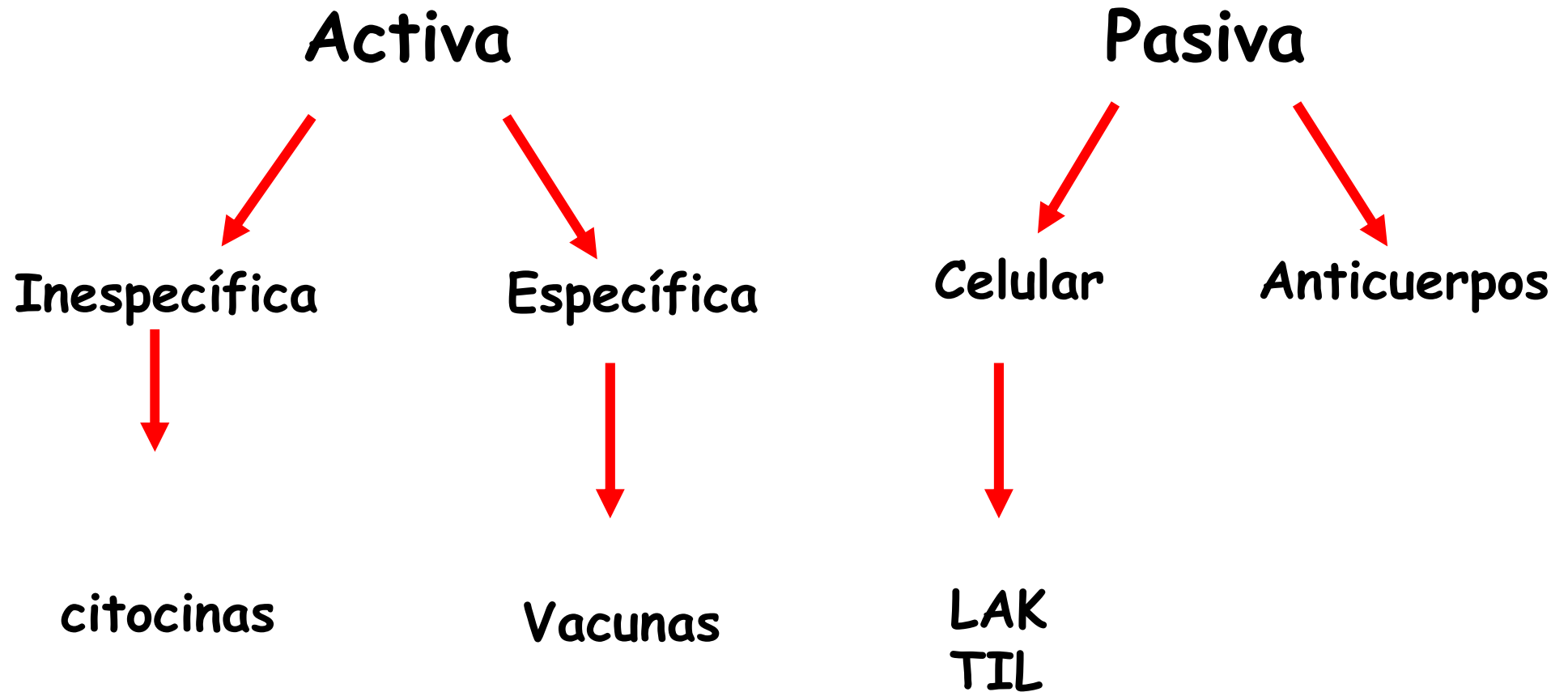
Galectinas y respuesta inmune anti-tumoral



Cancer immunoediting



Inmunoterapia



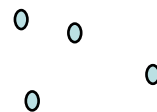
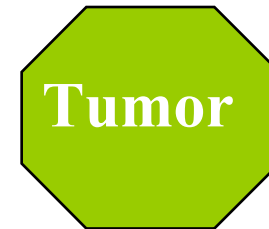
- **Inespecíficas:**

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

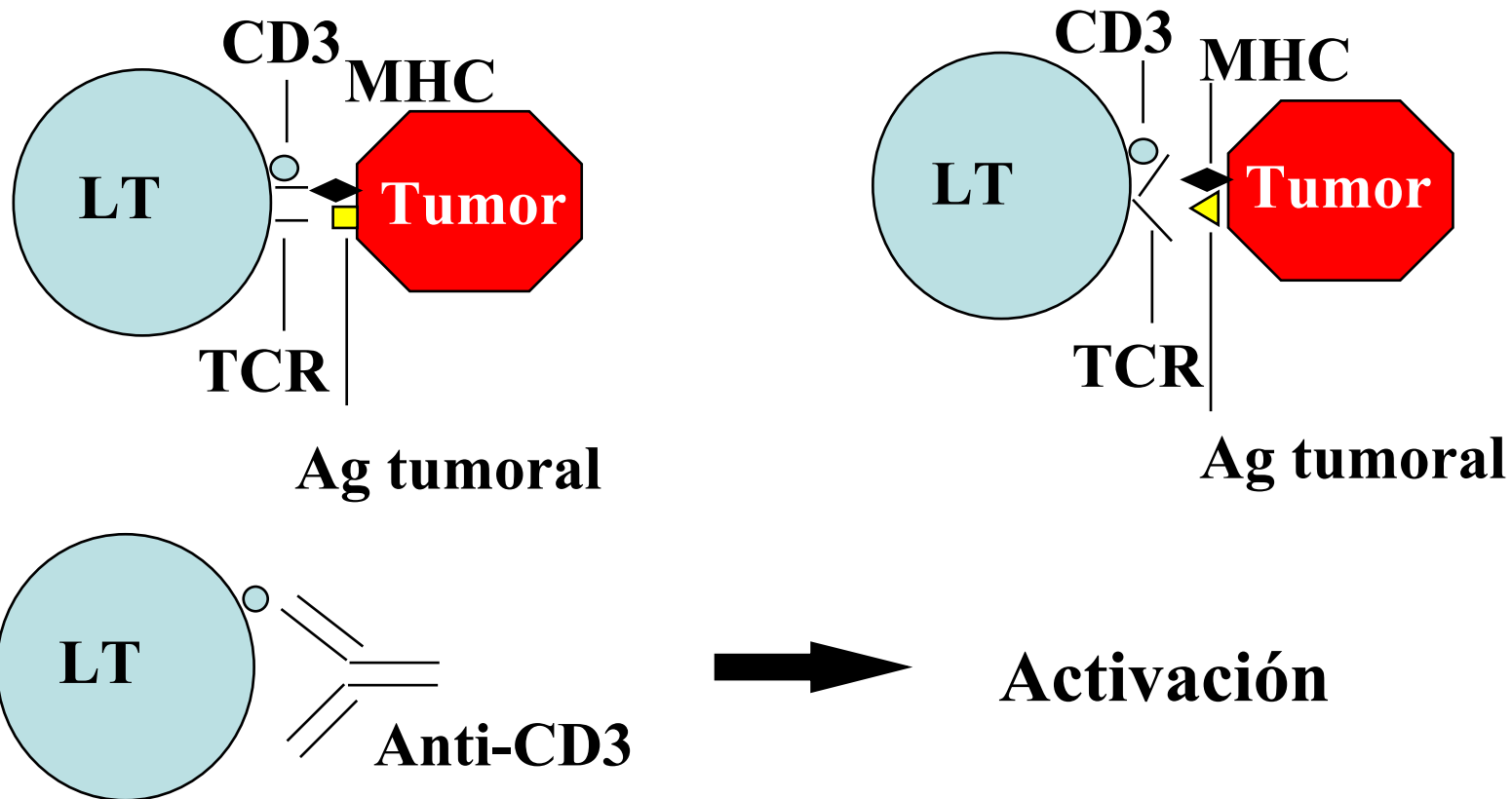
- **Micobacteria - melanoma, carcinoma de vejiga**

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

- **Muramil dipeptidasa**



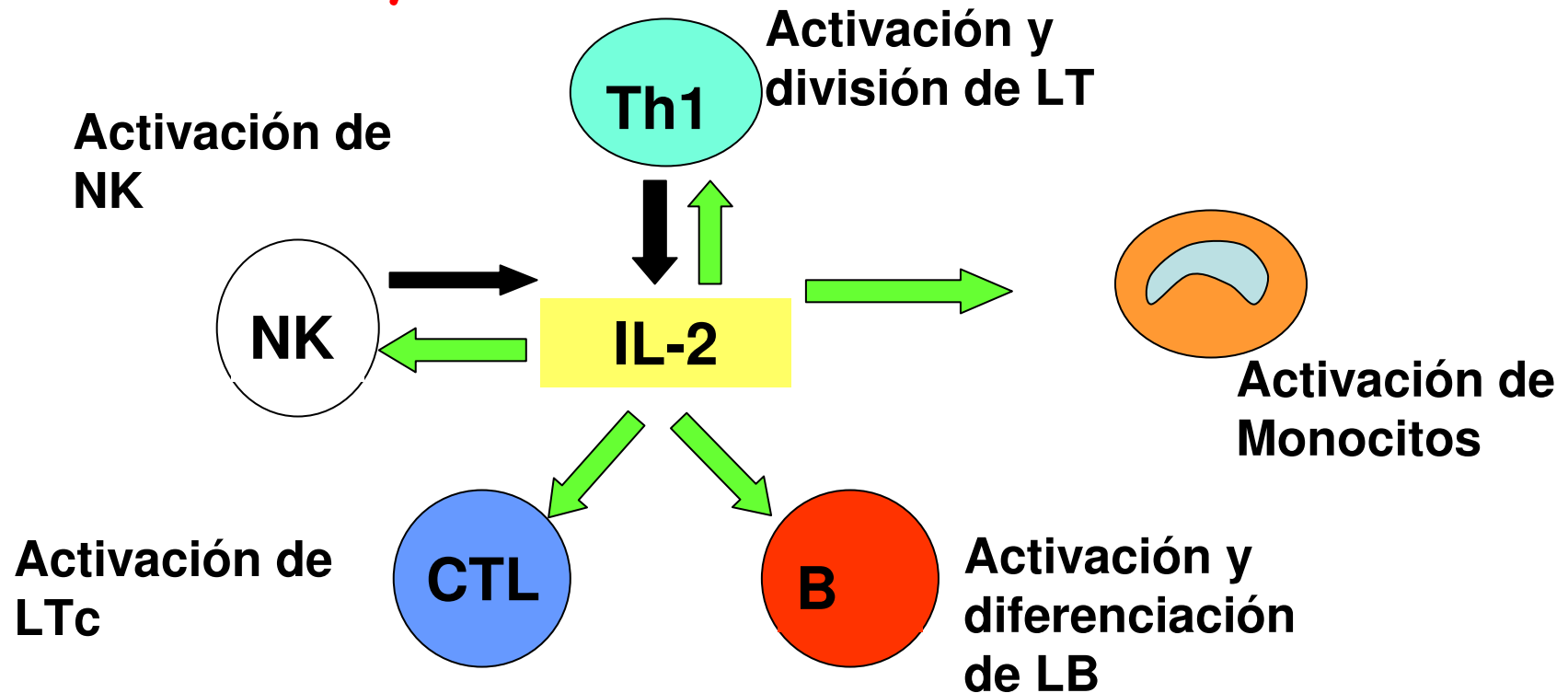
■ Anticuerpos Anti-CD3 - activación policlonal de LT



INMUNOTERAPIA CON CITOCINAS

IL-2

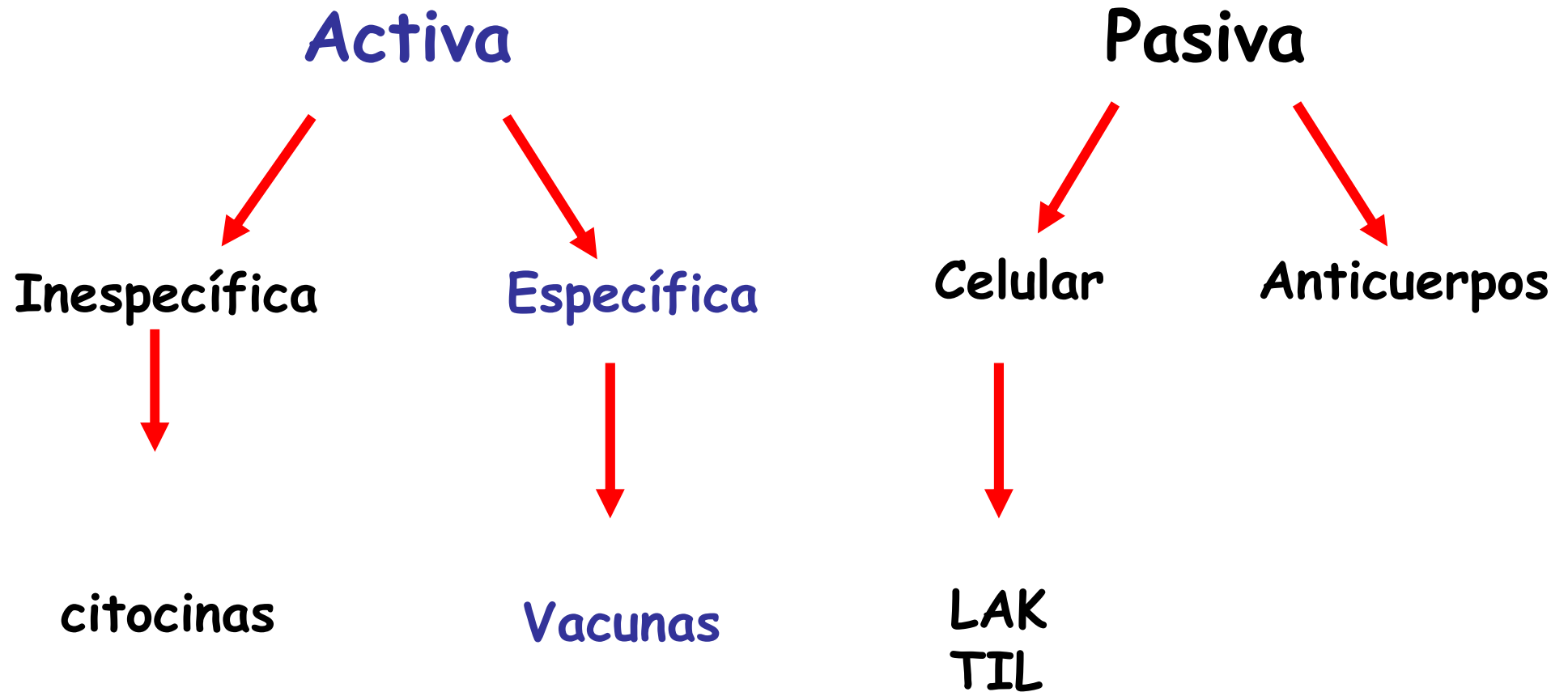
- Importante en la respuesta inmune
- Producida por Th1 y NK
- Activa Th y NK



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

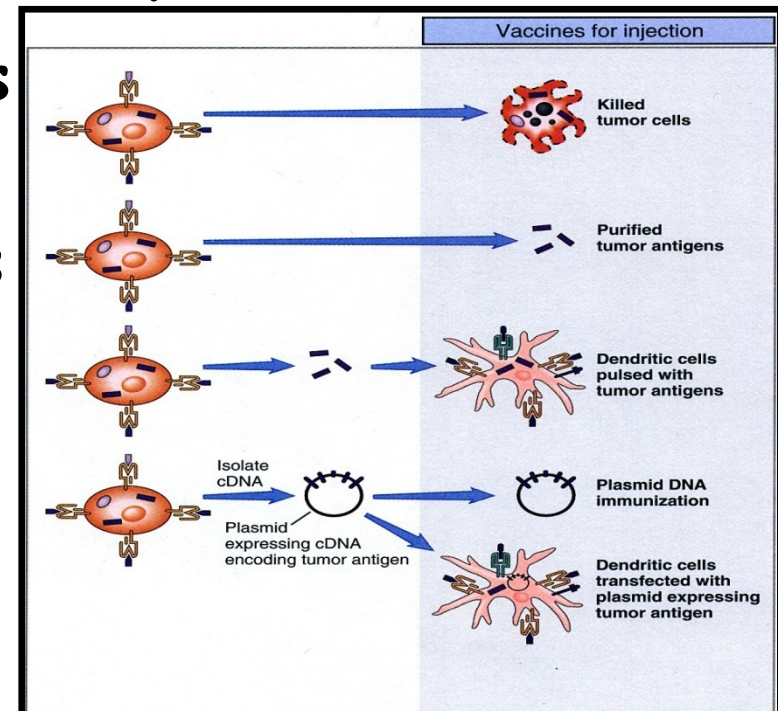
(1) V. de célula tumoral → Células alogénicas
→ Células autólogas

(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)

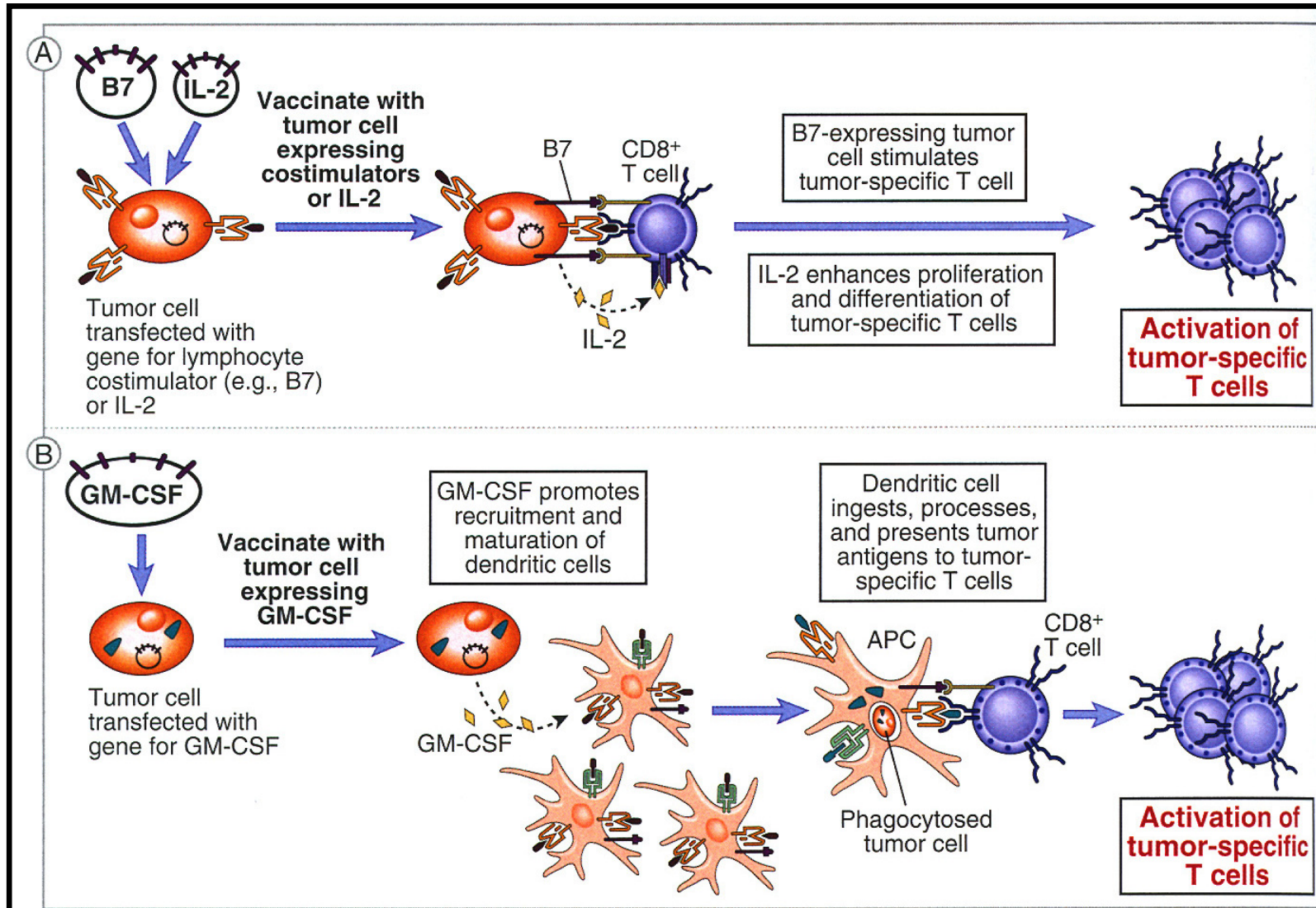
Genes
terapéuticos:
IL-1, IL-2, IL-
4, IL-6, IL-7,
IL-12

Generamos una
respuesta inmune
inflamatoria

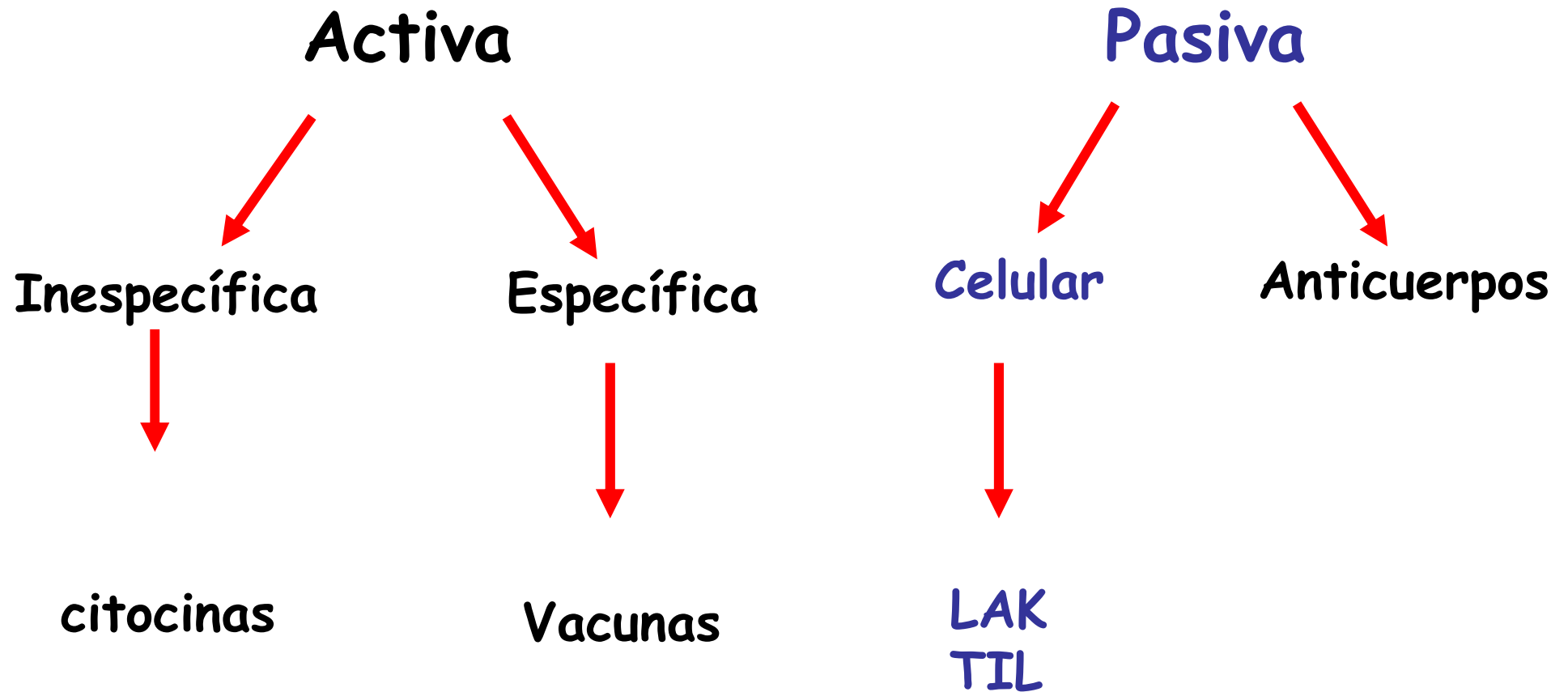
Gen
terapéutico:
B7

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

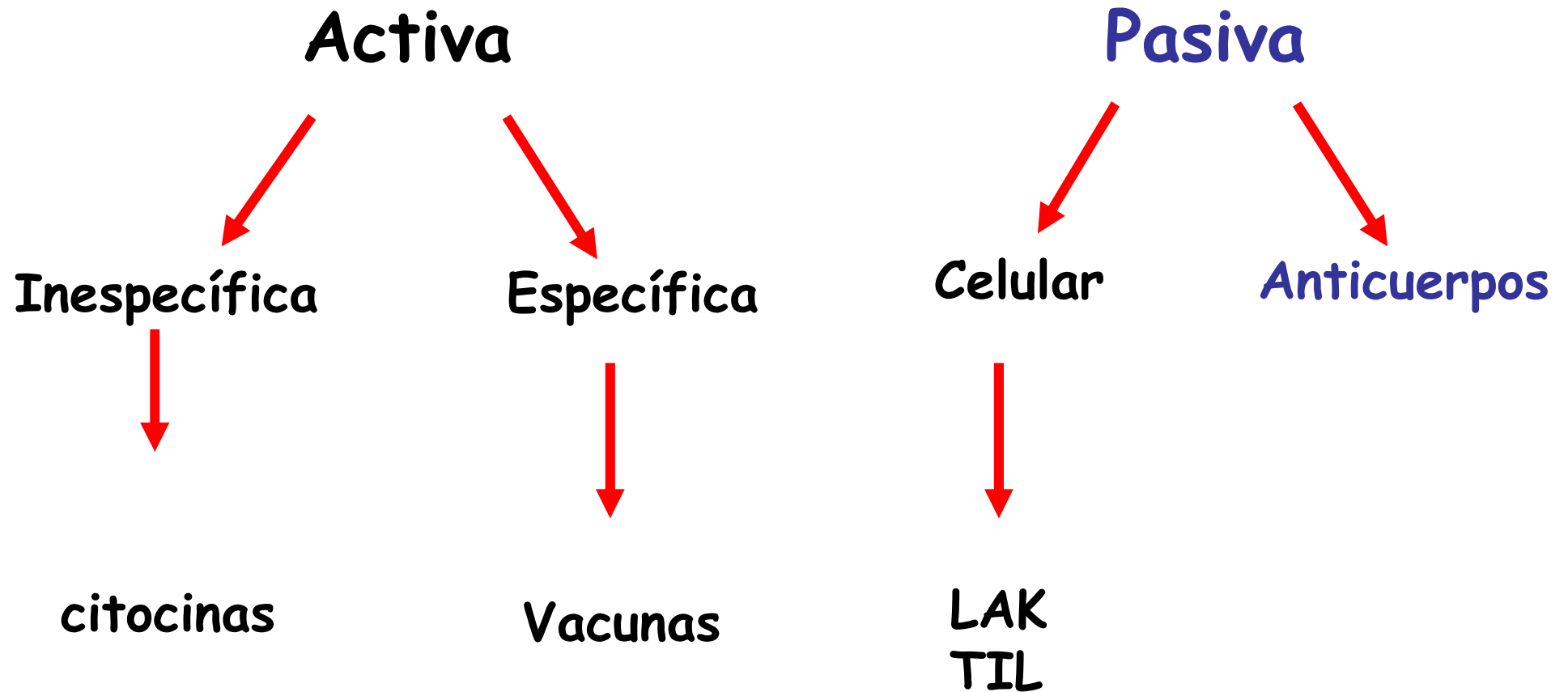
NK → LAK

2. Linfocitos infiltrantes del tumor (TIL):

Dentro y alrededor de tumores sólidos

NK y LTc activados

Inmunoterapia

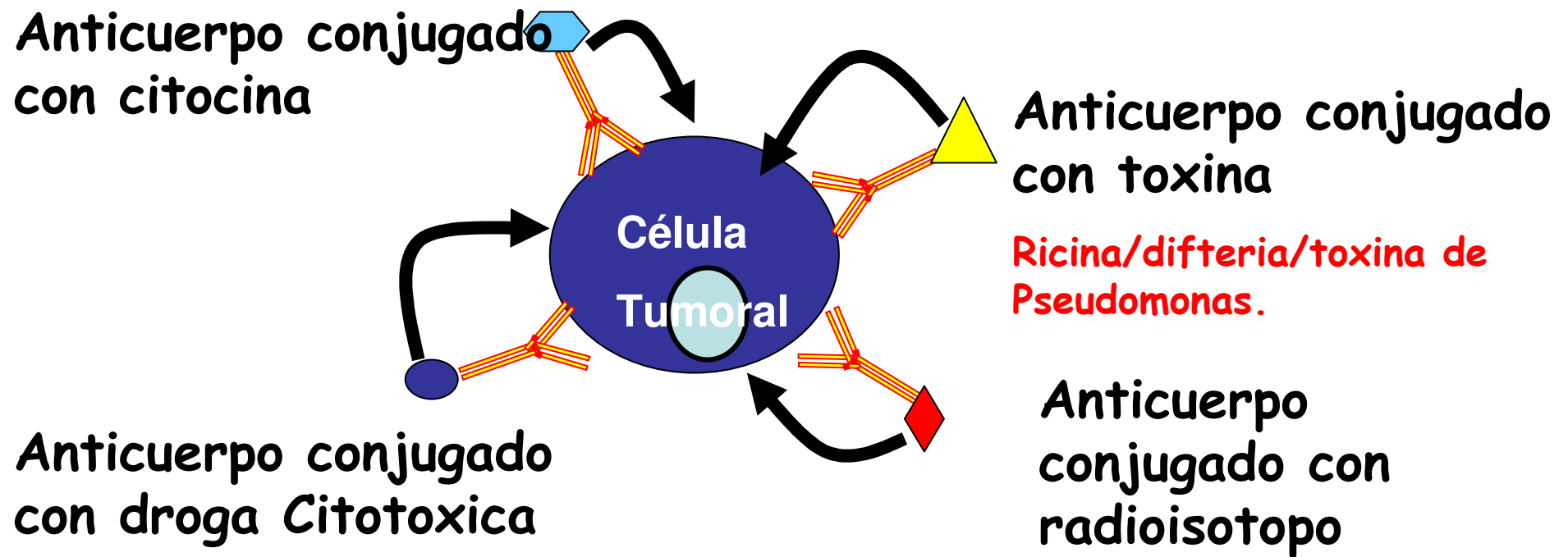


Inmunoterapia con Mabs

- 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

