



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO
DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO

UNIDAD DE APRENDIZAJE: INMUNOLOGÍA

UNIDAD DE COMPETENCIA VII:

Manipulación terapéutica del sistema inmunológico

TEMA: CÁNCER

POR

PTC. DRA. PATRICIA VIEYRA REYES

**2
0
1
8**

JUSTIFICACIÓN ACADÉMICA

La inmunología es una rama de la medicina que estudia los mecanismos fisiológicos de respuesta del organismo frente a la presencia de antígenos exógenos o endógenos.

Entender como se desarrolla uno de los procesos que mas afectan la salud pública a nivel mundial “el cáncer” es de gran importancia y relevancia en la clínica. Es por ello que el conocimiento básico al respecto, le ayudará a comprender al estudiante el quehacer en su ejercicio clínico profesional.

GUIÓN

A continuación se le ofrece al alumno información básica respecto al desarrollo del cáncer a nivel inmunológico.

Se definirán los mecanismos mediante los cuales el sistema inmunológico controla células neoplásicas malignas.

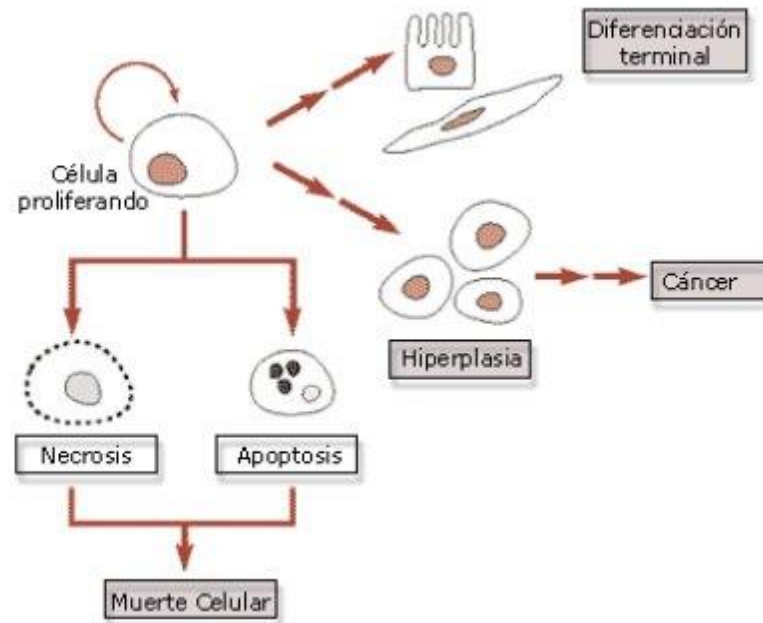
Conocerá los mecanismos básicos mediante los cuales las células tumorales escapan a la eliminación y/o control inmunológico.

Identificará algunos de los métodos usados actualmente en la manipulación terapéutica del sistema inmunológico en el cáncer.

¿Qué es el Cáncer?



En la mayor parte de los órganos y tejidos adultos suele conservarse un equilibrio entre la renovación y la muerte de las células.



Los diversos tipos de células maduras tienen un tiempo de vida media determinado; conforme mueren estas células se generan nuevas gracias a la proliferación y diferenciación de diversos tipos de células progenitoras.

Bajo condiciones normales, la producción de nuevas células se regula para que el número de cualquier tipo de éstas se conserve constante.

Las células cancerosas pueden considerarse como células propias alteradas que han escapado a los mecanismos de regulación normal del crecimiento.

Estás células dan lugar a clonas que pueden alcanzar un tamaño considerable con producción de un tumor o neoplasia.

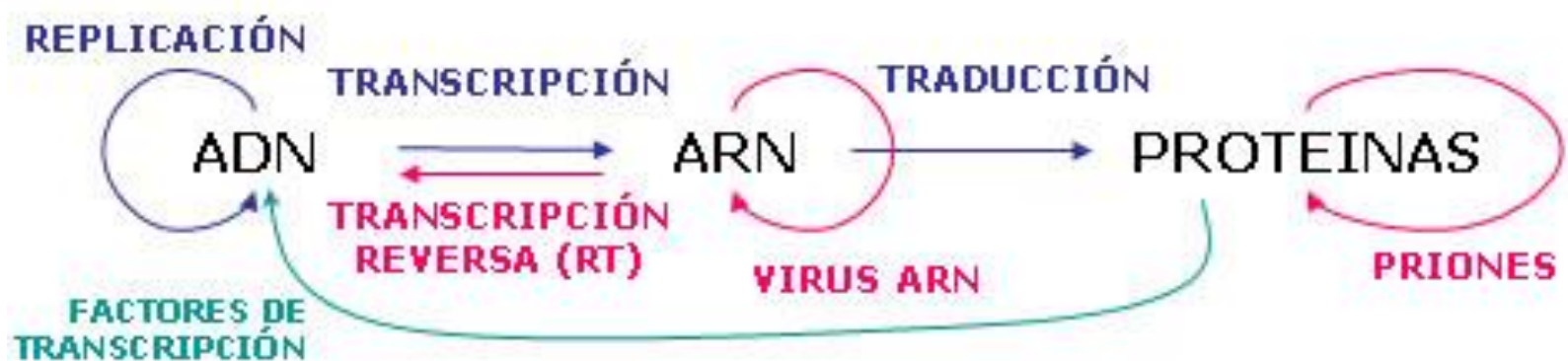


Figura2: Dogma de la biología molecular "actual".



©koce

La Pérdida de Control del Crecimiento

Normal

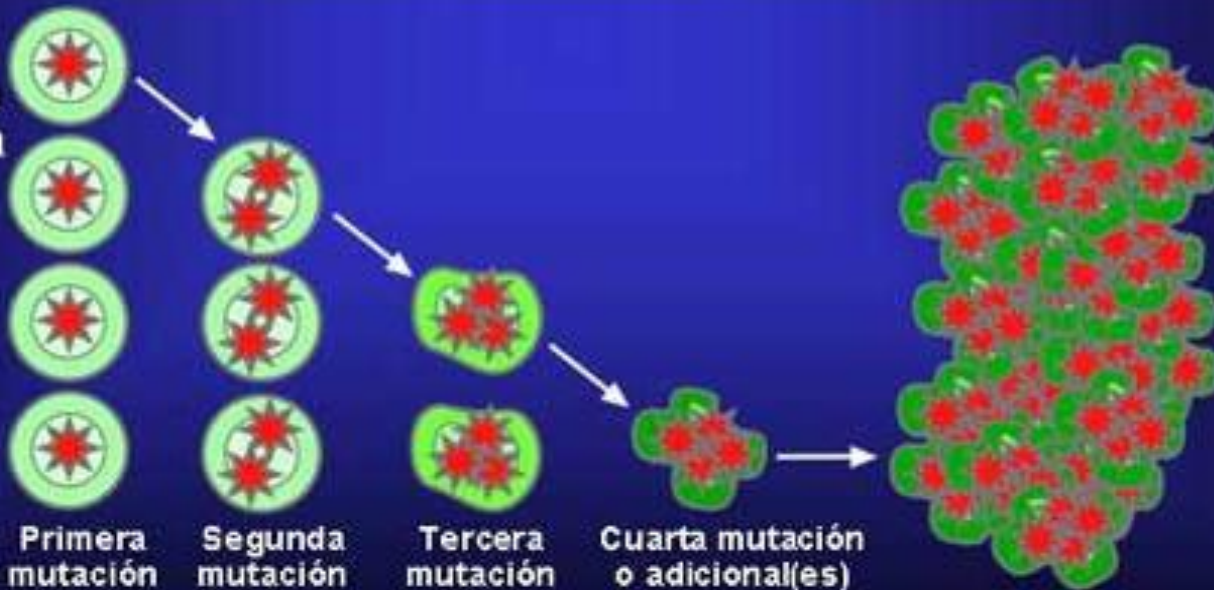
División de célula normal



Suicidio celular o Apoptosis

Daño celular—
no se puede reparar

División de célula cancerosa



Primera mutación

Segunda mutación

Tercera mutación

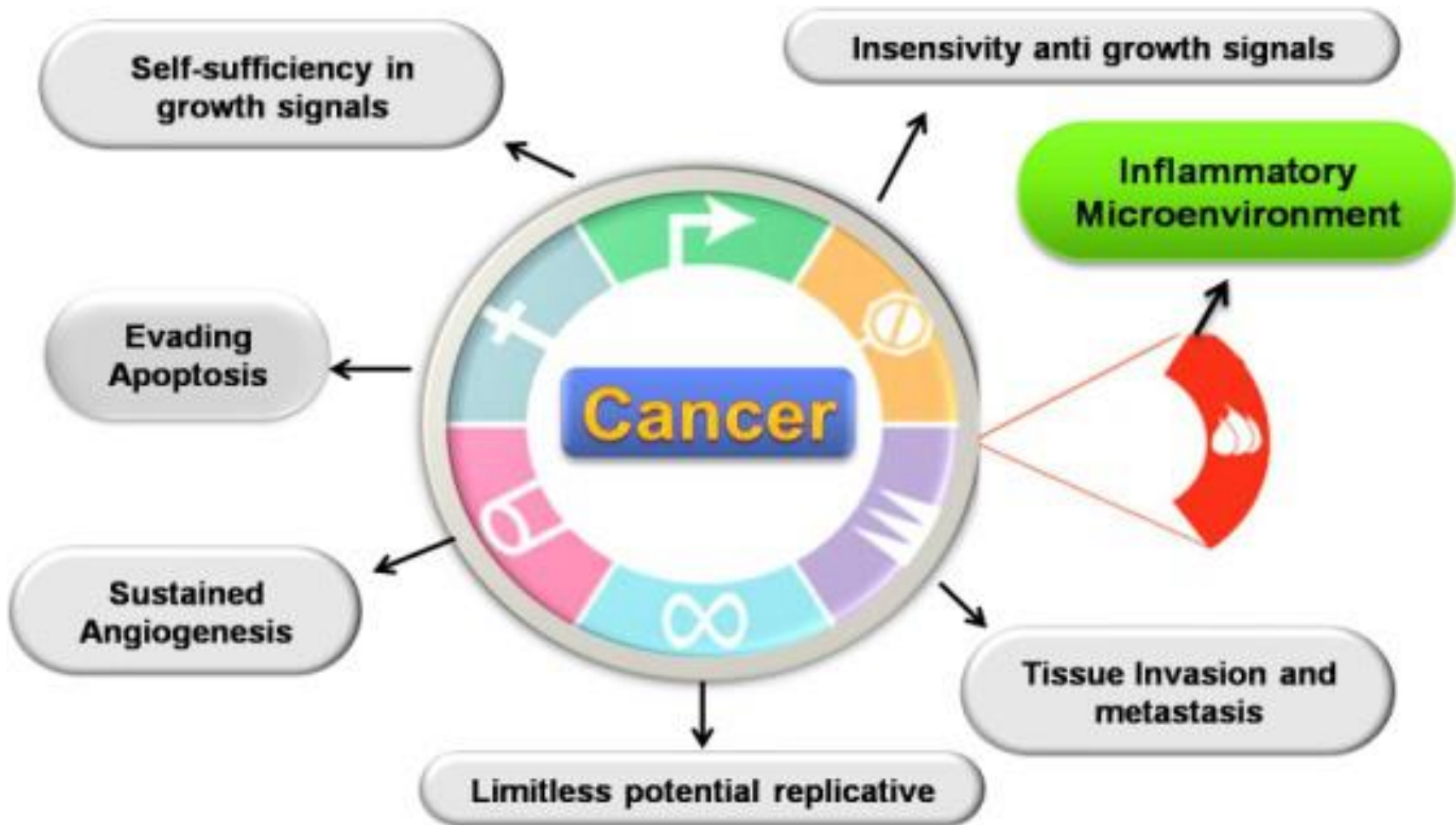
Cuarta mutación o adicional(es)

Crecimiento incontrolable

Tumor benigno. No es capaz de crecer por tiempo indefinido y no invade los tejidos circundantes.

Tumor maligno. Crece por tiempo indefinido e invade tejido de forma progresiva.

El término cáncer se refiere de manera específica a un tumor maligno.



Los tumores malignos o cáncer se clasifican de acuerdo al origen del tejido embrionario del que deriva:

Carcinoma (80-90%) Tumoración que se origina en tejidos endodérmicos o ectodérmicos, como la piel o el revestimiento epitelial de los órganos y glándulas internas. La mayor parte de los cánceres de colón, mama, próstata y pulmón corresponden a este tipo.

Leucemias, linfomas y mielomas son tumores malignos de las células hematopoyéticas de la médula ósea.

Las **leucemias** proliferan como células independientes, en tanto que los **linfomas** tienden a crecer como masas tumorales.

Sarcomas. Son malformaciones menos frecuentes, derivan de tejidos conjuntivos mesodérmicos, como hueso, grasa y cartílago

Diferentes Tipos de Cáncer

Algunos carcinomas comunes:

Pulmón
Seno (mujeres)

Colon
Vejiga
Próstata (hombres)

Leucemias:

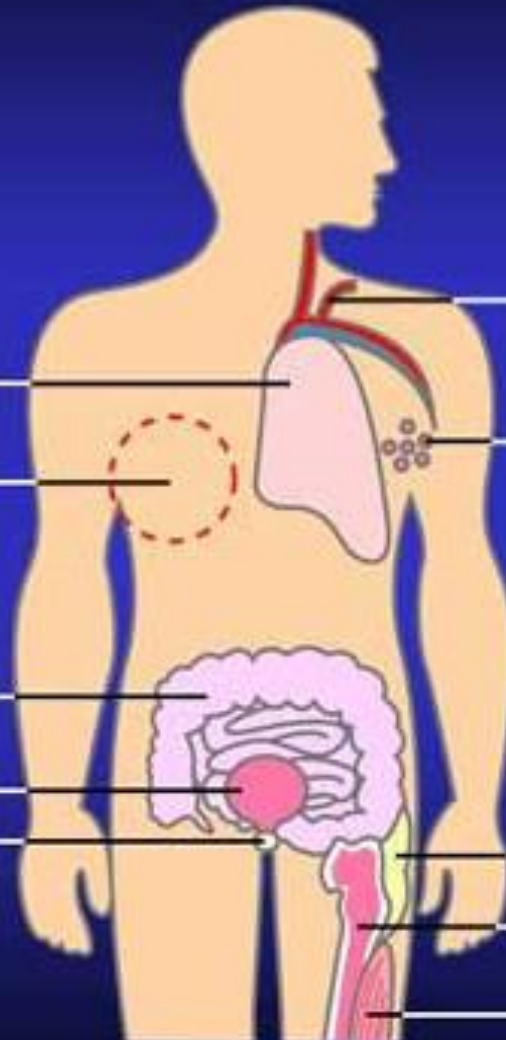
Torrente sanguíneo

Linfomas:

Nódulos linfáticos

Algunos sarcomas comunes:

Grasa
Hueso
Músculo

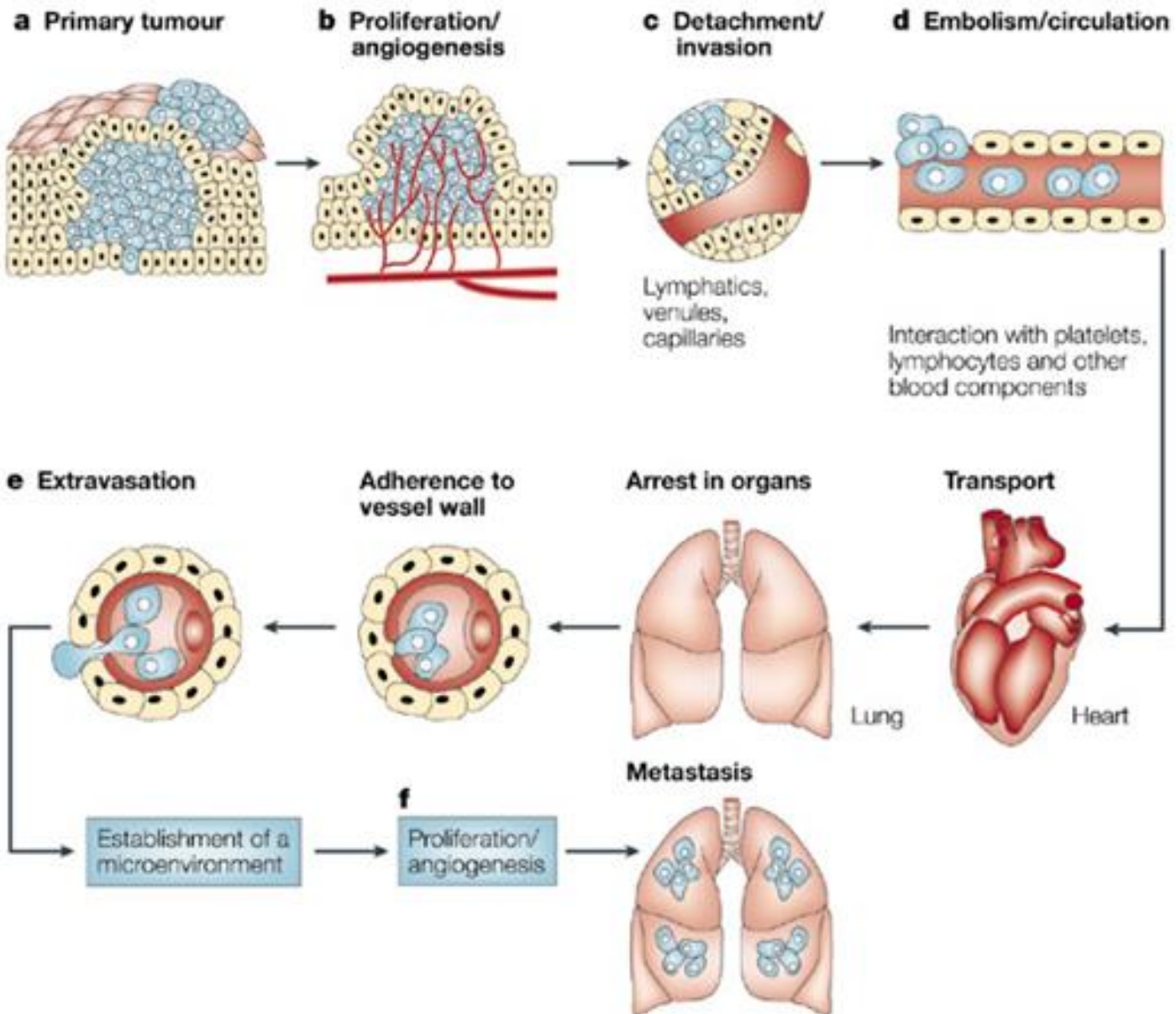


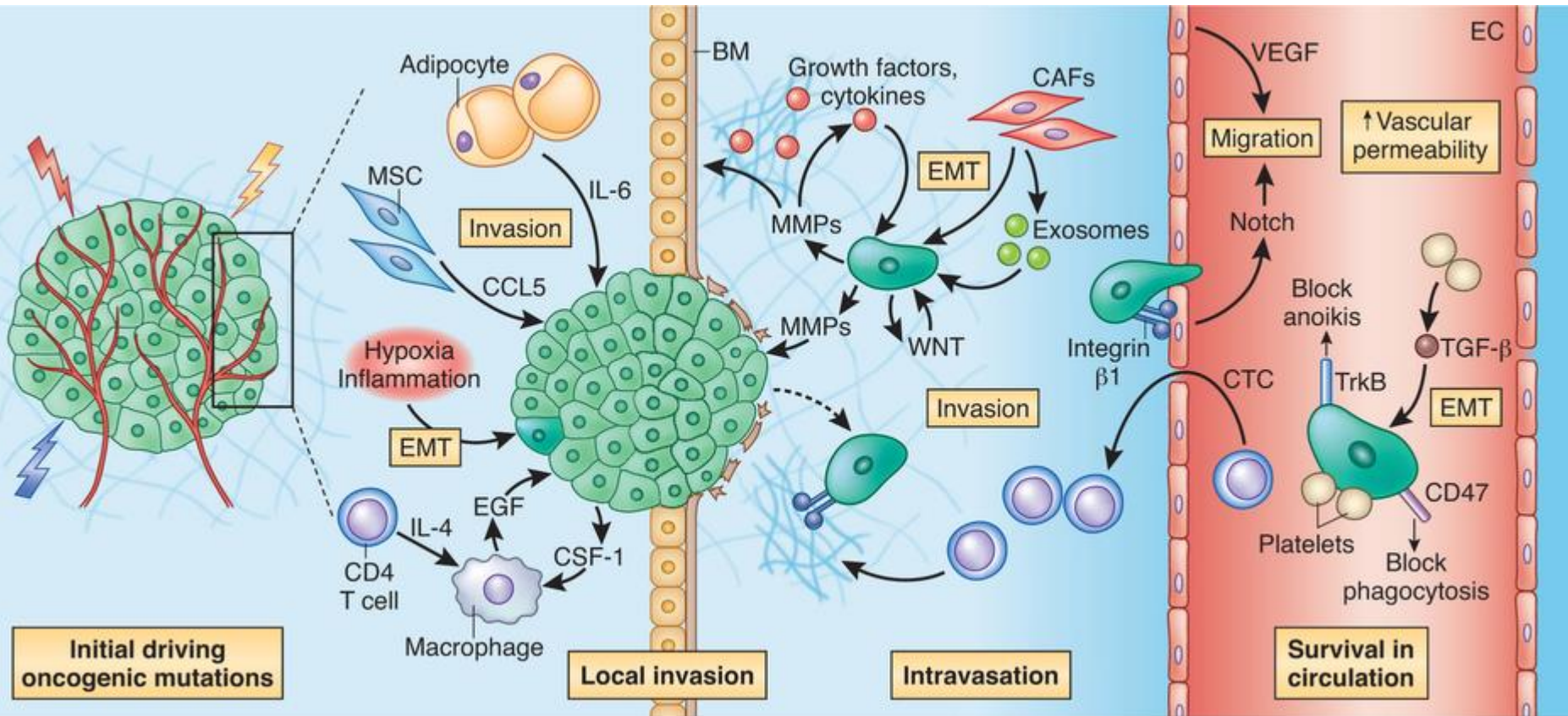
Invasión y Metástasis

El cáncer es capaz de diseminarse a través de todo el cuerpo mediante dos mecanismos: invasión y metástasis.

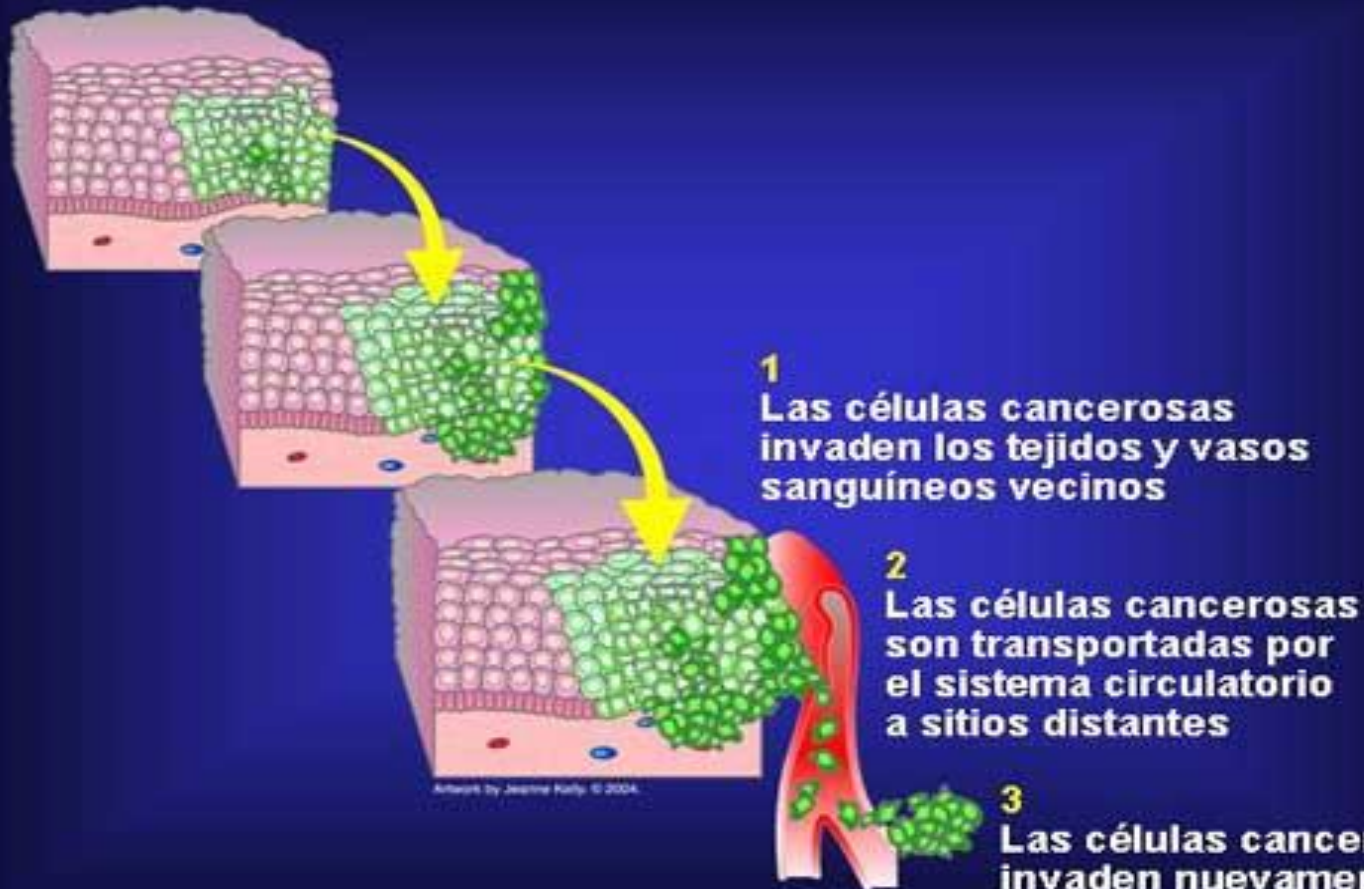
La **invación** se refiere a la migración y penetración directas de las células cancerosas en los tejidos vecinos.

La **metástasis** se refiere a la habilidad de las células cancerosas para penetrar dentro de los vasos linfáticos y sanguíneos, circular a través del torrente sanguíneo y después invadir los tejidos normales en otras partes del cuerpo.



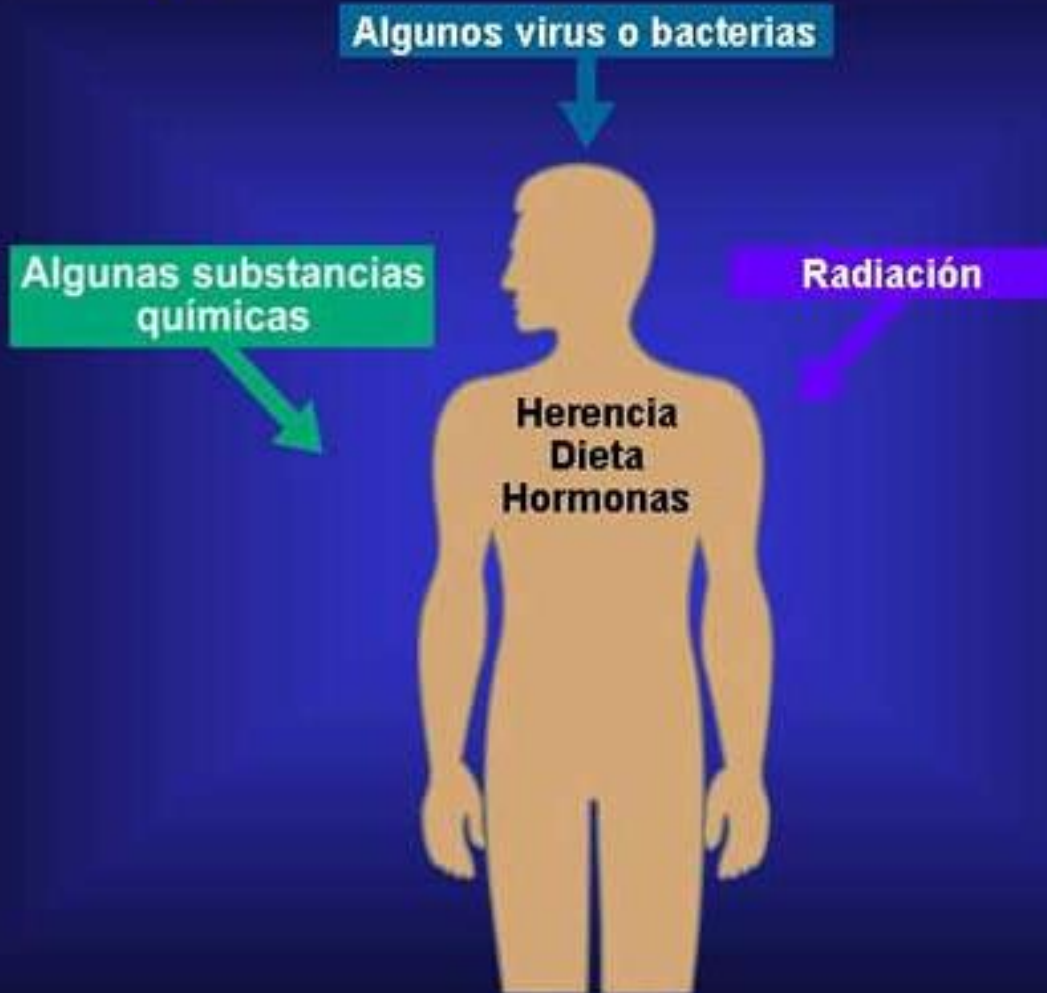


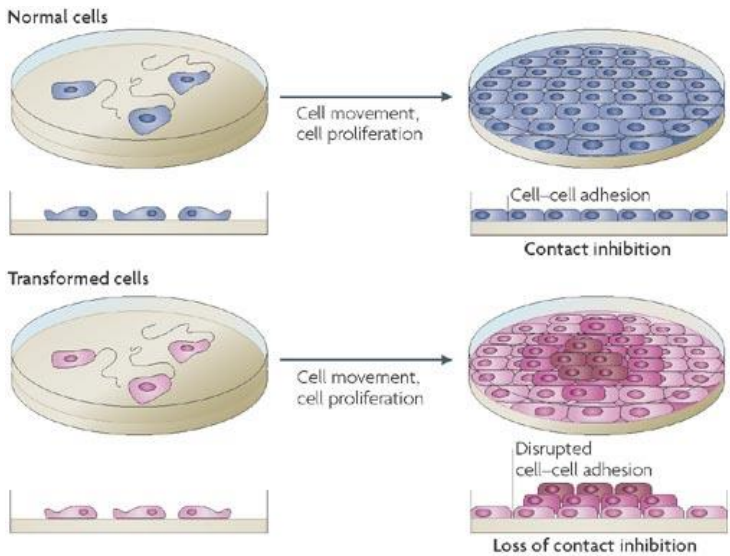
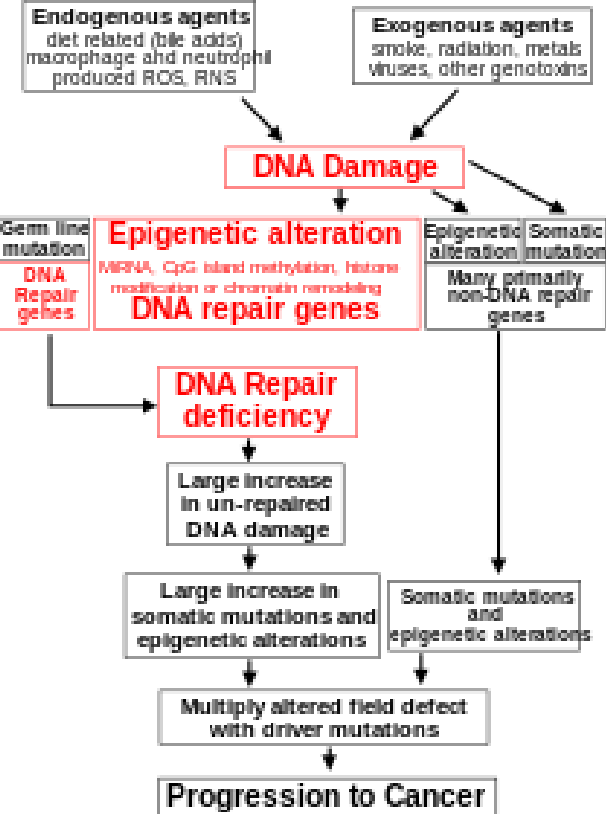
La Invasión y Metástasis



Artwork by Jeanne Kelly © 2004.

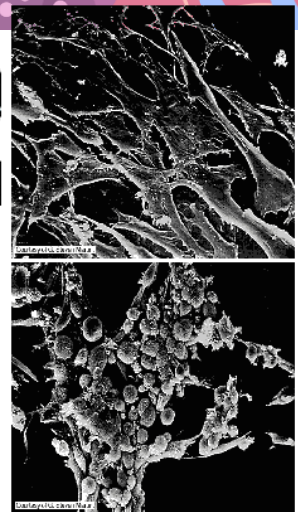
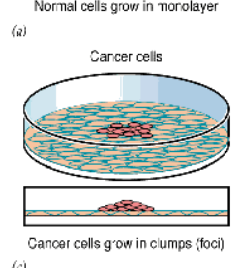
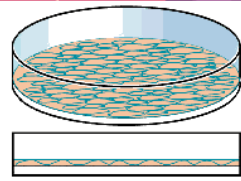
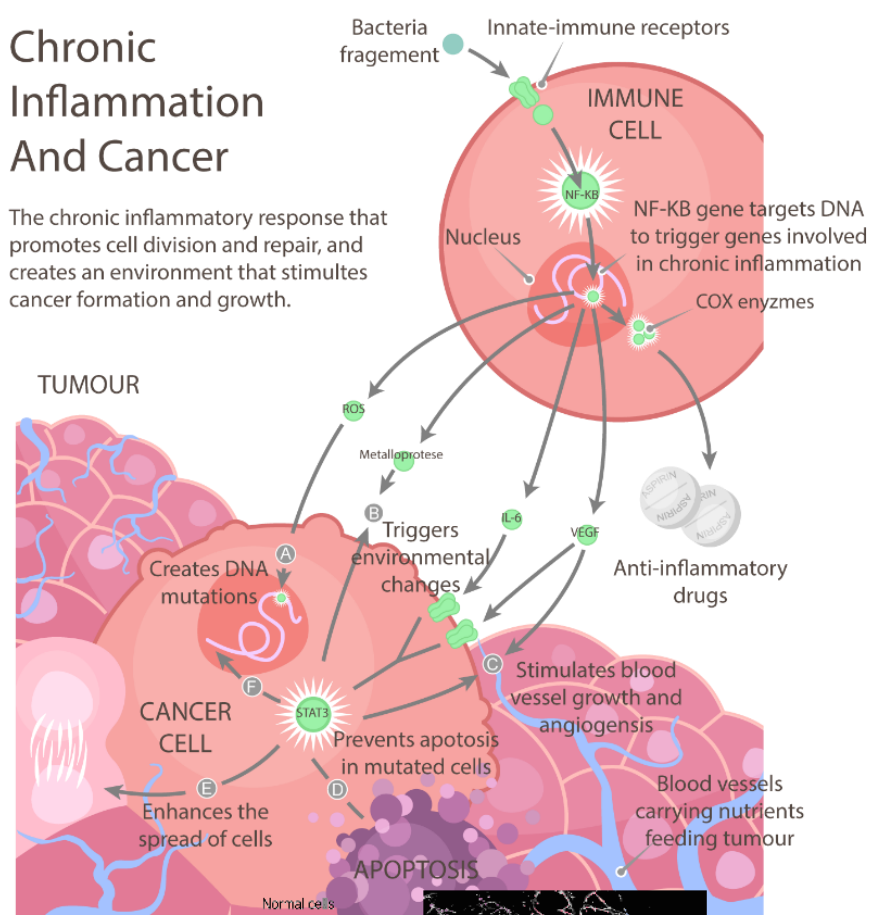
¿Qué Causa el Cáncer?





Chronic Inflammation And Cancer

The chronic inflammatory response that promotes cell division and repair, and creates an environment that stimulates cancer formation and growth.



La Herencia Puede Afectar Muchos Tipos de Cáncer

Condiciones Heredadas Que Aumentan el Riesgo de Desarrollar Cáncer

<i>Nombre de la condición</i>	<i>Tipo de cancer</i>
Retinoblastoma heredado	Retinoblastoma
Xeroderma pigmentoso	Piel
Tumor de Wilms	Riñón
Síndrome de Li-Fraumeni	Sarcomas, cerebro, seno, leucemia
Poliposis adenomatosa familiar	Colon, recto
Enfermedad ósea de Paget	Hueso
Anemia aplásica de Fanconi	Leucemia, hígado, piel

El Uso del Tabaco y el Cáncer

Algunas Substancias Químicas en el Humo del Tabaco que Causan Cáncer

aminoestilbena
arsénico
benzo[a]antraceno
benzo[a]pireno
benceno

benzo[b]fluoranteno
benzo[c]fenantreno
benzo[f]fluoranteno
cadmio
criseno

indeno[1,2,3-c d]pireno
S-metilcriseno
S-metilfluoranteno
alfa-naftilamina

compuestos de níquel
N-nitrosodimetilamina

dibenzo[a c]antraceno
dibenzo[a e]fluoranteno
dibenzo[a h]acridina
dibenzo[a j]acridina
dibenzo[c g]carbazono
N-dibutilnitrosamina
2,3-dimetilcriseno

N-nitrosometiletilamina
N-nitrosodietilamina
N-nitrosonornicotina
N-nitrosoanabasina
N-nitrosopiperidina
polonio-210

Carcinógenos



Onkos= material genético presente en ciertos virus que promueve transformación maligna de cels. infectadas

Protooncogenes - Oncogenes

Activos en vida embrionaria-----Inactivos al finalizar el desarrollo humano

Inactividad de oncogenes puede ser reversible por:

Mutación de proteína p53 (presente en 50% de cáncers): su producción y función es controlada por gen 16 del cromosoma 9. Proteína que regula anormalidad de ADN deteniendo mitosis e induciendo apoptosis.

Translocación de ADN: escape de genes de un cromosoma a otro, el gen translocado se une a un oncogen e induce crecimiento celular.

Inactivación de genes supresores: el ejemplo común es el gen 9:23 del cromosoma 10, problema presente en glioblastoma, cáncer de próstata y de endometrio.

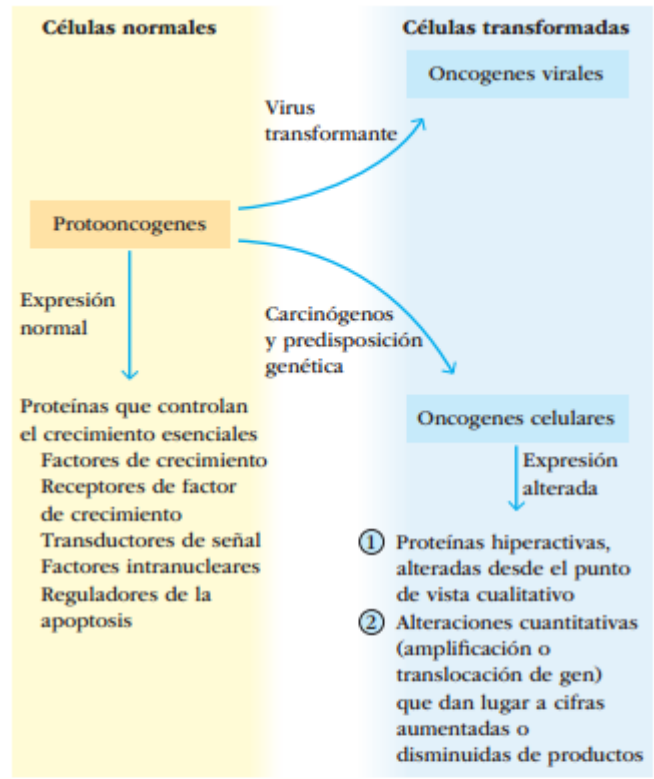
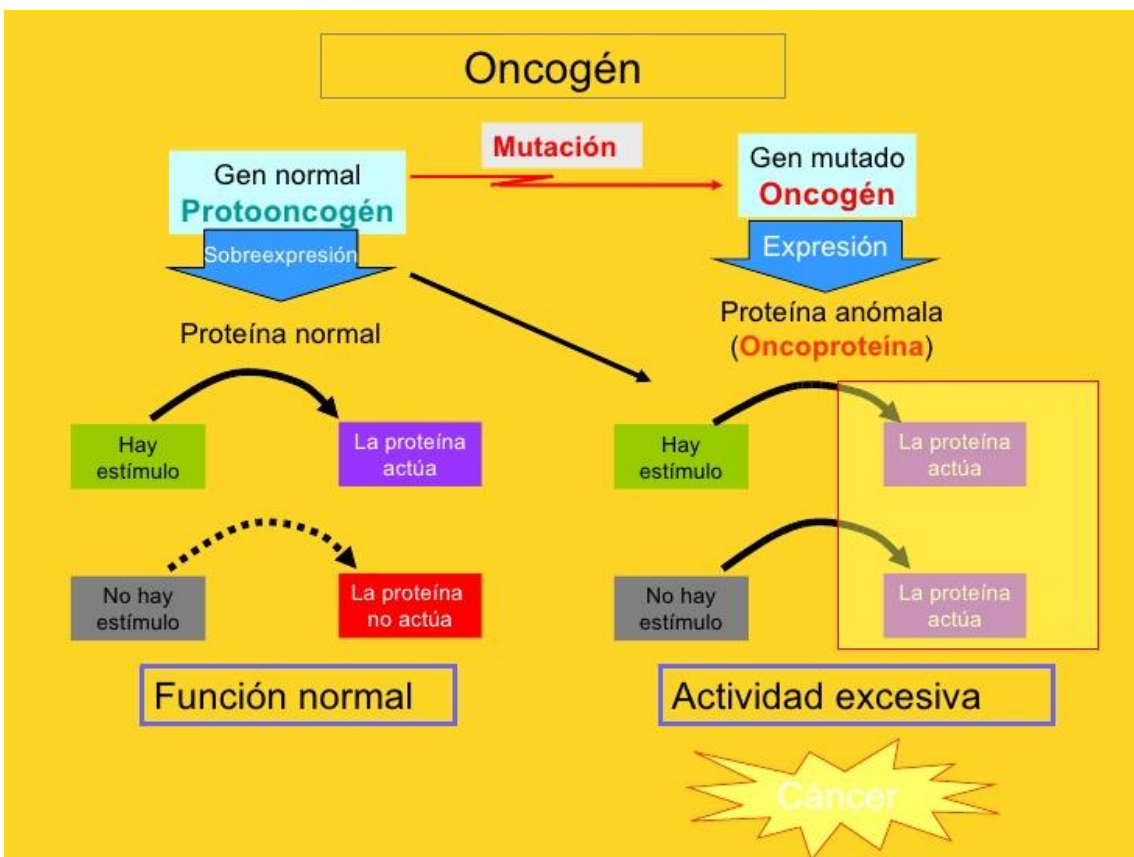


FIGURA 19-2 La relación de protooncogenes con oncogenes. El proceso de transformación maligna puede producirse por infección por virus transformadores, que portan secuencias de oncogén, o por medio de conversión (inducida por carcinógeno) de un protooncogén natural hacia un oncogén celular, a veces complicado por predisposición genética en la célula huésped. Los oncogenes celulares surgen debido a cambios del DNA que alteran la expresión de protooncogenes, incluso mutaciones de DNA que dan lugar a la síntesis de productos de gen cuantitativamente distintos 1), así como a amplificación de DNA o translocación cromosómica, que conduce a expresión aumentada o disminuida de estos productos de gen 2).

1. Oncogenes
2. Genes supresores de tumores
3. Genes involucrados en apoptosis

CATEGORÍA I: GENES QUE INDUCEN PROLIFERACIÓN CELULAR

Factores de crecimiento

sis Una forma de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)

Receptores de factor de crecimiento

fms Receptor para factor estimulante de colonias 1 (CSF-1)

erbB Receptor para factor de crecimiento epidérmico (EGF)

neu Proteína (HER2) relacionada con el receptor de EGF

erbA Receptor para hormona tiroidea

Transductores de señal

src Tirosina cinasa

abl Tirosina cinasa

Ha-ras Proteína de unión a GTP con actividad de GTPasa

N-ras Proteína de unión a GTP con actividad de GTPasa

K-ras Proteína de unión a GTP con actividad de GTPasa

Factores de transcripción

jun Componente del factor de transcripción AP1

fos Componente del factor de transcripción AP1

myc Proteína de unión a DNA

CATEGORÍA II: GENES SUPRESORES TUMORALES, INHIBIDORES DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR*

Rb Supresor de retinoblastoma

TP53 Fosfoproteína nuclear que inhibe la formación de cáncer pulmonar de células pequeñas y cánceres de colon

DCC Supresor de carcinoma de colon

APC Supresor de poliposis adenomatosa

NF1 Supresor de neurofibromatosis

WT1 Supresor de tumor de Wilms

CATEGORÍA III: GENES QUE REGULAN MUERTE CELULAR PROGRAMADA

bcl-2 Supresor de apoptosis

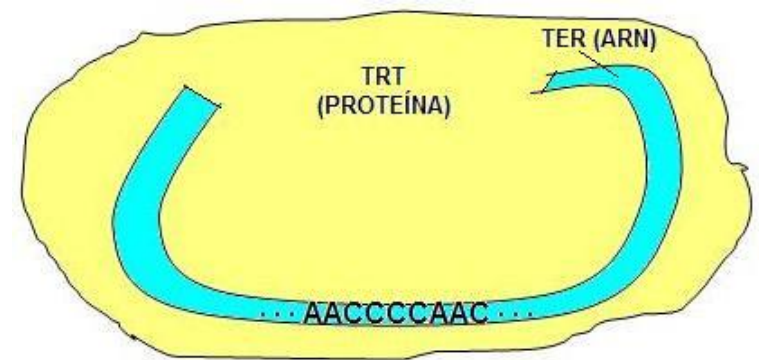
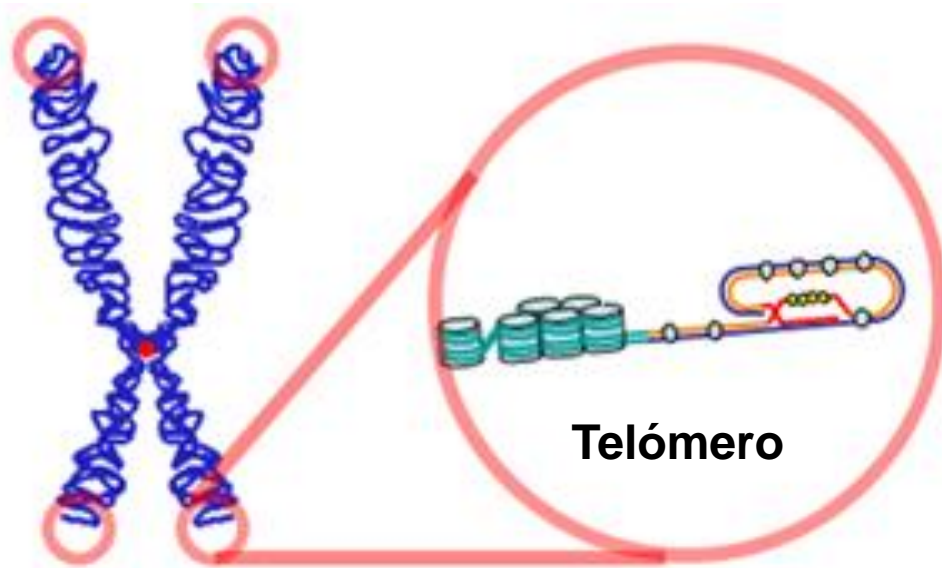
Bcl-x_L Supresor de apoptosis

Bax Inductor de apoptosis

Bim Inductor de apoptosis

Puma Inductor de apoptosis

Activación del gen de la telomerasa: 90% de cel. Malignas activan síntesis de telomerasa=reproducción ininterrumpida por formación de nuevos telómeros. En mitosis normal se pierde un telómero y sobreviene la apoptosis.



Telomerasa

La **telomerasa** es una enzima formada por un complejo proteína-ácido ribonucleico con actividad transcripatasa inversa (es decir, puede sintetizar ADN a partir de una secuencia de ARN que ella misma porta), que es producida en células germinales embrionarias que permite el alargamiento de los telómeros.

La telomerasa es reprimida en las células somáticas maduras después del nacimiento, lo que producen un acortamiento del telómero después de cada división celular.

El desgaste del telómero en el transcurso de ciclos celulares, impide su función protectora del cromosoma, con lo que éste se vuelve inestable, se fusiona o se pierde. Las células que presentan estos defectos, no sólo son incapaces de duplicarse, sino que dejan de ser viables y se activan los procesos de apoptosis o muerte celular programada.

Algunos Virus Asociados con Cánceres Humanos

<i>Virus</i>	<i>Tipo de Cáncer</i>
Virus Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt
Virus del papiloma humano	Cáncer cervical
Virus de la hepatitis B	Cáncer del hígado
Virus linfotrópico de célula T humano	Leucemia de célula T en adultos
Herpes virus asociado con sarcoma de Kaposi (HVSK)	Sarcoma de Kaposi

Virus Epstein-Barr se asocia a linfoma de Burkitt y carcinoma nasofaríngeo, el virus tienen incorporado en su genoma al gen de IL10 que impide la síntesis de células inmunes contra él.

Inmunidad y Cáncer

Anticuerpo

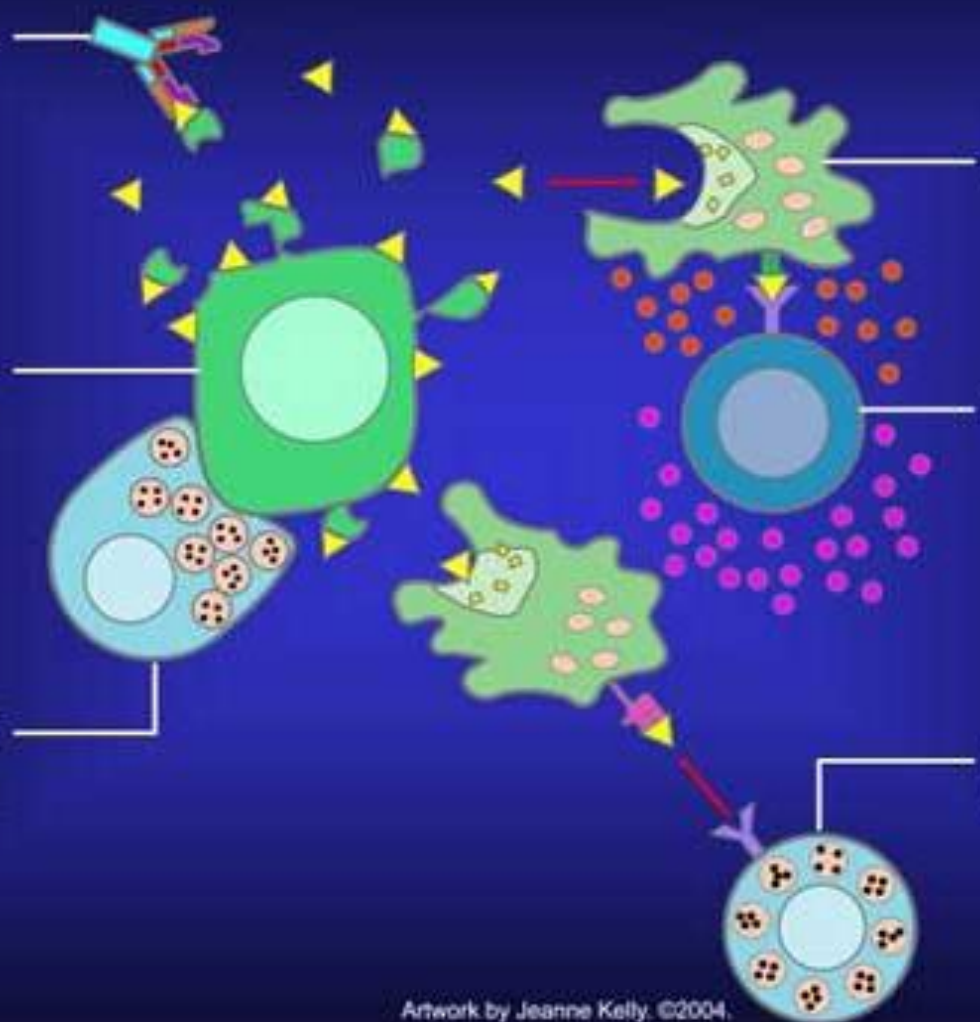
Célula cancerosa

Célula NK

Macrófago

Célula Th

Célula T citotóxica



Artwork by Jeanne Kelly. ©2004.



Teoría de la Vigilancia Inmunológica

El papel del sistema inmune en la prevención y potencial erradicación de tumores fue concebido por Paul Ehrlich en 1909, quien sugirió que el cáncer sería más frecuente si el sistema inmune no controlara la aparición continua de células transformadas.

Medio siglo más tarde, Burnet reactivó esta hipótesis, sugirió que los linfocitos T funcionarían como mayores efectores de este sistema y acuñó el término “vigilancia inmunológica o inmunovigilancia”

Sí esto fuera válido, las células del sistema inmune, reconocerían antígenos tumorales e inducirían mecanismos de destrucción.

Esta teoría fue desafiada por Stutman, quién observó que los ratones atímicos no demostraban mayor sensibilidad a la inducción tumoral por carcinógenos químicos y no desarrollaban tumores espontáneos con mayor frecuencia que los ratones normales.

Pero..... una observación patológica común sugiere el carácter inmunogénico de los tumores, sin embargo, aún no existen evidencias directas de que la inmunovigilancia proteja a los individuos de desarrollar tumores o de que estos progresen o invadan nuevos tejidos.

En los últimos años se estableció una conexión entre la supresión tumoral dependiente de IFN- γ y el concepto de vigilancia inmunológica.

Kaplan y col. Evaluaron el papel de esta citocina en la promoción de inmunidad antitumoral y observaron que al neutralizar el IFN- γ endógeno con anticuerpos no se producía el rechazo a transplantes de sarcoma inducidas químicamente en ratones. También observaron que en ratones deficientes del receptor IFN- γ ; el IFN- γ funcionaba para suprimir el desarrollo de tumores. Estos resultados indicaron que las células tumorales en sí mismas eran blanco de la acción del IFN- γ , el cual actuaría aumentando el reconocimiento de la célula tumoral por el sistema inmunológico.

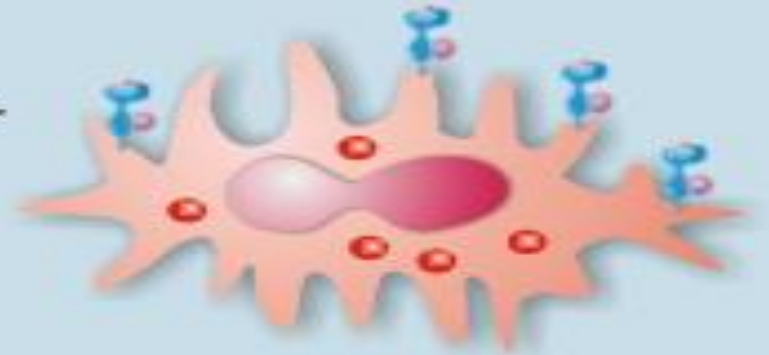
Sin embargo, se han presentado hallazgos de tumores humanos que han desarrollado insensibilidad permanente y selectiva a IFN- γ .

Actualmente se sabe que el sistema inmune es capaz de reconocer determinados antígenos tumorales y a veces responde frente a ellos

CÉLULA NORMAL



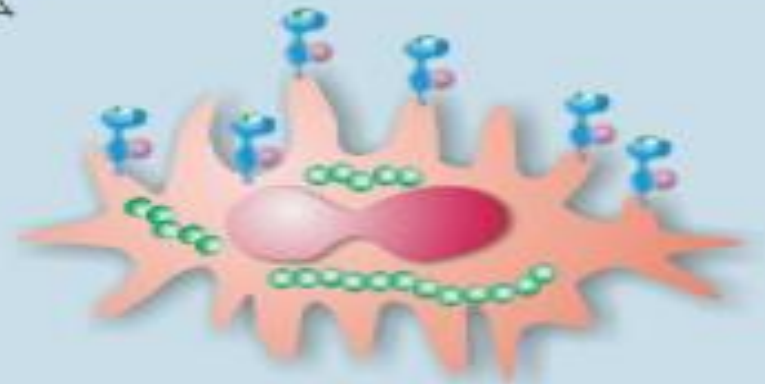
Antígenos de virus oncogénicos como EBV



Mutación en una proteína propia que genera un nuevo antígeno



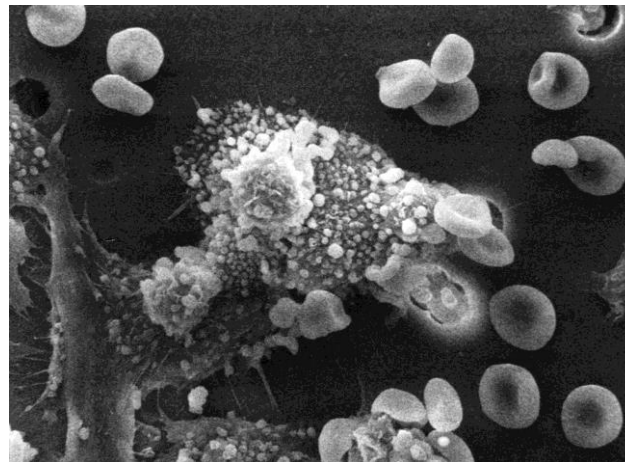
Sobreproducción de una proteína propia que cambia la densidad de presentación



Se ha demostrado que diversos tumores inducen CTL tumorales específicos que reconocen a antígenos tumorales presentados por moléculas de MHC clase I sobre las células malignas. Sin embargo, en ciertos tumores está disminuida la expresión de MHC de clase I y por tanto limitan la función de los CTL específicos.

El reconocimiento de las células tumorales por las células NK no está restringido por los MHC. En algunos casos, los receptores Fc que se hallan sobre las células NK pueden fijarse a células tumorales cubiertas por anticuerpo.

A menudo se ha observado que macrófagos se congregan alrededor de los tumores y hay regresión tumoral.



Al igual que las células NK los macrófagos no sufren restricción por MHC y expresan receptores Fc, lo que les permite fijar anticuerpo sobre las células tumorales.

La función antitumoral de los macrófagos activados es mediada, tal vez por enzimas líticas y por especies de reactivas de oxígeno y nitrógeno. Por consiguiente, los macrófagos activados secretan una citocina denominada factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que presenta actividad antitumoral potente. Se ha observado que, cuando se inyecta TNF- α a animales portadores de tumores, induce hemorragia y necrosis del tumor

Mecanismos de evasión

Baja inmunogenicidad

Modulación antigénica

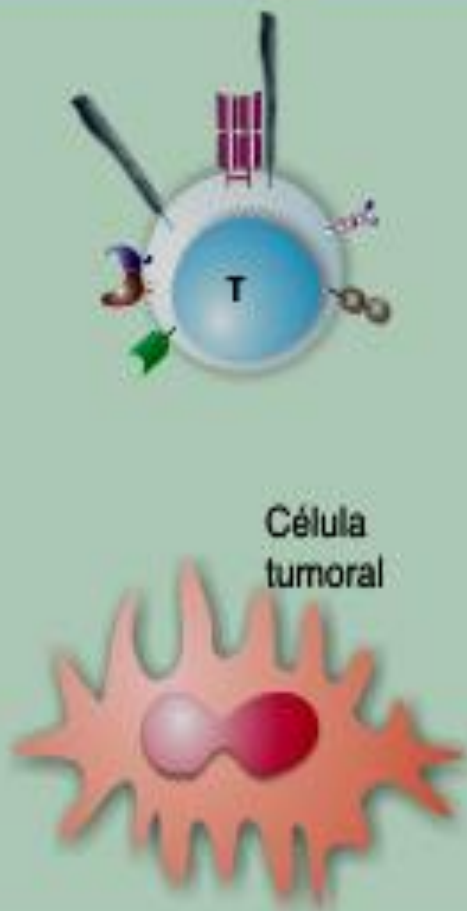
Por demora inmune

Por supresión de la respuesta inmune inducida por el tumor

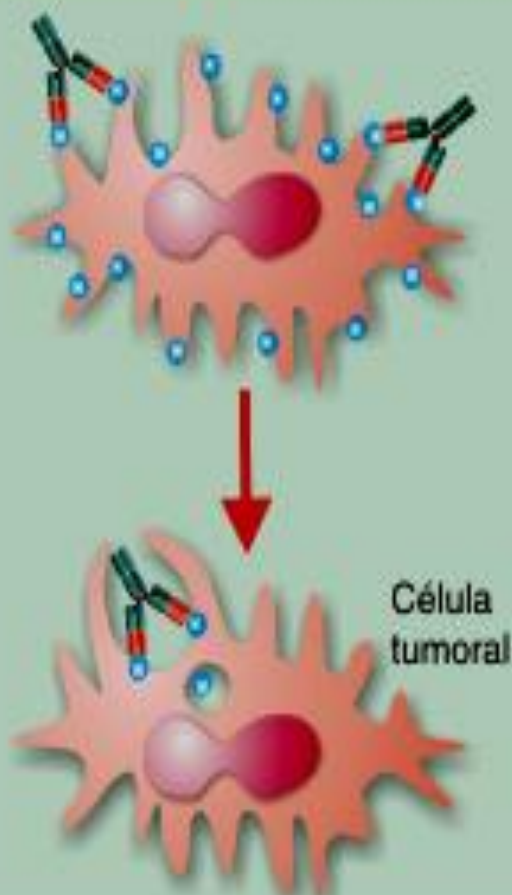
Modulación de antígenos de superficie: los antígenos de superficie pueden ser fagocitados por la propia célula maligna y de esta forma es reconocida como propia.

Algunos tumores producen alfafetoproteinemia y PGE-2, lo cual frena la respuesta inmune.

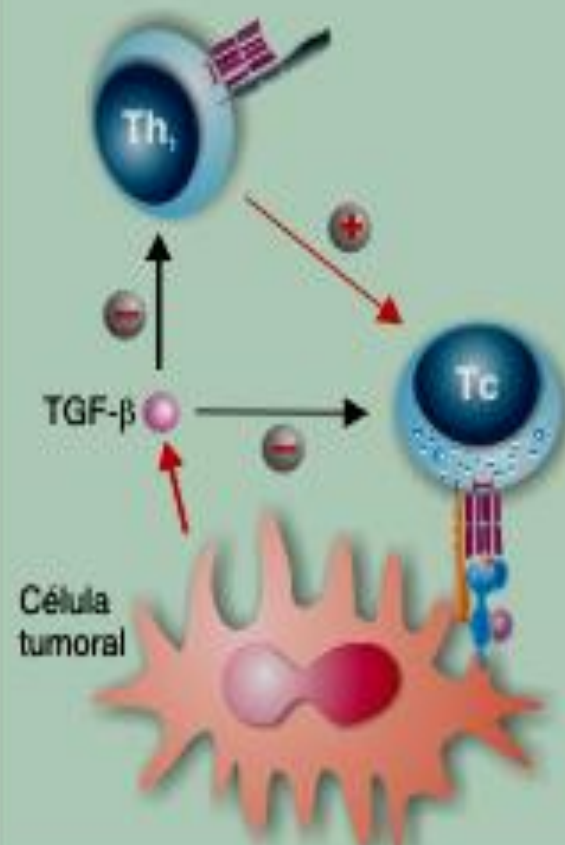
Ausencia de péptido/MHC,
moléculas de adhesión
o moléculas coestimuladoras

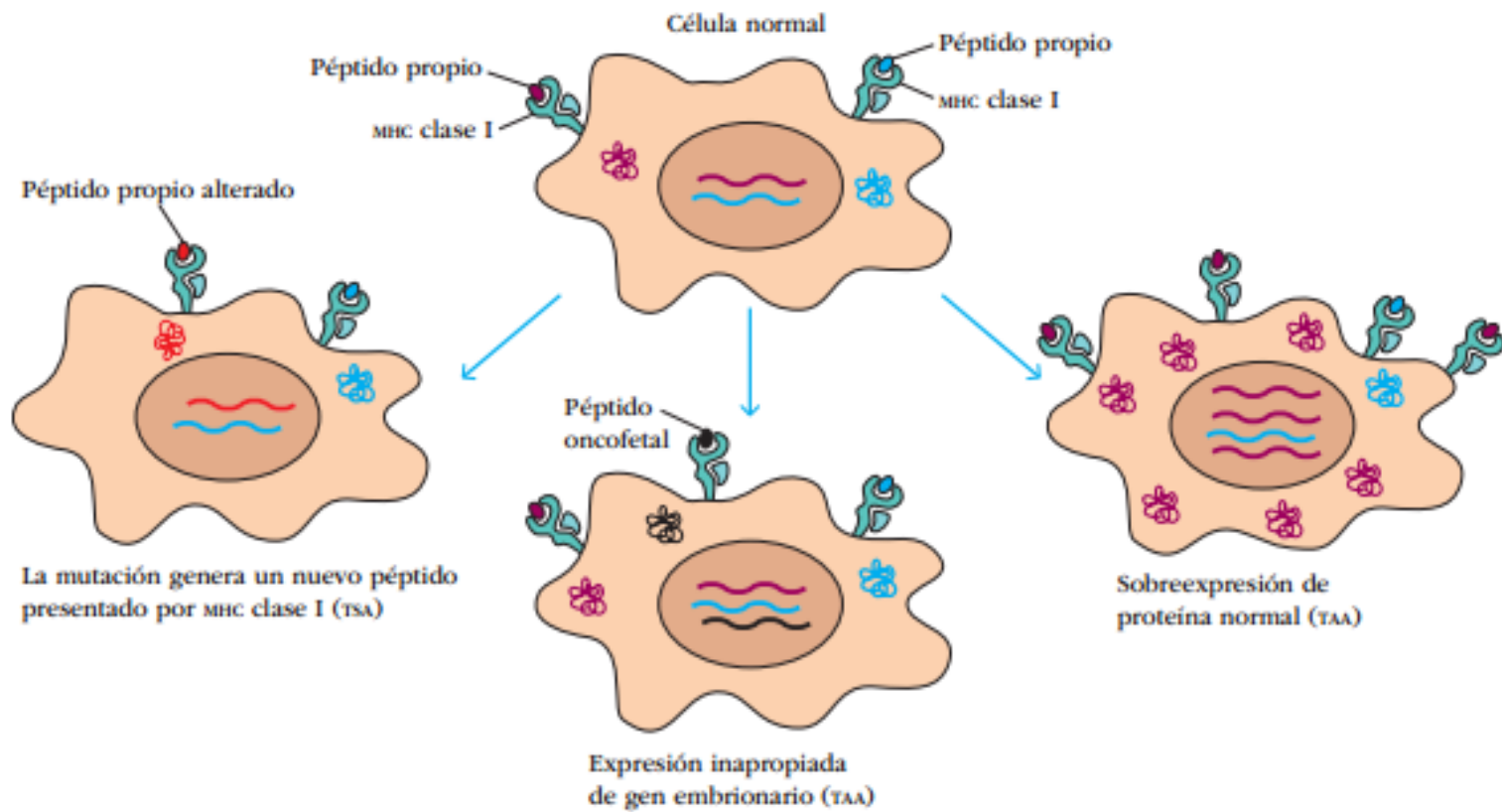


Inducción de endocitosis y degradación
de antígenos de superficie de la célula
tumoral por anticuerpos



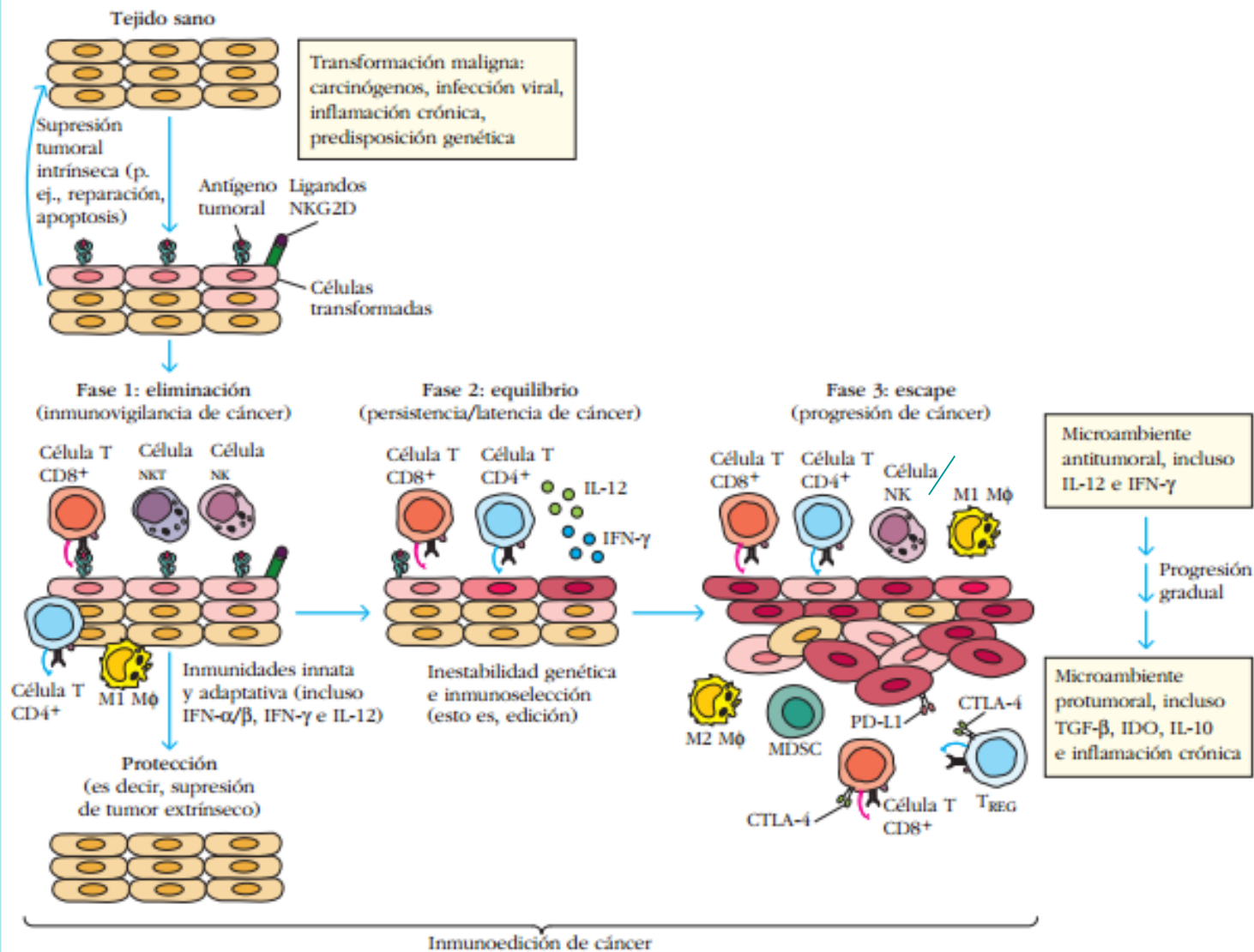
Inhibición de Tc por factores
secretados por el tumor, a través de
linfocitos Th1 o directamente







Los tres estadios de la inmunoedición del cáncer



Se cree que el reconocimiento de células tumorales y el establecimiento de las mismas como objetivo por el sistema inmunitario, ocurre en tres fases. Fase I, eliminación: el sistema inmunitario reconoce células

vientes da pie a la capacidad para crecimiento inmortal y metástasis. Con el tiempo empiezan a dominar respuestas inmunitarias inhibitoras y la actividad inmunitaria se desvía desde antitumor hacia protumor. Las

Inmunoterapia Tumoral

- **Macrófagos.** Los adyuvantes microbianos, como el bacilo BCG o el LPS, han sido utilizados como activadores inespecíficos de los macrófagos, que sintetizarían más TNF- α e IFN- α , y fagocitarían y presentarían mejor los antígenos tumorales a los linfocitos.
- **Citocinas.** La administración de citocinas *in vivo* ha tenido cierto éxito en algunos tumores, como la leucemia de células pilosas o la mieloide crónica (IFN- α), ciertos carcinomas ováricos (IFN- γ).

Melanomas e hipernefronas (IL-2) y ascitis maligna (TNF- α). En algunos casos se ha utilizado G-CSF más para recuperar la inmunidad pérdida como consecuencia de otros tratamientos convencionales, que para atacar al tumor.

- **Linfocitos Tc y NK.** Se ha ensayado con éxito la extracción de linfocitos periféricos o infiltrantes (TIL), su proliferación y activación *in vitro* con IL-2 o PHA, y la reinfusión al paciente de lo que suele llamarse células citolíticas activadas por linfocinas, en su mayoría linfocitos Tc y NK.

- **Anticuerpos.** Empleando anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra antígenos específicos de tumores (CD20 en linfomas).

Los mAb presentan tres limitaciones básicas:

Pobre accesibilidad a tumores sólidos

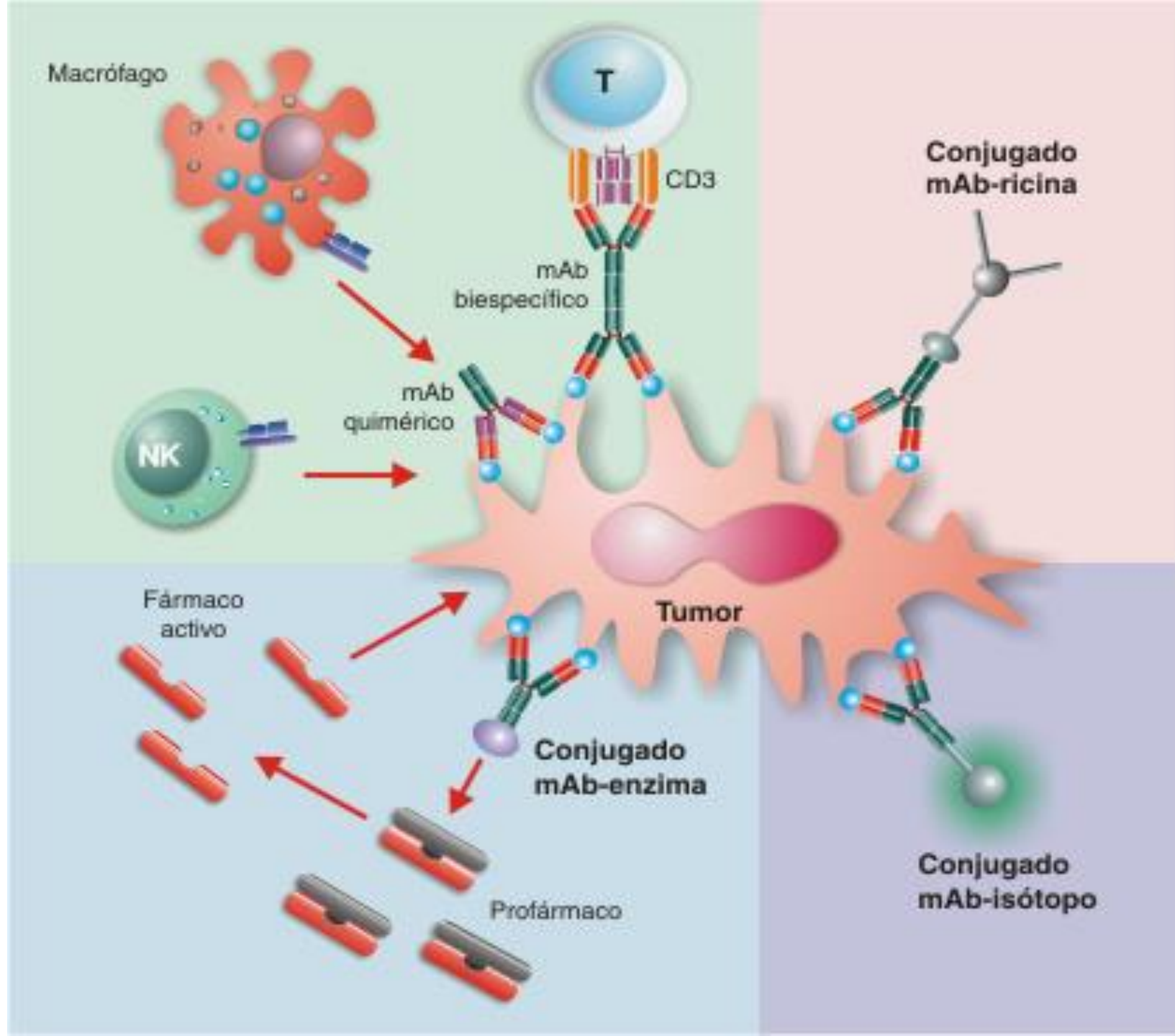
Escape tumoral

Incompatibilidad interespecífica

Se han generado quimeras con la porción Fc humana, lo cual facilita su tolerancia y función *in vivo* y garantiza su especificidad.

Se han acoplado a otros mAb (bienespecíficos), que atraen y activan específicamente sobre el tumor a células CD3+, CD2+ o CD16.

También se acopla a los mAb toxinas celulares modificadas (toxina diftérica o ricina), isótopos radioactivos o enzimas para ayudar a la destrucción de las células tumorales.



Inmunización con células tumorales o antígenos purificados

La identificación de antígenos tumorales compartidos por muchos tumores ha proporcionado otros medios para originar respuestas antitumorales, sin embargo, no tiene la eficacia necesaria o no es evidente.

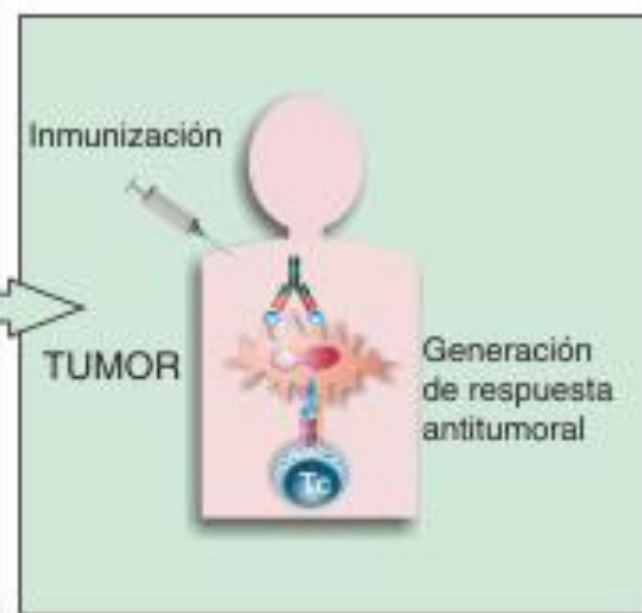
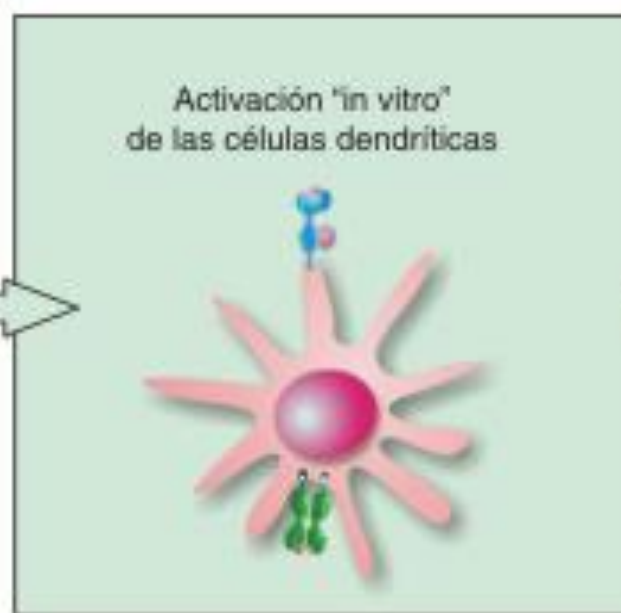
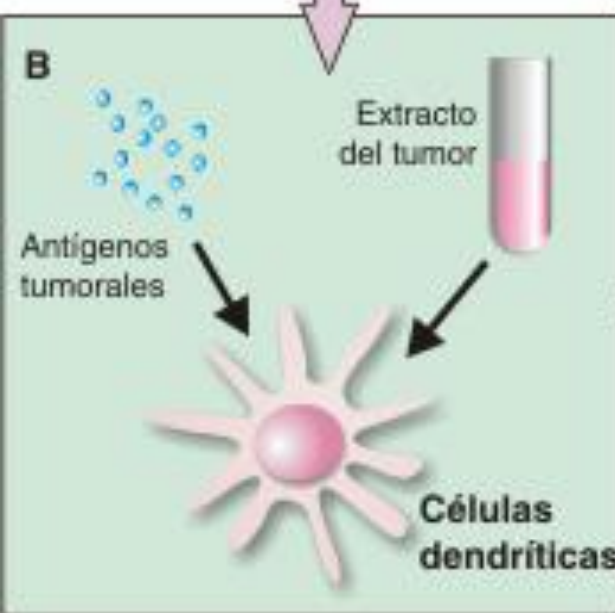
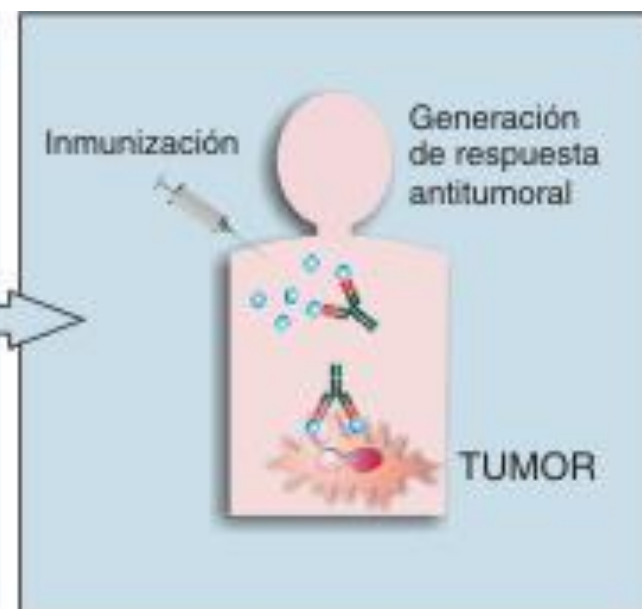
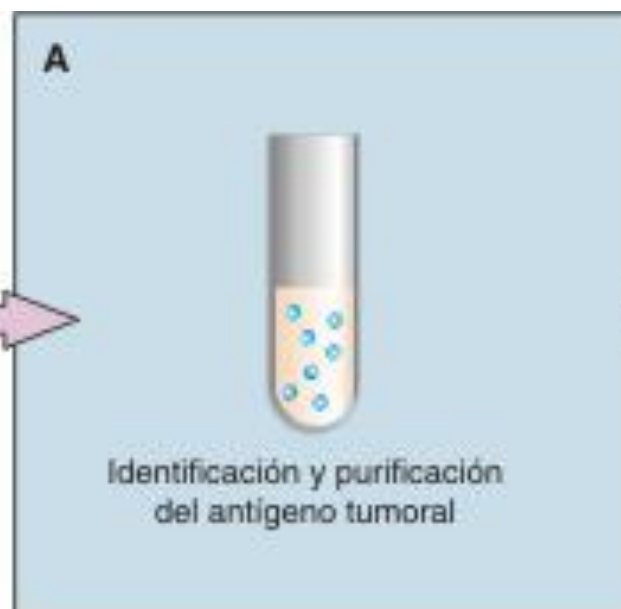
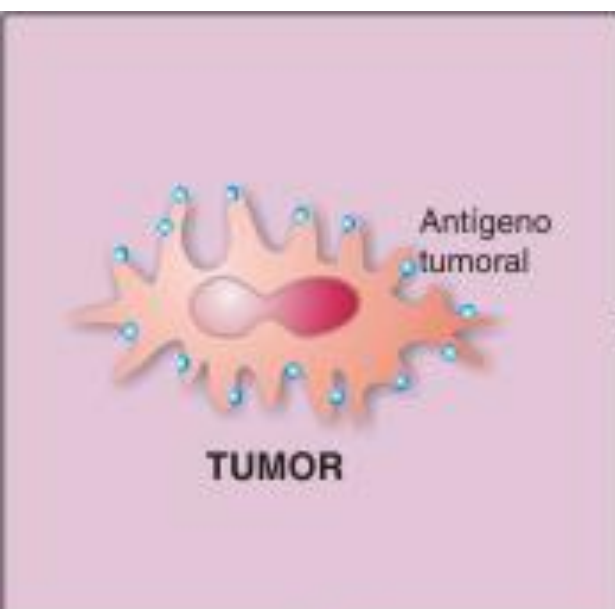
Se están evaluando nuevos vectores inmunogénicos. En el cáncer de mama con péptidos de mucina y en el melanoma con péptido MAGE (codifica para antígenos) se inmuniza utilizando un adyuvante.

Vacunas; Otra manera de lograr que el tumor sea rechazado es potenciar su inmunogenicidad.

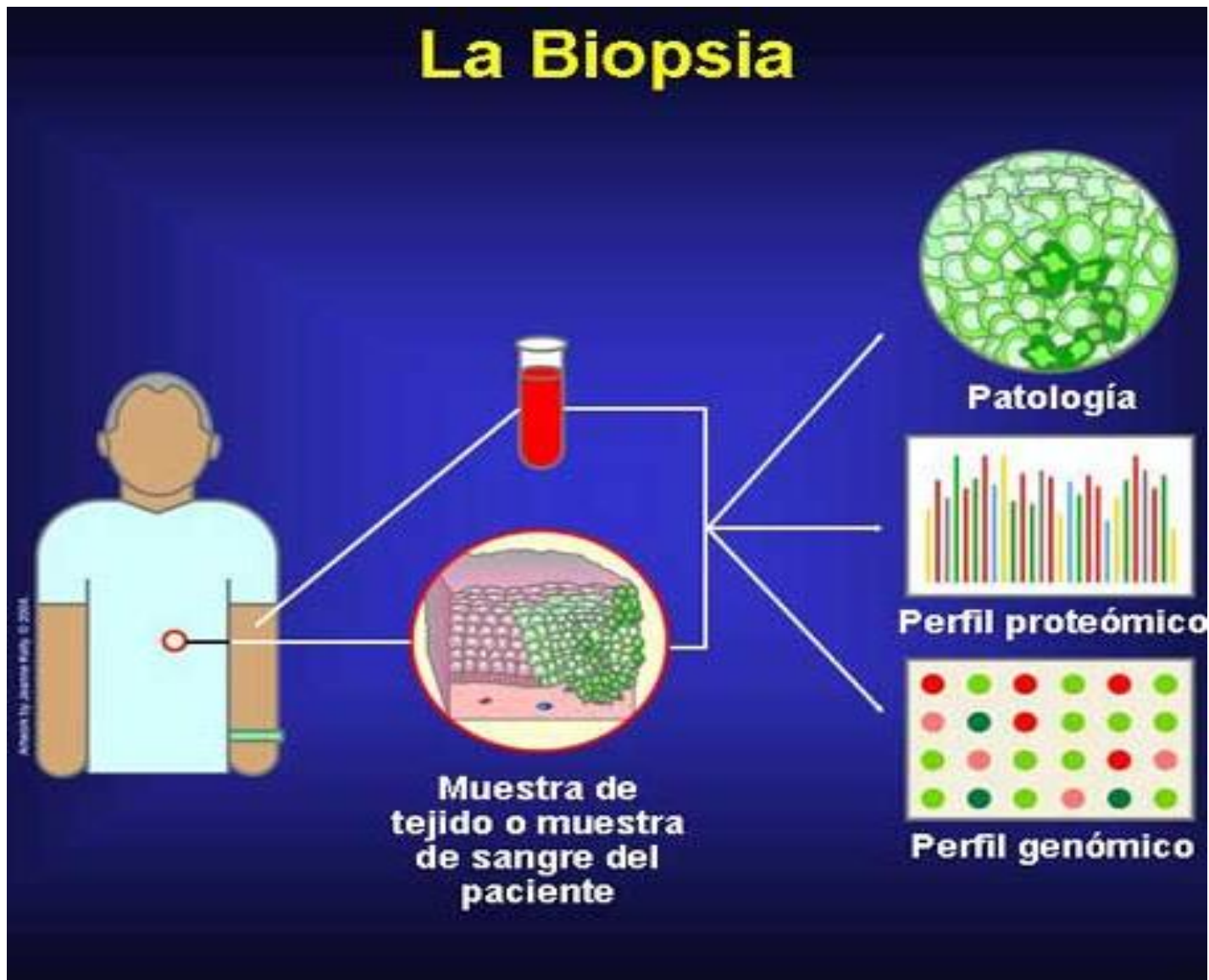
Se puede seguir estrategias de inmunización activa, como en el caso de las vacunas contra patógenos, utilizando estrategias simples como identificar y purificar antígenos tumorales, por ejemplo el propio BCr en ciertos linfomas, y utilizarlos como vacunas.

Recientemente se sintetizó una proteína de fusión, en la que el gen que codifica la proteína tumoral se funde en la estructura de una citocina (IL-2 o GM-CSF), con lo que se logra una vacuna protectora y terapéutica.

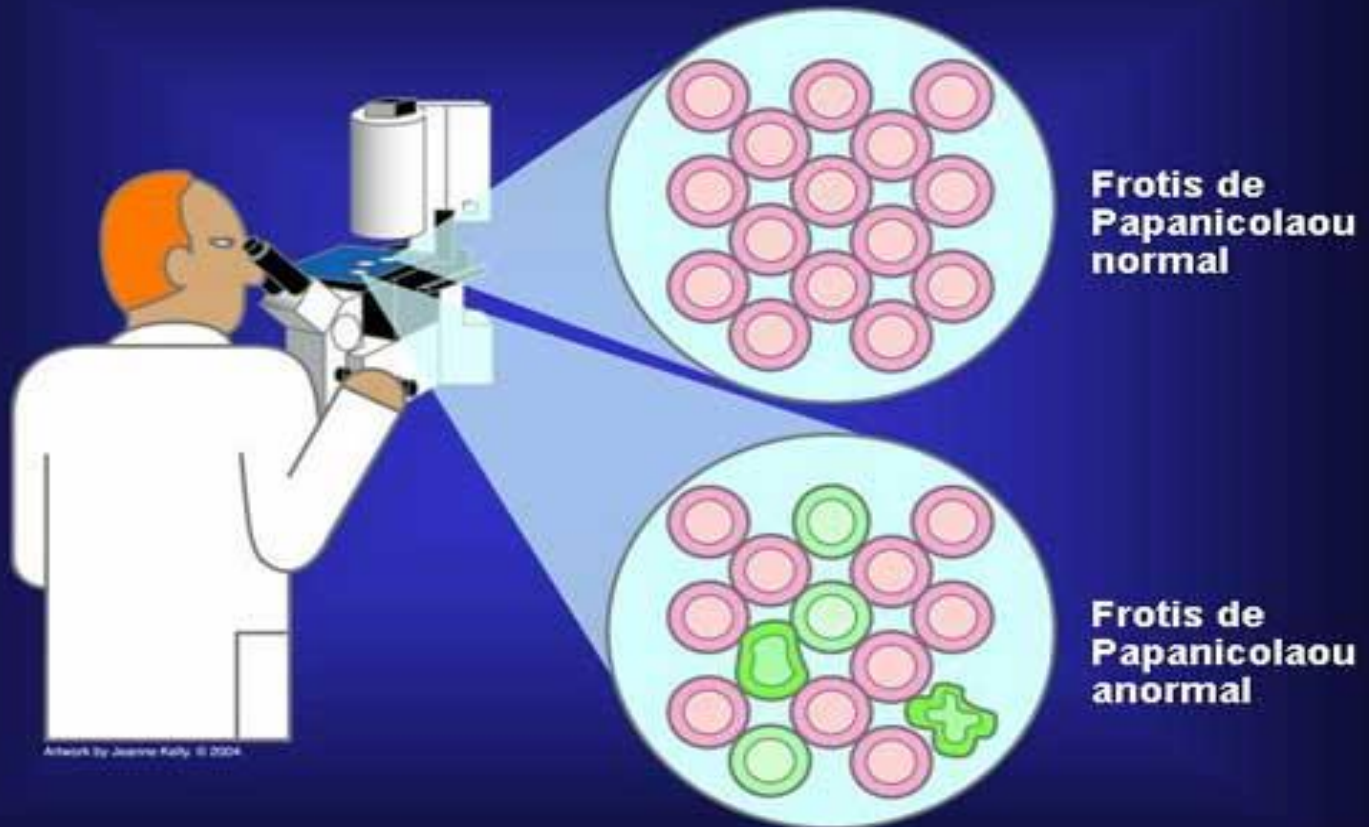
Otra estrategia consiste en activar células dendríticas *in vitro* con antígenos tumorales o incluso extractos crudos de tumores y reinyectar estas células en el paciente.



Diagnóstico



Examen de Detección del Cáncer Cervical

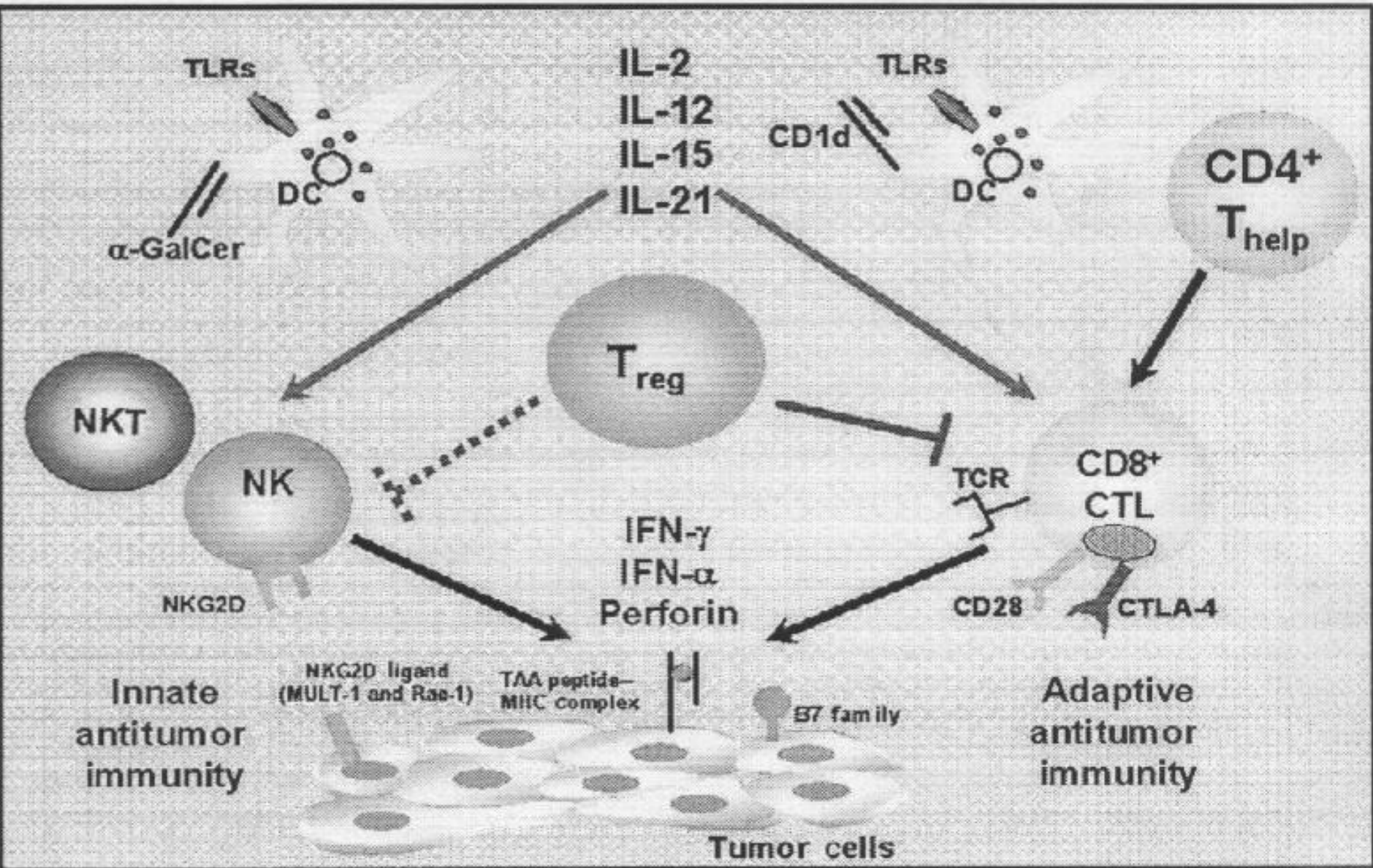


Inmunidad Innata Antitumoral.

- Los receptores Toll (TLRs) están involucrados en la activación de la inmunidad innata.
- Varias vacunas tienen adyuvantes como el CpG e imiquimod, los cuales activan a los TLRs.
- El estudio de las señales mediadas por TLR puede facilitar el desarrollo de adyuvantes más efectivos.

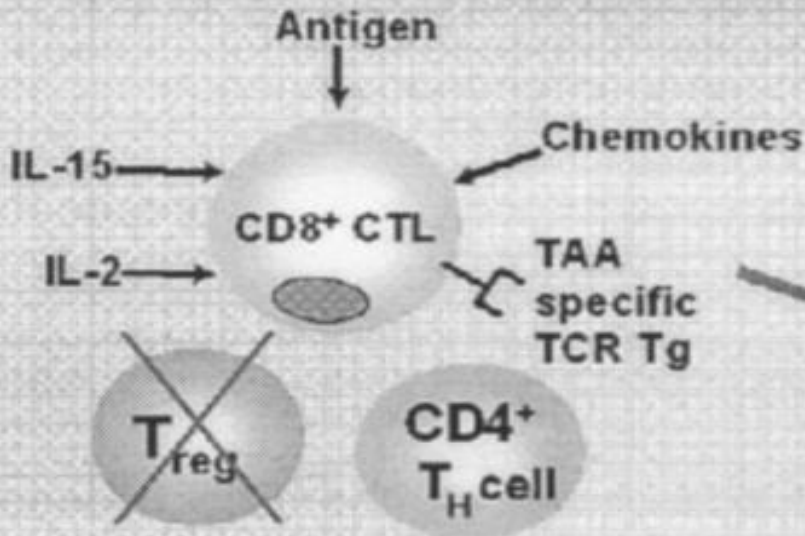
Regulatory T cells (T_{reg}), sometimes known as suppressor T cells, are a specialized subpopulation of T cells which suppresses activation of the immune system and thereby maintains tolerance to self-antigens.

Express CD4, CD25, and Foxp3 (CD4+CD25+ regulatory T cells, or " T_{reg} s")

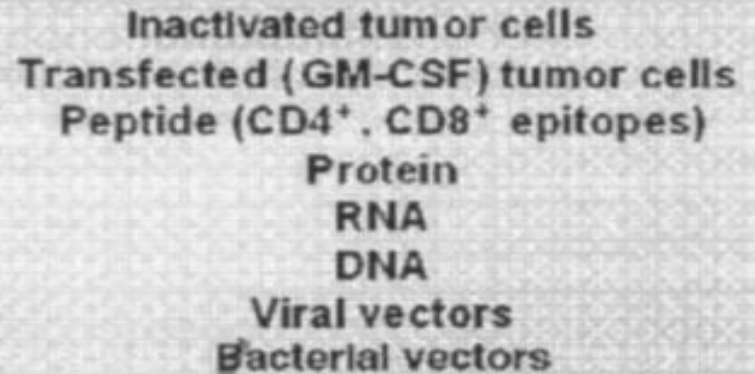


E Pure , J P Allison and R D Schreiber. Breaking down the barriers to cancer immunotherapy. Nature Immunology 2005;12(6):1207- 1210.

Adaptive immunotherapy



Active vaccination



E Pure , J P Allison and R D Schreiber. Breaking down the barriers to cancer immunotherapy. Nature Immunology 2005;12(6):1207- 1210.

Bibliografía Básica:

- **Inmunobiología de Janeway.** Kenneth M. Octava ed. Editorial Mcgraw Hill.
- **Kuby Inmunología.** Owen J. Séptima ed. Editorial Mcgraw Hill.
- **Inmunología celular y molecular.** Abbas A. Octava ed. Editorial Elsevier.

Bibliografía alterna:

Rev Cubana Oncol 2001;17(1):65-71. **LOS GENES SUPRESORES DE TUMORES Y EL CÁNCER**