

# ■ **Cancer e Inmunosupresión**

Oncología Molecular Médica, 22-09-2012

**Dra. Estrella M. Levy**

**Inv. Asistente CONICET**

**CIO-FUCA**

# Cáncer e Inmunidad



La función del SI es controlar y eliminar células aberrantes (displásicas o neoplásicas) y que los tumores no se formen.

Como sugieren algunos estudios las interacciones entre tumores y SI luego de la inmunovigilancia puede resultar en una escultura del tumor llevando a un crecimiento agresivo y mayor resistencia a la destrucción inmune.

Las estrategias heterogéneas de escape y la variedad de efectores inmunes que contienen los tumores, así como las impredecibles respuestas a las inmunoterapias tumorales, sugieren que existen gran cantidad y variedad de interacciones T:SI.

***Tumor progression***

T regs

CD4<sup>+</sup>T (Th2)

NKT (type 2)

MDSC

M2 macrophages (TAMS)

B cells

(mast cells)

***Tumor rejection***

CD8<sup>+</sup>T

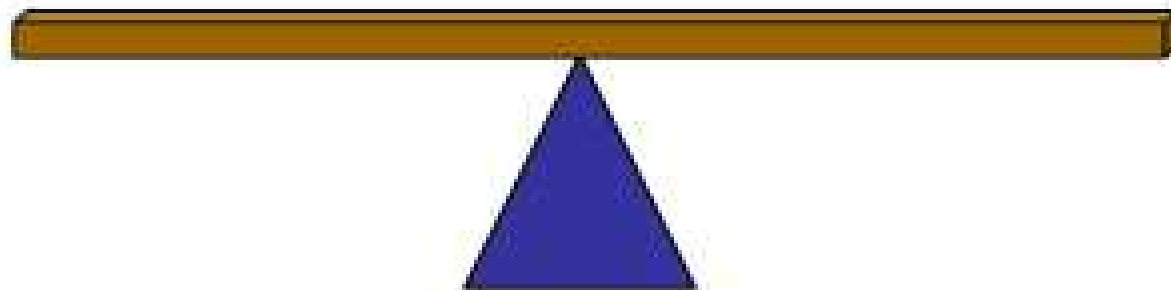
CD4<sup>+</sup>T (Th1)

NK

NKT (type 1)

M1 macrophages

IkDC



# Inmunovigilancia y cáncer

Desde mediados de la década del 2000 el concepto de que el Sistema Inmune regula el desarrollo del cáncer está experimentando un nuevo resurgimiento.

Los datos provienen principalmente de modelos animales y de pacientes, y éstos nos muestran que hay un proceso funcional de inmunovigilancia del cáncer y que el SI actúa como un **supresor tumoral extrínseco**.

Sin embargo, también se vuelve claro que el Sistema Inmune puede facilitar la progresión tumoral, al menos parcialmente, esculpiendo el fenotipo inmunogénico de tumores y su desarrollo.

El reconocimiento de que la inmunidad juega un rol dual en las complejas interacciones entre el hospedador y el tumor promovió el refinamiento del de la hipótesis de la **inmunovigilancia del cáncer** por la de “**inmunoedición del cáncer**”.

# Persepectiva histórica

La noción de un SI protegiendo al hospedador de neoplasias fue propuesta inicialmente por Erlich (1909) y formalmente introducida como la hipótesis de **Inmunovigilancia del cáncer** por Burnet y Thomas (1959).

Predijeron que los linfocitos eran responsables de la eliminación de células que continuamente se transformaban. Sin embargo esta hipótesis fue puesta a prueba en modelos murinos experimentales (ratones *nude*) que no fueron convincentes.

Retrospectivamente hay un par de características que no fueron tomadas en cuenta en ese momento como que los ratones *nude* presentan cantidades residuales de linfocitos T  $\alpha$  y  $\beta$ ; y que tiene una dotación normal de *Natural Killers* (NK).



# Persepectiva histórica

1970 Prehn propone la posibilidad de que el SI estimule la generación de tumores.

1974 Osías Stutman encuentra una misma frecuencia de tumores en animales “nude” y “wild-type”: Se abandona en forma transitoria la teoria de inmunovigilancia.

1980-1990 Renacimiento de la teoria de inmunovigilancia:  
Animales RAG-1/2 -, animales KO para IFN- $\gamma$ R,  
STAT-1 KO, dobles KO granzimas/Fas

1990-hoy Identificación de MECANISMOS DE ESCAPE

2002 TEORÍA DE LA INMUNOEDICION DE TUMORES

# Validación de la Hipótesis de la Inmunovigilancia de tumores

# El Sistema Inmune y la Inmunovigilancia

## ***Inmunovigilancia en modelos animales***

Estudio fundacional en la demostración del rol antitumoral del IFN- $\gamma$  y los linfocitos

Se usaron ratones insensibles a IFN- $\gamma$ , por *knocking out* del receptor de IFN- $\gamma$  o del factor de transcripción inducible río abajo STAT1.

La observación clave fue un incremento en la inducción de sarcomas por 3-metilcolantreno.





## *Inmunovigilancia en modelos animales*

# Aumento de la incidencia de tumores espontáneos e inducidos químicamente en ratones inmunodeficientes

1- Se demuestra que la producción de **IFN- $\gamma$**  endógeno protege al hospedador de tumores transplantados e inducidos químicamente. La inyección de Ab neutralizantes específicos para IFN- $\gamma$  bloqueaban el rechazo del tumor. Además fibrosarcomas transplantados crecían más rápidamente y más eficientemente en ratones tratados con Ab-contra IFN- $\gamma$ .

2-Ratones carecientes de perforinas (pfp<sup>-/-</sup>) son más susceptibles a tumores espontáneos e inducidos comparados con los wild type.

*La **perforina** es un componente de los granos citolíticos de los linfocitos T citotóxicos y de los NK, que media un rol importante en la actividad lítica de los linfocitos.*

## Inmunovigilancia en modelos animales

# Aumento de la incidencia de tumores espontáneos e inducidos químicamente en ratones inmunodeficientes

IFN- $\gamma$ :

IFNGR1<sup>-/-</sup>

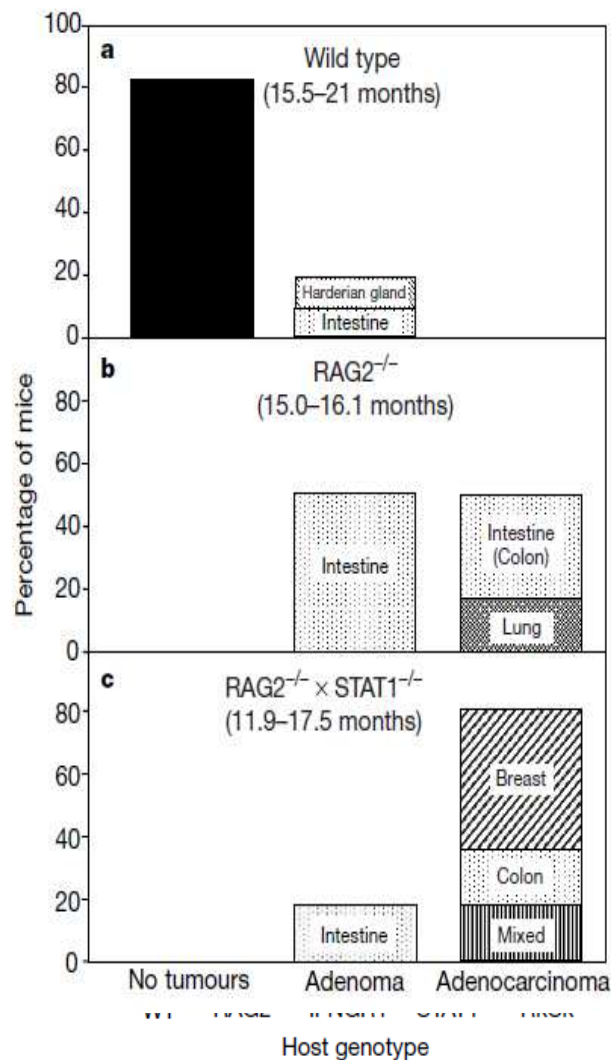
STAT1<sup>-/-</sup>

Carentes de linfocitos T y B: RAG-2<sup>-/-</sup>

Cruzamiento RAG-2<sup>-/-</sup> X STAT1<sup>-/-</sup> (RkSk)

**IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity**

Vijay Shankaran\*, Hiroaki Ikeda\*, Allen T. Bruce\*, J. Michael White\*, Paul E. Swanson\*, Lloyd J. Old† & Robert D. Schreiber\*



## Inmunovigilancia en modelos animales

Animales *Knockout* para **perforinas** demostraron que las células **NK**, **NKT** y linfocitos **CD8 citotóxicos** se encuentran entre los linfocitos que más contribuyen a la inmunovigilancia

**Table 2.** Control of Syngeneic Tumor Cell Lines by C57BL/6 and PKO Mice

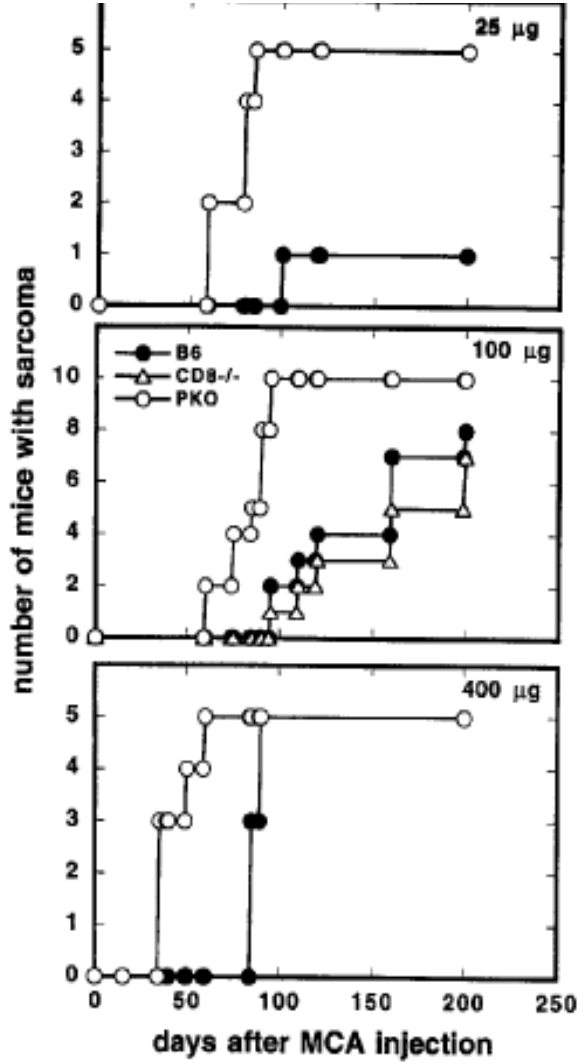
Tumor	C57BL/6	PKO
	Unprimed	Unprimed
MC57G	$10^6$ (4/4)	$10^5$ (4/4)
MBL-2	$10^4$ (6/6)	$<10^2$ (6/6)
MBL-2.Fas	$10^5$ (6/6)	$10^3$ (6/6)
RMA	$10^4$ (7/7)	$10^4$ (6/6)
RMA-S	$10^4$ (8/8)	$10^2$ (8/8)
EL-4	$10^4$ (6/6)	$<10^2$ (6/6)
B 16	$10^2$ (3/3)	$10^2$ (3/3)

PKO: **perforin**<sup>-/-</sup>

*JExpMed*, 1996

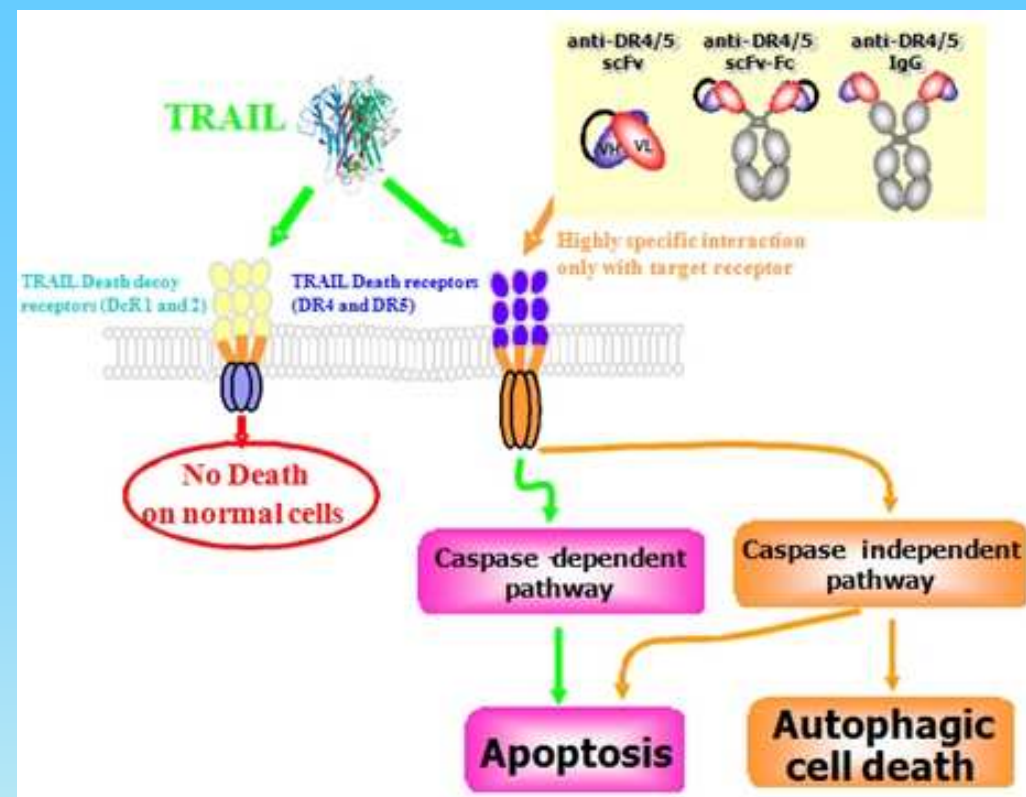
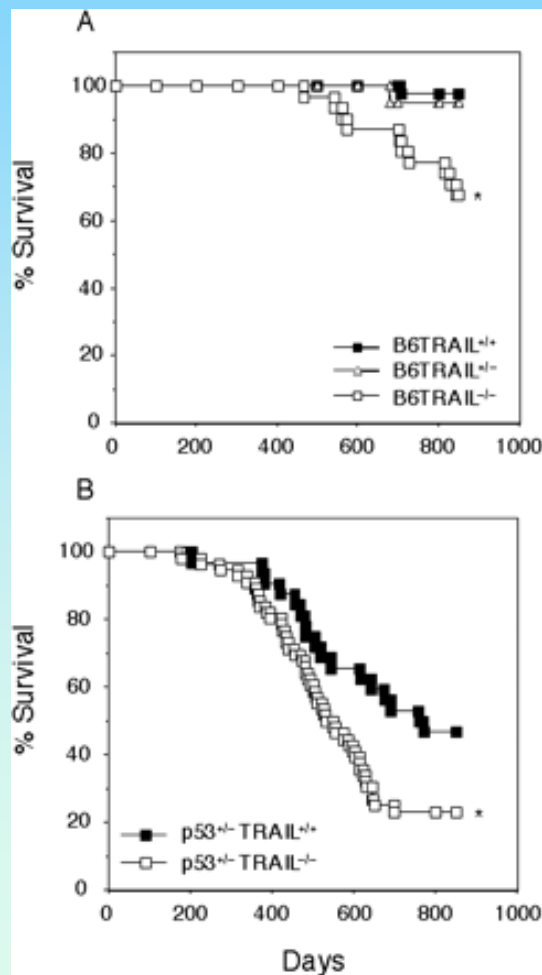
# Decreased Tumor Surveillance in Perforin-deficient Mice

By Marië F. van den Broek,<sup>\*</sup> David Kägi, Ferry Ossendorp,<sup>§</sup>  
René Toes,<sup>§</sup> Spiros Vamvakas,<sup>‡</sup> Werner K. Lutz,<sup>‡</sup> Cornelis J.M. Melief,<sup>§</sup>  
Rolf M. Zinkernagel,<sup>\*</sup> and Hans Hengartner<sup>\*</sup>



# Cutting Edge: TRAIL Deficiency Accelerates Hematological Malignancies<sup>1</sup>

Nadeen Zerafa,<sup>2\*</sup> Jennifer A. Westwood,<sup>2\*</sup> Erika Cretney,<sup>\*</sup> Sally Mitchell,<sup>\*</sup> Paul Waring,<sup>†</sup> Manuela Iezzi,<sup>‡</sup> and Mark J. Smyth<sup>3</sup>



TRAIL: proteína transmembrana de la familia del TNF

Induce muerte celular por apoptosis en células transformadas pero no en células normales in vitro

# Inmunovigilancia en modelos animales

Muchos otros efectores inmunes y moléculas fueron *knockeadas* para demostrar sus roles respectivos en la inmunovigilancia en modelos murinos

NK  
NKT  
 $\gamma\delta$ T  
IL-12  
GM-CSF  
 $\alpha$ -GalCER

1. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, Schreiber RD. IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001;410:1107–11. [PubMed: 11323675]
2. van den Broek ME, Kagi D, Ossendorp F, Toes R, Vamvakas S, Lutz WK, Melief CJ, Zinkernagel RM, Hengartner H. Decreased tumor surveillance in perforin-deficient mice. *J Exp Med* 1996;184:1781–90. [PubMed: 8920866]
3. Smyth MJ, Thia KY, Street SE, MacGregor D, Godfrey DI, Trapani JA. Perforin-mediated cytotoxicity is critical for surveillance of spontaneous lymphoma. *J Exp Med* 2000;192:755–60. [PubMed: 10974040]
4. Zerafa N, Westwood JA, Cretney E, Mitchell S, Waring P, Iezzi M, Smyth MJ. Cutting edge: TRAIL deficiency accelerates hematological malignancies. *J Immunol* 2005;175:5586–90. [PubMed: 16237043]
5. Takeda K, Smyth MJ, Cretney E, Hayakawa Y, Kayagaki N, Yagita H, Okumura K. Critical role for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in immune surveillance against tumor development. *J Exp Med* 2002;195:161–9. [PubMed: 11805143]
6. Takeda K, Smyth MJ, Cretney E, Hayakawa Y, Yamaguchi N, Yagita H, Okumura K. Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in NK cell-mediated and IFN- $\gamma$ -dependent suppression of subcutaneous tumor growth. *Cell Immunol* 2001;214:194–200. [PubMed: 12088418]
7. Takeda K, Hayakawa Y, Smyth MJ, Kayagaki N, Yamaguchi N, Kakuta S, Iwakura Y, Yagita H, Okumura K. Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells. *Nat Med* 2001;7:94–100. [PubMed: 11135622]
8. Smyth MJ, Cretney E, Takeda K, Wiltrott RH, Sedger LM, Kayagaki N, Yagita H, Okumura K. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) contributes to interferon gamma-dependent natural killer cell protection from tumor metastasis. *J Exp Med* 2001;193:661–70. [PubMed: 11257133]
9. Seki N, Hayakawa Y, Brooks AD, Wine J, Wiltrott RH, Yagita H, Tanner JE, Smyth MJ, Sayers TJ. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis is an important endogenous mechanism for resistance to liver metastases in murine renal cancer. *Cancer Res* 2003;63:207–13. [PubMed: 12517799]
10. Cretney E, Takeda K, Yagita H, Glaccum M, Peschon JJ, Smyth MJ. Increased susceptibility to tumor initiation and metastasis in TNF-related apoptosis-inducing ligand-deficient mice. *J Immunol* 2002;168:1356–61. [PubMed: 11801676]
11. Wiley SR, Schooley K, Smolak PJ, Din WS, Huang CP, Nicholl JK, Sutherland GR, Smith TD, Rauch C, Smith CA, et al. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity* 1995;3:673–82. [PubMed: 8777713]
12. Smyth MJ, Thia KY, Street SE, Cretney E, Trapani JA, Taniguchi M, Kawano T, Pelikan SB, Crowe NY, Godfrey DI. Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells. *J Exp Med* 2000;191:661–8. [PubMed: 10684858]
13. Smyth MJ, Crowe NY, Godfrey DI. NK cells and NKT cells collaborate in host protection from methylcholanthrene-induced fibrosarcoma. *Int Immunol* 2001;13:459–63. [PubMed: 11282985]
14. Gao Y, Yang W, Pan M, Scully E, Girardi M, Augenlicht LH, Craft J, Yin Z. Gamma delta T cells provide an early source of interferon gamma in tumor immunity. *J Exp Med* 2003;198:433–42. [PubMed: 12900519]
15. Girardi M, Oppenheim DE, Steele CR, Lewis JM, Glusac E, Filler R, Hobby P, Sutton B, Tigelaar RE, Hayday AC. Regulation of cutaneous malignancy by gammadelta T cells. *Science* 2001;294:605–9. [PubMed: 11567106]
16. Noguchi Y, Jungbluth A, Richards EC, Old LJ. Effect of interleukin 12 on tumor induction by 3-methylcholanthrene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:11798–801. [PubMed: 8876217]
17. Enzler T, Gillessen S, Manis JP, Ferguson D, Fleming J, Alt FW, Mihm M, Dranoff G. Deficiencies of GM-CSF and interferon gamma link inflammation and cancer. *J Exp Med* 2003;197:1213–9. [PubMed: 12732663]
18. Hayakawa Y, Rovero S, Forni G, Smyth MJ. Alpha-galactosylceramide (KRN7000) suppression of chemical- and oncogene-dependent carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:9464–9. [PubMed: 12867593]

# Evidencias en humanos que sostienen la Inmunovigilancia

*1-Atracción de células inmunes en etapas tempranas de la enfermedad*

*2-Los pacientes generan respuesta inmune contra antígenos tumorales que correlacionan con el desarrollo de la enfermedad*

*3- Los pacientes inmunosuprimidos tienen riesgo de cáncer elevado*



# Evidencias en humanos que sostienen la Inmunovigilancia

## 1) *Atracción de células inmunes en etapas tempranas de la enfermedad*

La infiltración de células inmunes es una observación bien documentada en muchos tipos de cáncer

*En enfermedad de mama benigna proliferativa, un lesión previa al cáncer de mama, se observó un incremento en la infiltración de linfocitos T de 30 veces, y se mantiene constante en el transcurso de la enfermedad.*

*La infiltración de linfocitos T correlaciona con el outcome de la enfermedad.*

*Zhang et al analizó 186 especímenes de ca de ovario, de esos 102 (54,8%) tenían CD3+ infiltrando el parénquima del tumor, y se vieron diferencias en en la distribución de PFS y OS de acuerdo a presencia y ausencia de linfo T.*

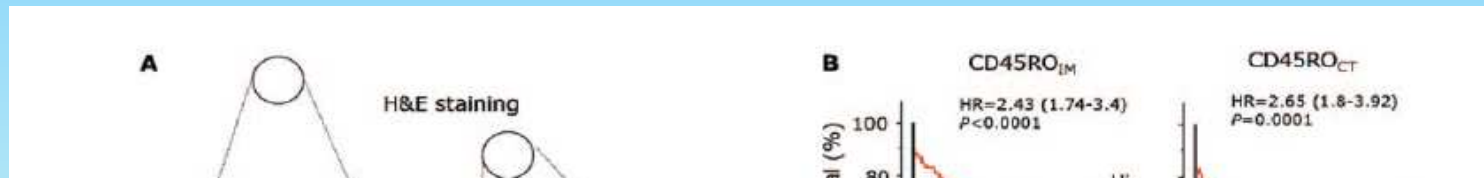
*La tasa media de OS para pacientes con T intratumorales fue del 38% comparado con 4,5% para pacientes sin infiltración detectable.*



# Evidencias en humanos que sostienen la Inmunovigilancia

## 1-Atracción de células inmunes en etapas tempranas de la enfermedad

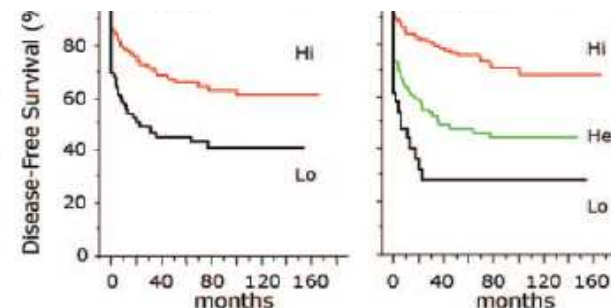
En cáncer de colon los efectores inmunes pueden proteger de la progresión de la enfermedad, ya que la falta de infiltrado está asociado con el desarrollo de metástasis



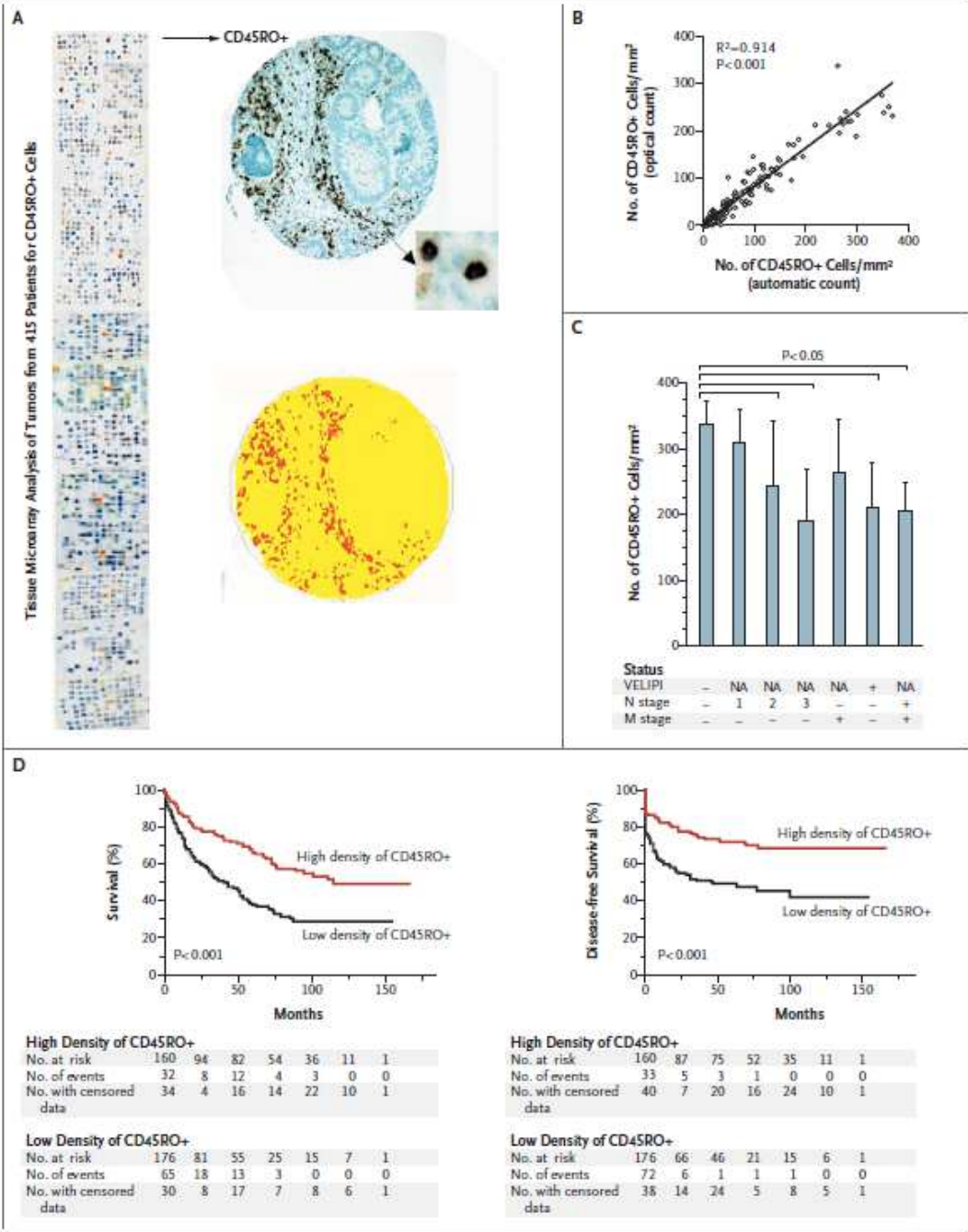
## The essential role of the in situ immune reaction in human colorectal cancer

Franck Pagès,<sup>\*,†,‡,§</sup> Jérôme Galon,<sup>\*,†,‡</sup> and Wolf H. Fridman<sup>\*,†,‡,§,1</sup>

**Fig. 1.** (A) The H&E section of colon cancer (original magnification,  $\times 40$ ); CT (original magnification,  $\times 100$ ); IM (original magnification,  $\times 100$ ). (B) Kaplan Meier curves for the duration of DFS according to memory T cell (CD45RO) density in the IM of the tumor (CD45RO<sub>IM</sub>), in the CT of the tumor (CD45RO<sub>CT</sub>), in the CT and the IM evaluated as the mean of CT + IM densities for CD45RO+ cells (CD45RO<sub>meanCT+IM</sub>), and evaluated in combination (CT and IM) for CD45RO+ cell densities (CD45RO<sub>CT/IM</sub>). A combined analysis of the CT and the IM (CT/IM) provides the most accurate method to discriminate patient outcome. HR, Hazard ratio.



CT: center of the tumor  
IM: invasive margin



sis,

i, M.Sc.,  
 1.D.,  
 S.S.,  
 D., Ph.D.,

vascular emboli (VE), lymphatic invasion (LI), and perineural infiltration (PI; collectively referred to as "VELIPI").

REVIEW

## **Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored**

F Pagès<sup>1,2,3,4</sup>, J Galon<sup>1,3,4</sup>, M-C Dieu-Nosjean<sup>3,4,5</sup>, E Tartour<sup>2</sup>, C Sautès-Fridman<sup>3,4,5</sup>  
and W-H Fridman<sup>2,3,4,5</sup>

**infiltration of the primary tumor by memory T cells, particularly of the Th1 and cytotoxic types, is the strongest prognostic factor in terms of freedom from disease and overall survival at all stages of clinical disease.**

**Table 2** Cancers in which T-cell infiltration is associated with favorable prognosis

<i>Cancers</i>	<i>References</i>
Melanoma	Clark <i>et al.</i> (1989); Tefany <i>et al.</i> (1991); Mackensen <i>et al.</i> (1993); Clemente <i>et al.</i> (1996)
Head and neck cancers	Reichert <i>et al.</i> (2001); Shibuya <i>et al.</i> (2002); Badoual <i>et al.</i> (2006)
Breast cancer	Marrogi <i>et al.</i> (1997); Menegaz <i>et al.</i> (2008)
Bladder cancer	Sharma <i>et al.</i> (2007)
Ovarian cancer	Zhang <i>et al.</i> (2003); Sato <i>et al.</i> (2005)
Esophageal cancer	Schumacher <i>et al.</i> (2001); Cho <i>et al.</i> (2003)
Colorectal cancer	Jass (1986); Graham and Appelman (1990); Harrison <i>et al.</i> (1994); Ropponen <i>et al.</i> (1997); Baier <i>et al.</i> (1998); Naito <i>et al.</i> (1998); Dalerba <i>et al.</i> (2003); Diederichsen <i>et al.</i> (2003); Prall <i>et al.</i> (2004); Pages <i>et al.</i> (2005, 2009); Galon <i>et al.</i> (2006); Salama <i>et al.</i> (2009)
Renal cell carcinoma	Nakano <i>et al.</i> (2001)
Prostatic adenocarcinoma	Vesalainen <i>et al.</i> (1994); Karja <i>et al.</i> (2005); Richardsen <i>et al.</i> (2008)
Lung carcinoma	Ito <i>et al.</i> (2005); Hiraoka <i>et al.</i> (2006a); Al-Shibli <i>et al.</i> (2008); Dieu-Nosjean <i>et al.</i> (2008); Kawai <i>et al.</i> (2008)



# Evidencias en humanos que sostienen la Inmunovigilancia

## *2-Los pacientes generan respuesta inmune contra antígenos tumorales que correlacionan con el desarrollo de la enfermedad*

A pesar de la elevación de los niveles de respuesta inmune en pacientes, la magnitud de la respuesta es bastante débil

*Ejemplo: Receptor de Folato a (Fra) esta proteína está aumentada en pacientes con cáncer de ovario un 80-90%, pero no hay una respuesta de linfocitos específicos equivalente.*

Otros antígenos:

Her2/neu

CEA

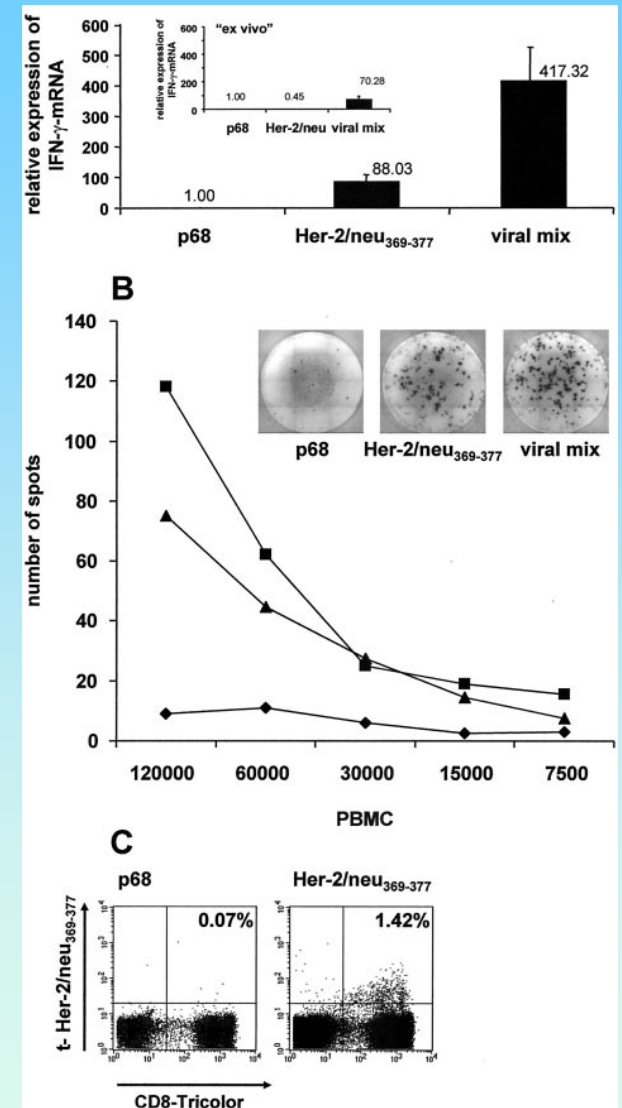
NY-ESO1

27. Disis ML, Knutson KL, Schiffman K, Rinn K, McNeel DG. Pre-existent immunity to the HER-2/neu oncogenic protein in patients with HER-2/neu overexpressing breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:245–52. [PubMed: 11072789]

28. Beckhove P, Feuerer M, Dolenc M, Schuetz F, Choi C, Sommerfeldt N, Schwendemann J, Ehlert K, Altevogt P, Bastert G, Schirmacher V, Umansky V. Specifically activated memory T cell subsets

## 2-Los pacientes generan respuesta inmune contra antígenos tumorales que correlacionan con el desarrollo de la enfermedad

Buscaron en pacientes con ca. de mama antígenos MUC-1, Her-2/neu, cancer/testis antigens such as NY-ESO-1, SSX-2, and members of the MAGE family.



26. Rentzsch C, Kayser S, Stumm S, Watermann I, Walter S, Stevanovic S, Wallwiener D, Guckel B. Evaluation of pre-existent immunity in patients with primary breast cancer: molecular and cellular assays to quantify antigen-specific T lymphocytes in peripheral blood mononuclear cells. *Clin Cancer Res* 2003;9:4376–86. [PubMed: 14555509]

# Evidencias en humanos que sostienen la Inmunovigilancia

## *3- Los pacientes inmunosuprimidos tienen riesgo de cáncer elevado*

Existe gran evidencia de que pacientes transplantados presentan más riesgo de cáncer. El riesgo es de 3-8 veces mayor, sin embargo los sitios anatómicos son diferentes

Están elevados cáncer de labio, linfomas y Sarcoma de Kaposi entre otros, y no tanto los comunes como mama y próstata.

Es probable que la incidencia de estos tipos de cáncer tengan relación con la incapacidad de controlar infecciones virales apropiadamente.

El riesgo de ca de colon por ej está aumentado pero menos de 3 veces.

*Esto sugiere que el riesgo de cáncer se incrementa con la inmunosupresión.*

### *3- Los pacientes inmunosuprimidos tienen riesgo de cáncer elevado*

Los tumores que con mayor frecuencia se observan en pacientes trasplantados son:  
Linfomas relacionados con infección por el virus Epstein Barr. Especialmente el linfoma NO hodgkin (Incidencia 194/100.000 personas x año)  
Cáncer de Riñón (incidencia de 97/100.000 personas x año)  
Cáncer Hepático (incidencia de 120/100.000 personas x año)  
Cáncer de Pulmón (incidencia de 173/100.000 personas x año)  
Sarcoma de Kapossi por el herpes virus 8.  
Cáncer anogenitales relacionados con papiloma virus.  
Cáncer de piel.  
Cáncer de tiroides.

Las conclusiones del estudio no fueron tan alentadoras dado que los pacientes trasplantados duplican el riesgo de padecer cáncer al compararlo con la población general. Llamando la atención la baja incidencia de cáncer de mama y próstata. Los más frecuentes fueron los cuatro primeros de la lista, siendo mas afectados los hombres al compararlos con las mujeres.

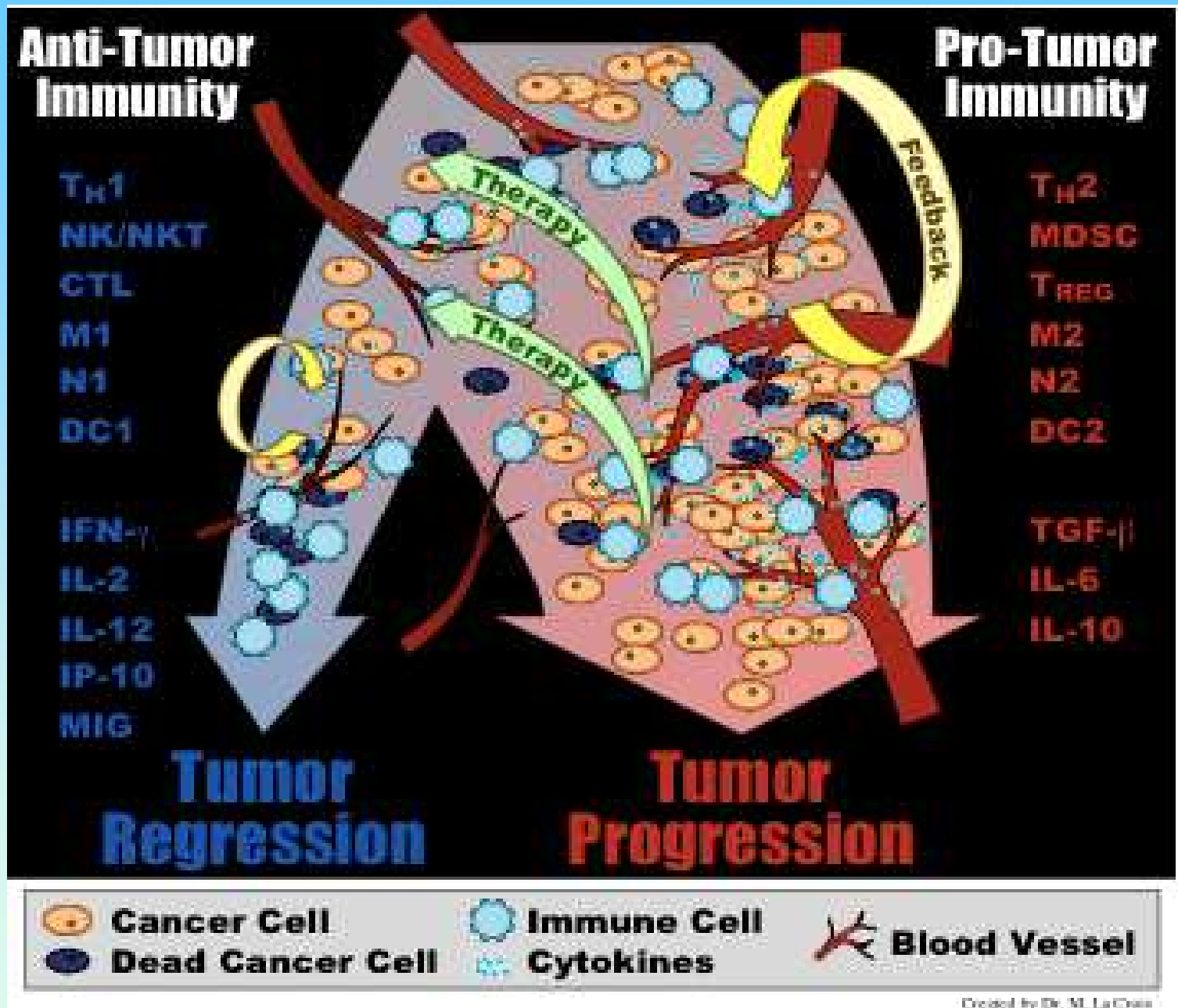


# Roles paradójicos del SI en la malignidad

Hay un creciente reconocimiento de que la inmunovigilancia representa solo una dimensión de la compleja relación entre el SI y el cáncer.

El SI puede a su vez promover el surgimiento de tumores primarios con inmunogenicidad reducida, que son capaces de escapar al reconocimiento y la destrucción inmune.

Estos hallazgos promovieron el desarrollo de la hipótesis de la inmuoedición del cáncer, con un mayor alcance sobre el potencial del SI como protector del hospedador y escultor del tumor, a medida que el tumor se desarrolla.



# *Cuando el SI está ligado el desarrollo tumoral y la progresión*

Desde 1850 se asoció al cáncer con la **inflamación crónica**, y actualmente se piensa que un *contribuyente principal a la patogénesis del cáncer*.

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn se asocian con riesgo aumentado de CCR

Review

## Cancer surveillance in ulcerative colitis

W. M. Chambers<sup>1</sup>, B. F. Warren<sup>2</sup>, D. P. Jewell<sup>3</sup> and N. J. McC. Mortensen<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Colorectal Surgery, <sup>2</sup>Cellular Pathology and <sup>3</sup>Gastroenterology, John Radcliffe Hospital, Headley Way, Oxford OX3 9DU, UK  
Correspondence to: Mr W. M. Chambers (e-mail: wchambers@doctors.org.uk)

Gastroenterol Clin N Am 35 (2006) 621–639

GASTROENTEROLOGY CLINICS  
OF NORTH AMERICA

## Cancer in Crohn's Disease

Sonia Friedman, MD<sup>a,b,\*</sup>

Los individuos con CU tiene 10 veces más riesgo de desarrollar CCR que la población general.

Muchos cánceres están asociados a la exposición crónica a un patógeno: *Helicobacter pilori* Prinz C, Schwendy S, Voland P. *H pylori* and gastric cancer: shifting the global burden. *World J Gastroenterol* 2006;12:5458–64. [PubMed: 17006981]

**Table 1** Cancers associated with chronic inflammatory diseases

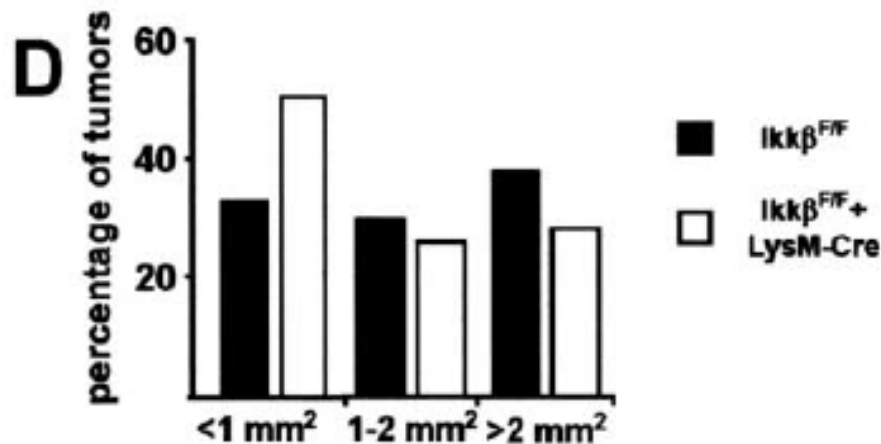
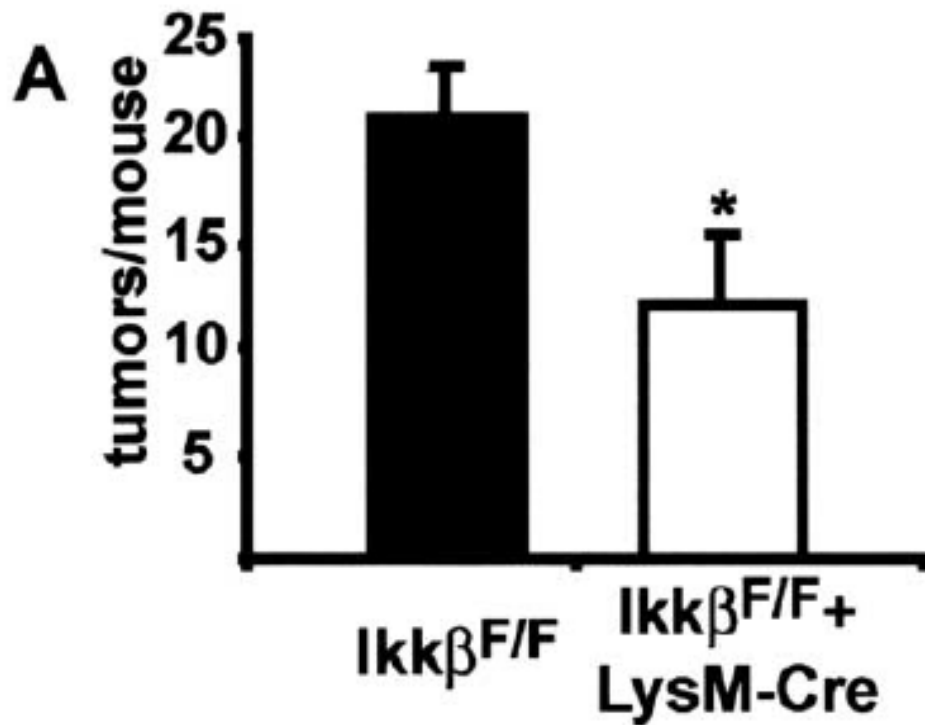
<i>Cancers</i>	<i>Chronic inflammatory diseases</i>
Lung carcinoma, mesothelioma	Chronic bronchitis, silicosis, asbestosis
Colorectal cancer	Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, chronic ulcerative colitis
Gastric cancer	Gastritis, ulcers
Pancreatic carcinoma	Pancreatitis
Hepatocellular carcinoma	Hepatitis
Cervical and anal carcinoma	Chronic cervicitis
Ovarian carcinoma	Pelvic inflammatory disease
Skin carcinoma	Warts
Bladder carcinoma	Chronic cystitis, bladder inflammation
Oral squamous cell carcinoma	Gingivitis
Malt lymphoma	Gastritis, ulcers, Sjögren's syndrome, Hashimoto's thyroiditis, etc.
Gall bladder cancer	Chronic cholecystitis

## Mecanismos moleculares de la inflamación crónica involucrados en la carcinogénesis

- **Citoquinas proinflamatorias**
- **Interleuquinas pro-inflamatorias** IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, TNF $\alpha$ ,
- **Quimioquinas** (CXC, CC, XC, CX3C),
- COX-2,
- prostanglandinas,
- óxido nítrico,
- erbB-2
- NF $\kappa$ B.

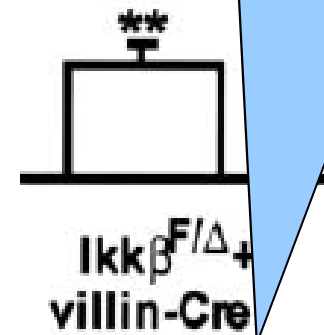
Pueden actuar favoreciendo diversos factores básicos de la carcinogénesis, tales como

- la activación de oncogenes,
- la inactivación de genes supresores del ciclo celular,
- la iniciación de modificaciones del ADN,
- estimulación de la proliferación celular,
- la angiogénesis
- la evasión de la apoptosis.



Cuando bloquean la vía del NF- $\kappa$ B solo en las células mieloides hay un decrecimiento de la incidencia y del tamaño de los tumores, indicando que la respuesta inmune de los macrófagos (y otras células mieloides) afectan el desarrollo tumoral y la progresión de la enfermedad.

## origenesis nted Cancer



as epiteliales la

*Cuando el SI está ligado el desarrollo tumoral y la progresión*

Existe un rol complejo y a menudo paradójico del SI en cáncer en el cual el SI presenta roles protagónicos o antagónicos.

Por un lado la inmunidad puede proteger contra el cáncer y en otras puede ser patológica.

*de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. Nat Rev Cancer 2006;6:24–37. [PubMed: 16397525]*

*Bui JD, Schreiber RD. Cancer immunosurveillance, immunoediting and inflammation: independent or interdependent processes? Curr Opin Immunol 2007;19:203–208. [PubMed: 17292599]*

*Dunn GP, Ikeda H, Bruce AT, Koebel C, Uppaluri R, Bui J, Chan R, Diamond M, White JM, Sheehan KC, Schreiber RD. Interferon-gamma and cancer immunoediting. Immunol Res 2005;32:231–45. [PubMed: 16106075]*

Hay un creciente reconocimiento que la inmunovigilancia representa solo una dimensión de la compleja relación entre SI y CA.

Trabajos recientes mostraron que el SI puede promover la emergencia de tumores primarios con reducida inmunogenicidad que son capaces de escapar al reconocimiento y destrucción por parte del SI.

Estos hallazgos promovieron el desarrollo de la Hipótesis de la Inmunoedición de Tumores a una más amplia que incluye la Inmunoescultura de los tumores.

La inmunoedición del cáncer es un proceso dinámico compuesto de tres fases:

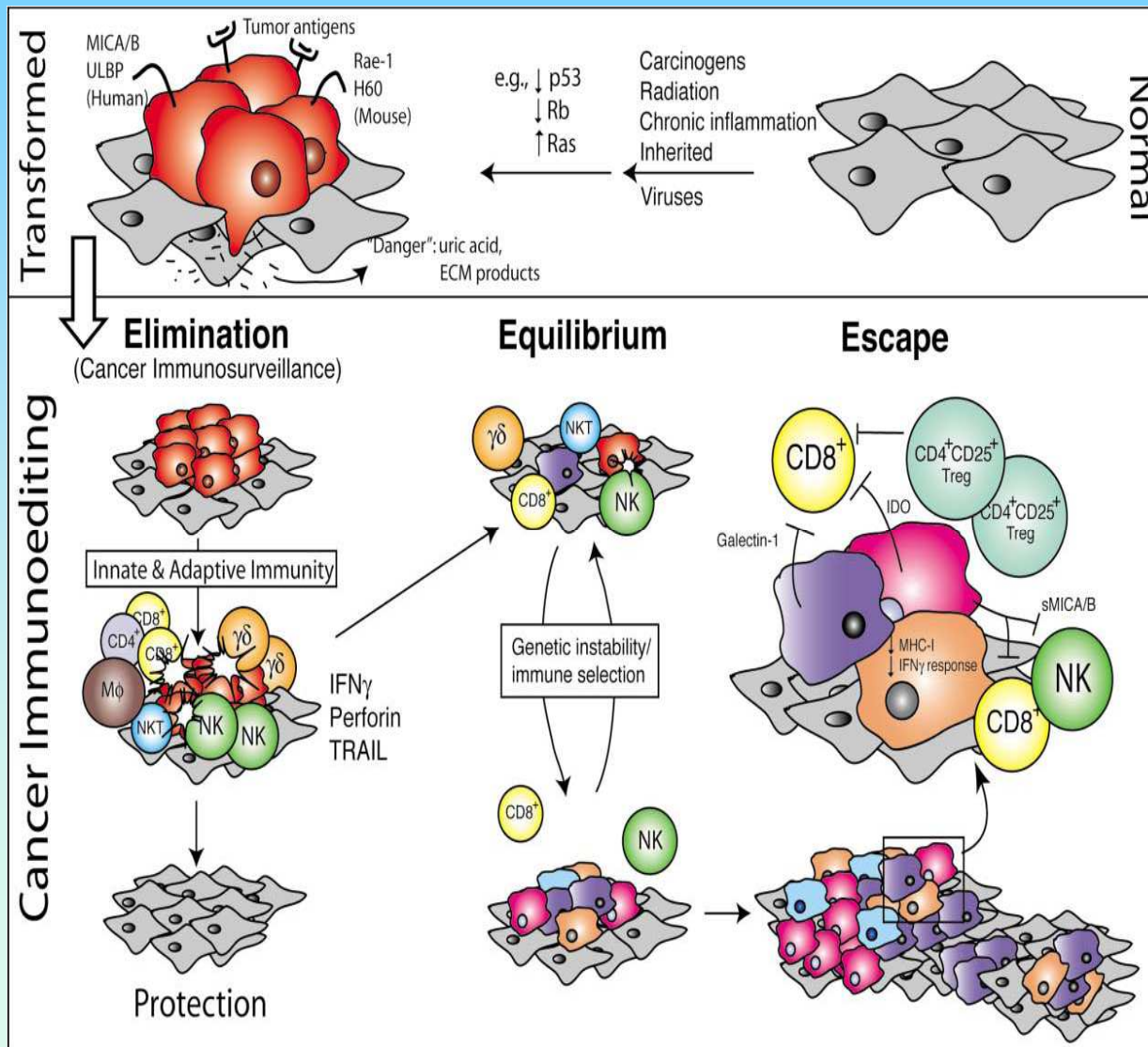


ELIMINACION

EQUILIBRIO

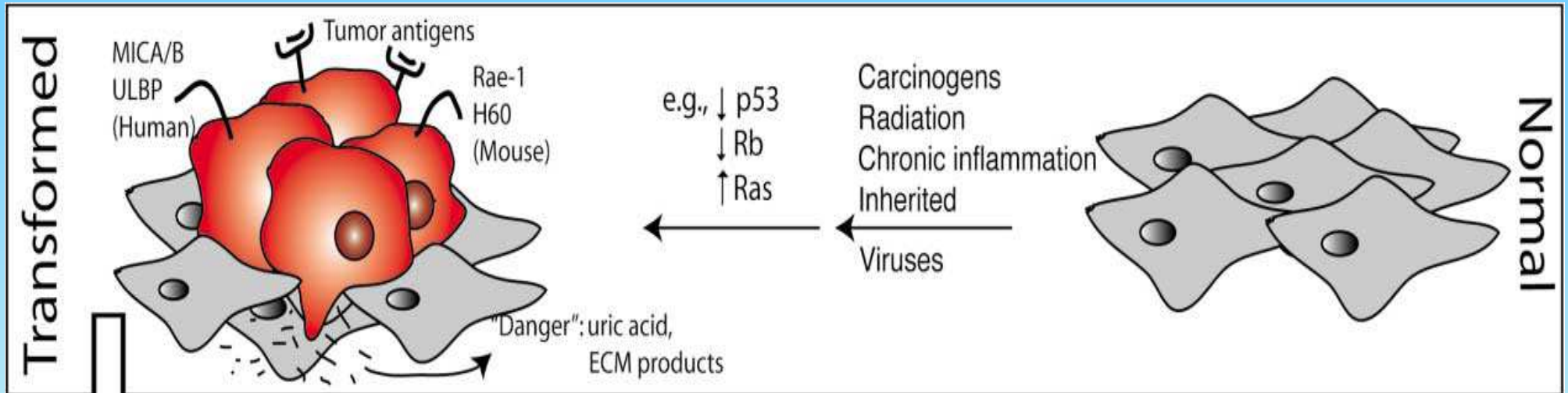
ESCAPE

# Las tres fases del proceso de la inmunoedición del cáncer



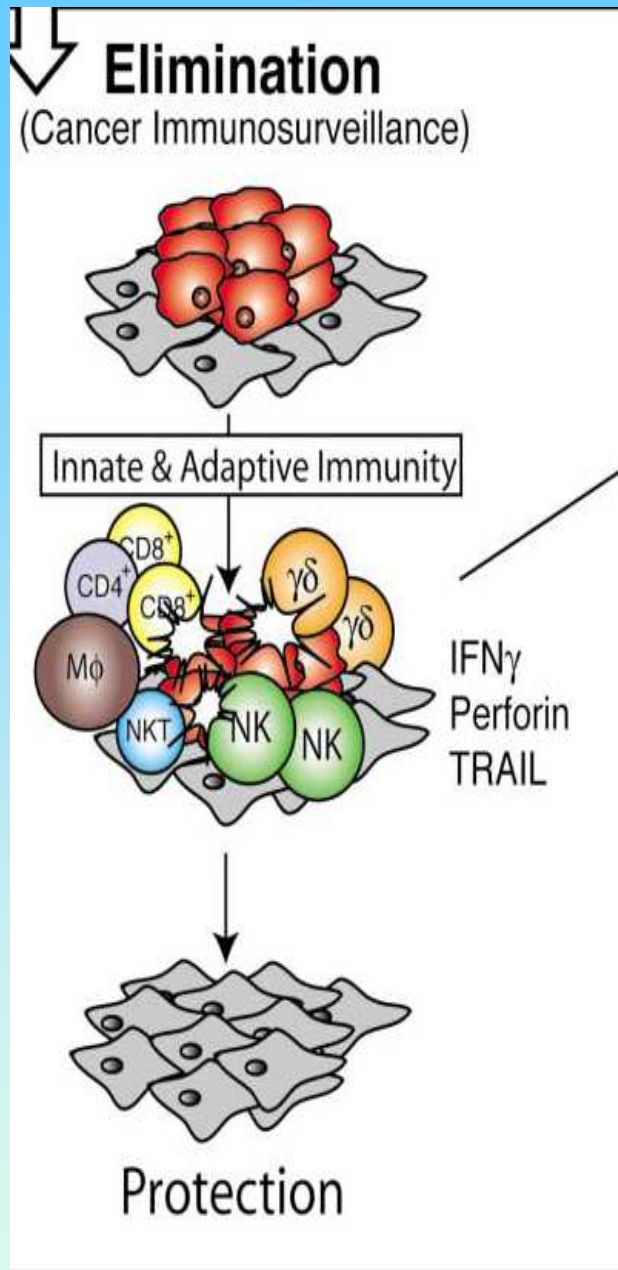
*Dunn G.P. y col. Nat. Immunol. 3:991-998, 2001*  
*Dunn G.P. y col. Immunity. 21:137-146, 2004*

# Fase de transformación



Células normales sujetas a estímulos oncogénicos comunes finalmente padecen una transformación neoplásica y se vuelven células tumorales.

Aún en estadios tempranos de la tumorigénesis esas células pueden expresar marcadores tumorales específicos y generar señales de “peligro” proinflamatorias que iniciarán el proceso de inmunoedición del cáncer.

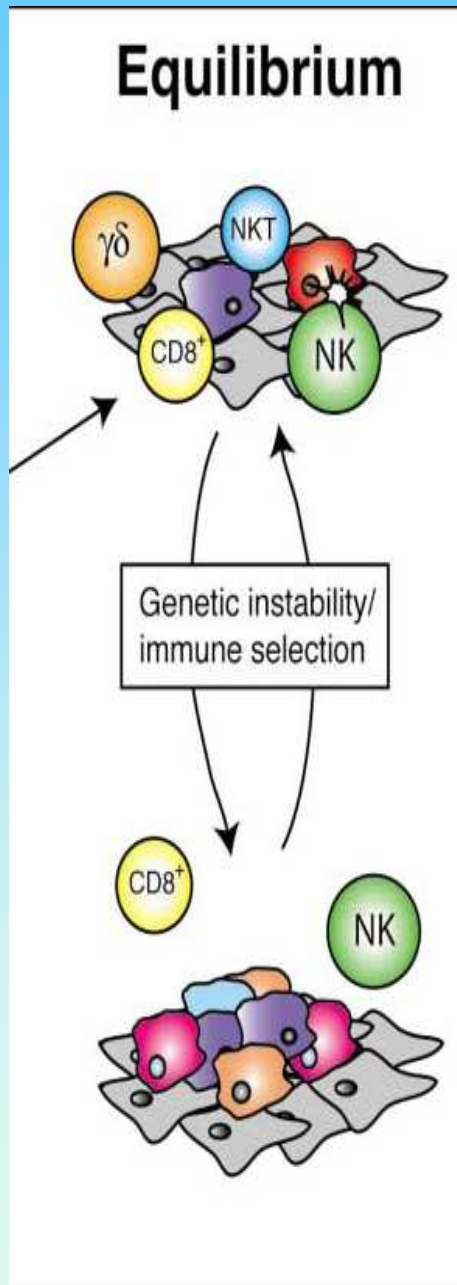


## Fase de eliminación

En la primera parte de la fase de eliminación, las células y moléculas de la inmunidad innata y adaptativa, que comprenden la red de la inmunovigilancia del cáncer, pueden erradicar al tumor en desarrollo y proteger al hospedador de la formación del tumor.

Sin embargo si este proceso no es exitoso, las células tumorales pueden entrar en la fase de equilibrio.

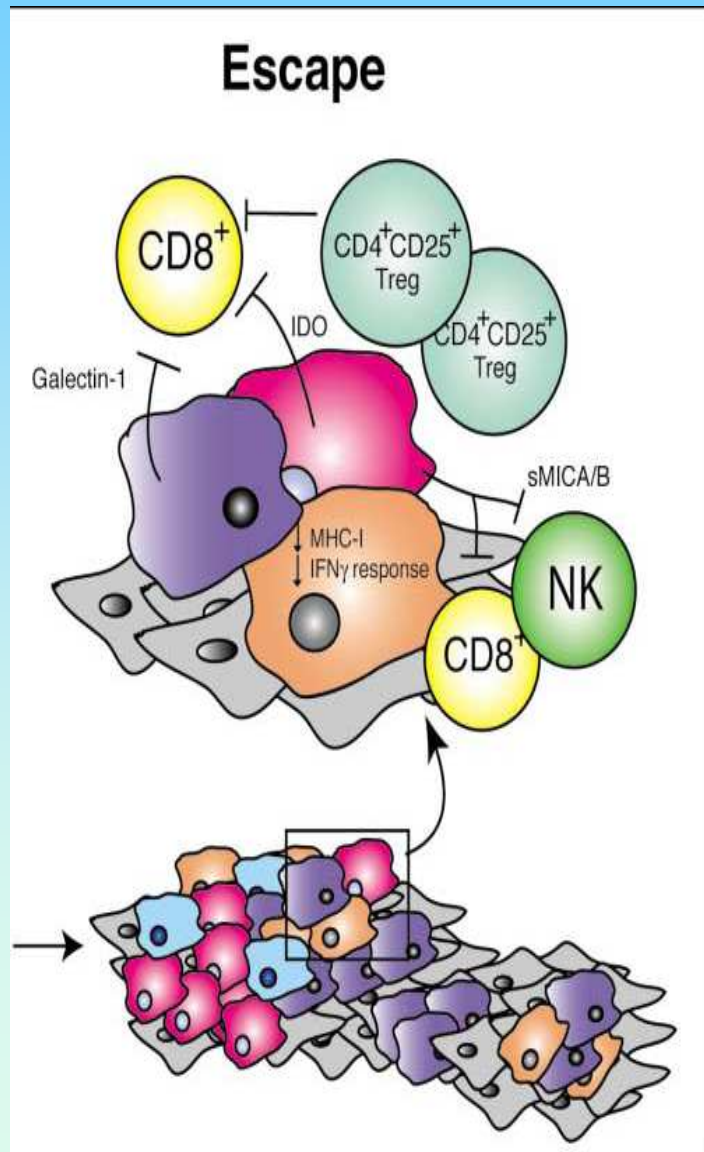
# Fase de equilibrio



En esta fase las células tumorales pueden ser mantenidas crónicamente o ser inmunológicamente “esculpidas” por editores inmunológicos, produciendo poblaciones nuevas de variantes tumorales.



# Fase de escape



Estas nuevas variantes pueden eventualmente evadir al SI por una variedad de mecanismos y volverse clínicamente detectable en la fase de escape.

# Mecanismos de escape tumoral

**Muchos estudios documentaron que el escape tumoral puede ser consecuencia directa de alteraciones que ocurren en tumores editados por el mismo SI.**

**Debido a las células efectoras (SI) o a las células blanco (tumoraes).**

# ESCAPE TUMORAL



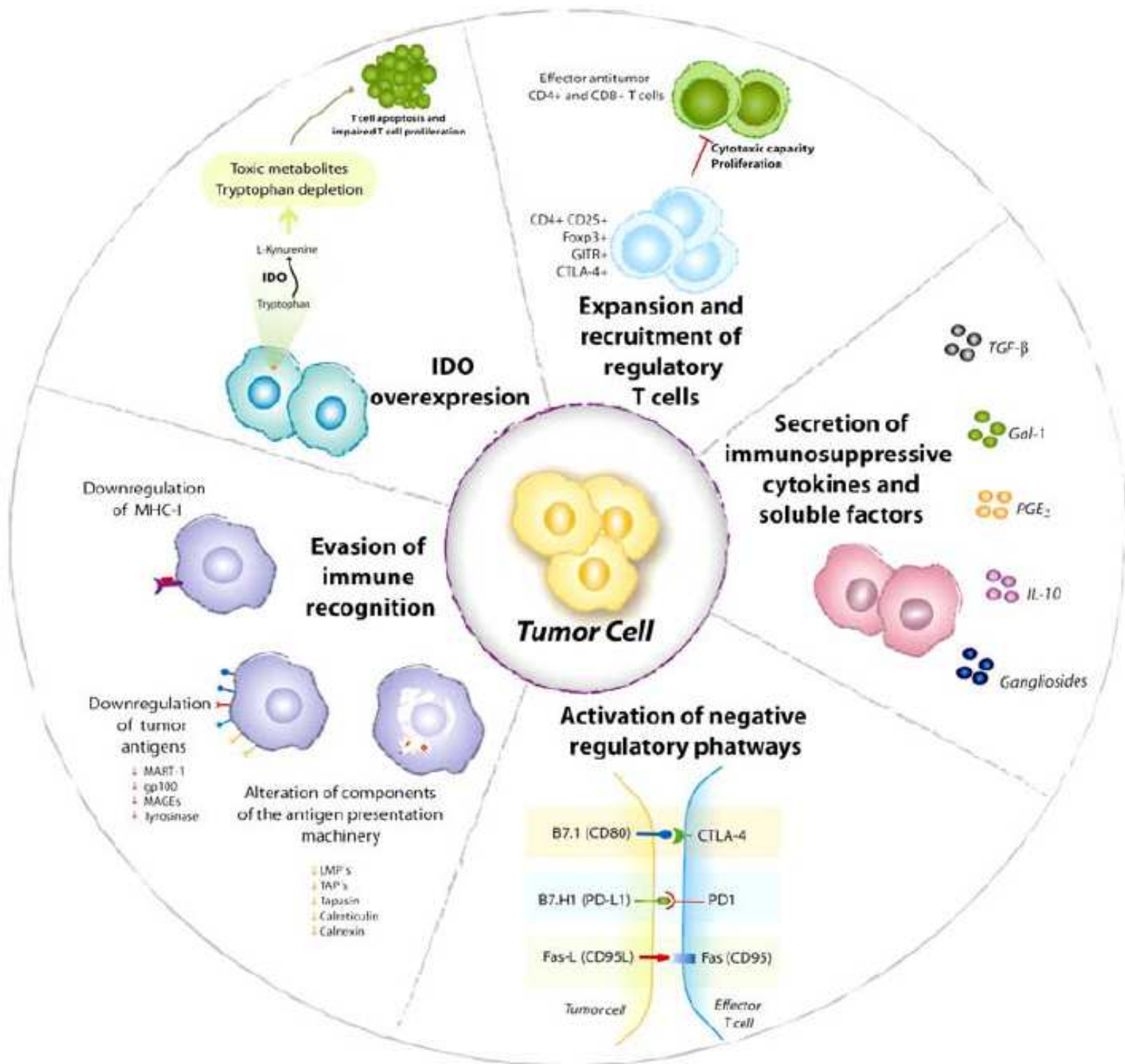
# Mecanismos de escape tumoral

1-Subexpresión de antígenos

2-Sobreexpresión de antígenos

3-Liberación de moléculas anti SI

4-Pérdida de función de células efectoras



**Table 1.** Mechanisms of immune evasion by tumor cells

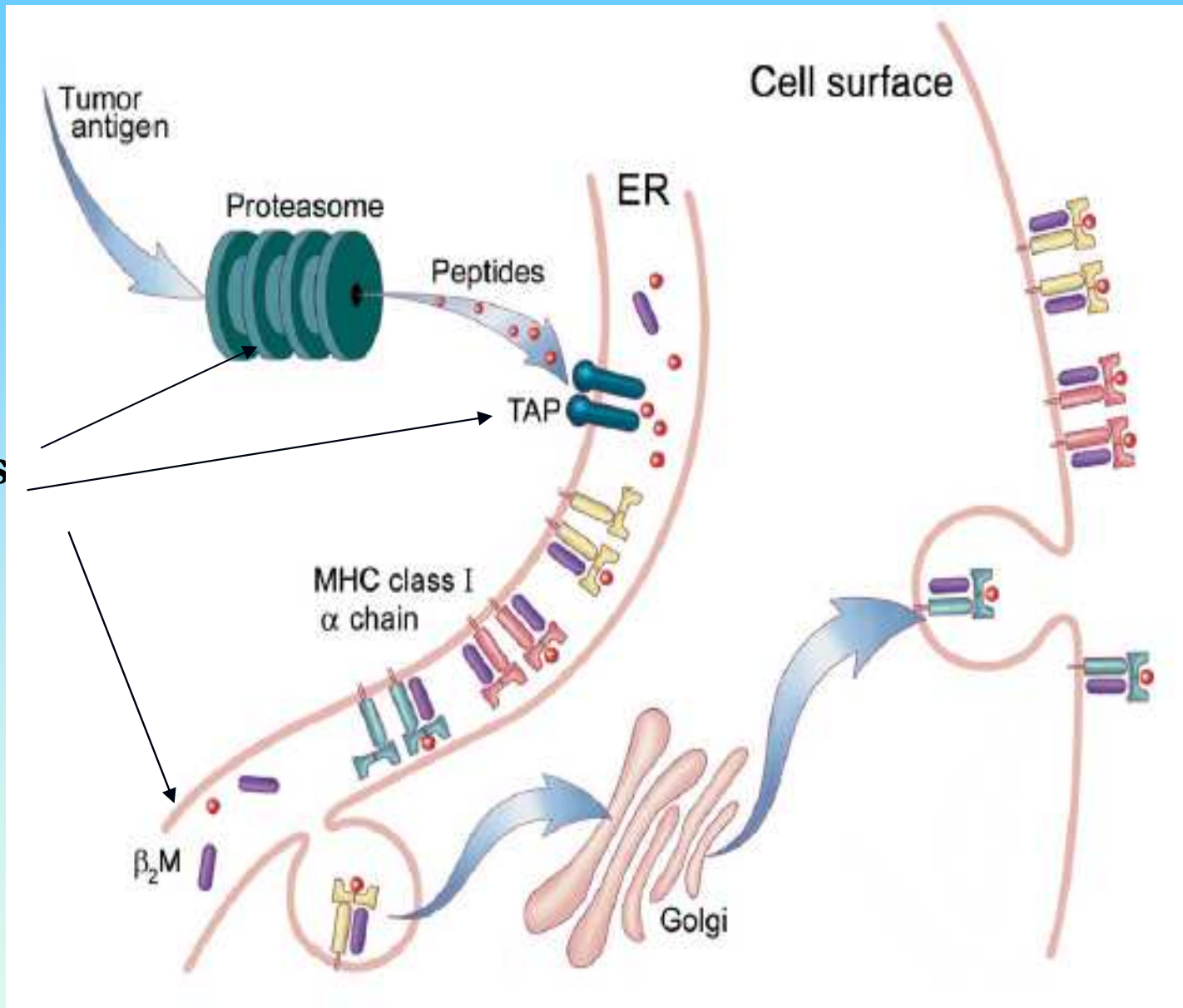
Defect	Mechanism	References
Loss of T cell Recognition	Decreased MHC class I expression/ shedding of class I; decreased TCR zeta chain expression, expression of co-stimulatory molecules (B7H1) on tumor cells	[8, 29, 103, 104]
Altered NK cell recognition	Decreased expression of NK receptor (NKG2D) ligands, increased MHC class I expression, decreased expression of adhesion molecules, CD16 and zeta chain	[22, 29, 105, 106]
Loss of NK cell function	Induction of anergy in NK cells. Activation of upstream transcription factors (NFκB) in differentiated tumors and tumor cell production of inhibitory factors (IL-10, IL-6, IL-1β, PGE2, GM-CSF, IL-8). Decreased IFN-γ secretion by the NK cells when co-cultured with increased NFκB function in tumors	[20, 21, 26, 29, 57, 58, 60, 61, 92, 96-99, 107-110]
Enhanced tumor cell survival/resistance to killing	Expression of anti-apoptotic molecules by tumor cells via activation of upstream transcription factors (c-Myc, AP-1, NFκB, STAT3)	[111-116]
Increased NK and T cell apoptosis	TNF-α induced apoptosis, Fas ligand expression by tumor cells and membranous vesicles; Fas-mediated apoptosis of responding T cells, expression of DF3 and Muc1 in tumor cells	[10, 56, 117, 118]
Inhibition of macrophage/DC maturation and function	Tumor cell production of inhibitory cytokines (VEGF, IL-6, GM-CSF) and activation of STAT3-mediated transcription in DCs.	[58, 62-64, 72, 107, 119-126]
Inhibition of T cell chemotaxis to tumor microenvironment	Constitutive STAT3 activation in tumor cells, decreased expression of T cell chemotactic factors (RANTES, IP-10)	[72]
Increased recruitment or function of CD14+HLADR-monocytes, Tumor-associated Macrophages, MDSCs, Cancer Associated Fibroblasts, MSCs, Tregs and DCregs	Suppression of cytotoxic immune effectors	[66, 67]; [68, 69]; [70]

# I-Pérdida de proteínas del MHC-I

Algunas células tumorales desarrollan lesiones de manera directa o indirecta en el **procesamiento y la presentación de antígenos** que facilitan la evasión del reconocimiento de la inmunidad adaptativa.

**Pérdida de proteínas del HLA-I** (*Algarra et al., 2000; Marincola et al., 2000*), y otros componentes de la vía como **Tap** y subunidades del proteasoma **LMP2**, **LMP7** (*Seliger et al., 2000*).

Mutaciones





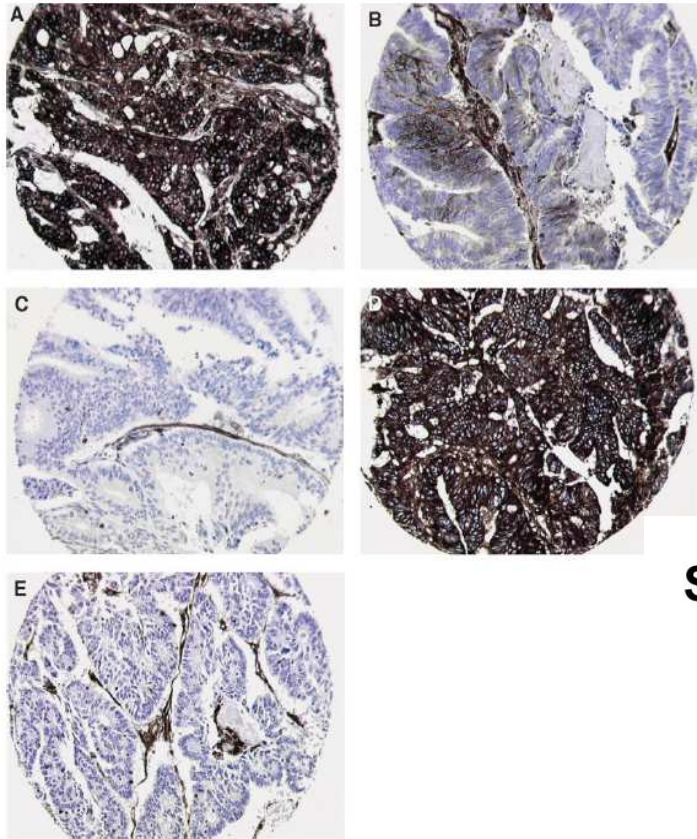


FIGURE 1 – (a–c) HLA class I heavy chain expression (HC10). (a) High expression (51–100% cells positive). (b) Low expression (1–50% cells positive). (c) Absent expression. (d,e)  $\beta_2$ -microglobulin expression (A0072). (d)  $\beta_2$ -m positive tumor. (e)  $\beta_2$ -m negative tumor. (a–e) Magnification  $\times 20$ .

*Int. J. Cancer*: 118, 6–10 (2006)

© 2005 Wiley-Liss, Inc.

## FAST TRACK

**Immunosurveillance is active in colorectal cancer as downregulation but not complete loss of MHC class I expression correlates with a poor prognosis**

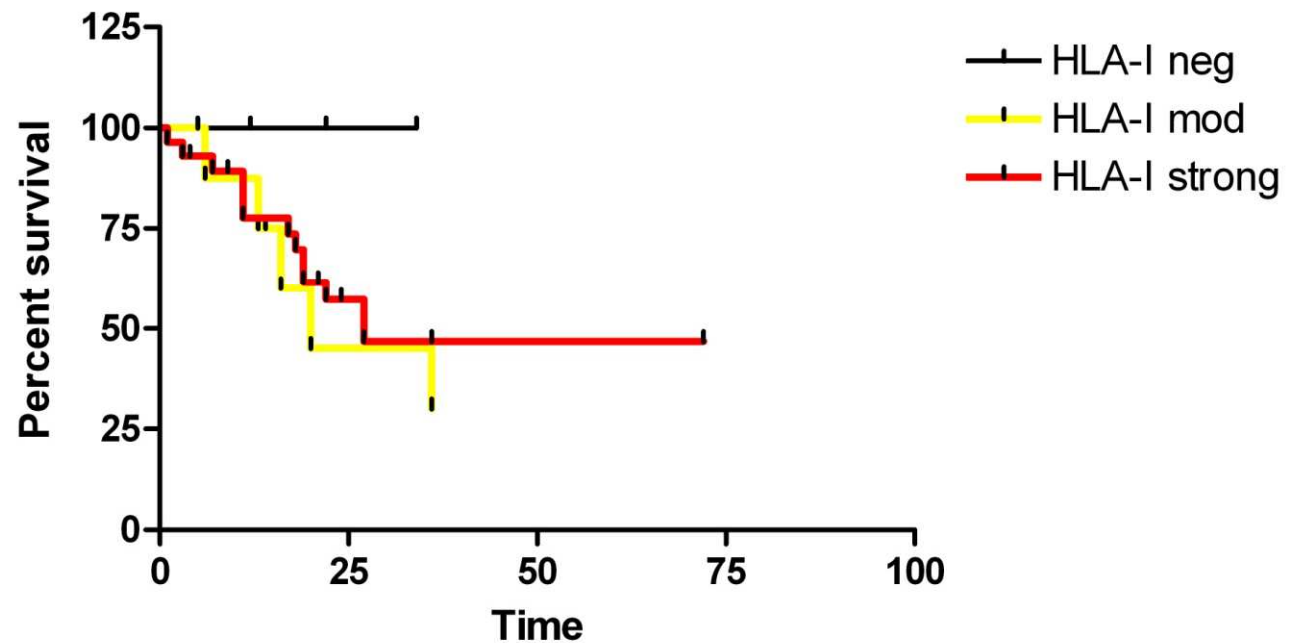
Nicholas F.S. Watson<sup>1,2</sup>, Judith M. Ramage<sup>1</sup>, Zahra Madjd<sup>1</sup>, Ian Spendlove<sup>1</sup>, Ian O. Ellis<sup>3</sup>, John H. Scholefield<sup>2</sup> and Lindy G. Durrant<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Academic Department of Clinical Oncology, University of Nottingham, City Hospital, Nottingham, United Kingdom

<sup>2</sup>Section of Gastrointestinal Surgery, University of Nottingham, Queens' Medical Centre, Nottingham, United Kingdom

<sup>3</sup>Department of Histopathology, Nottingham City Hospital, Nottingham, United Kingdom

## Survival of HLA-I Tumor Watson: Survival proportions

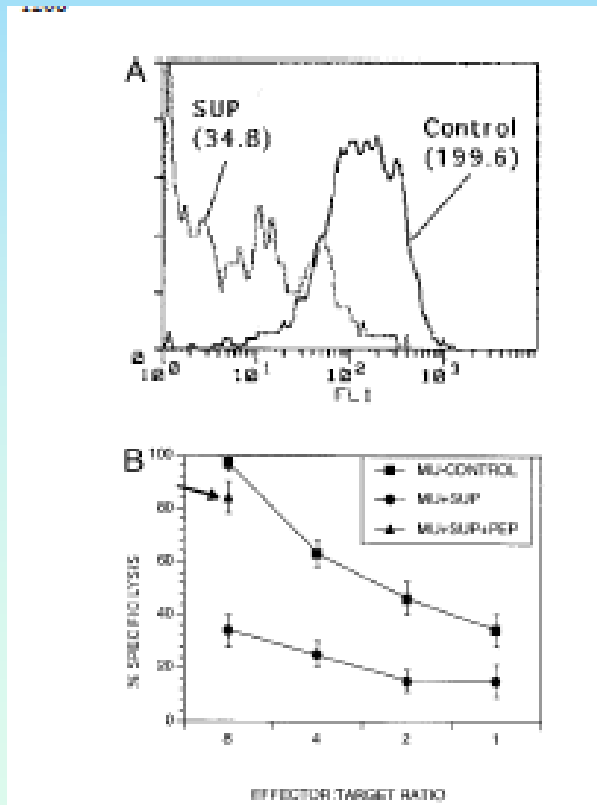


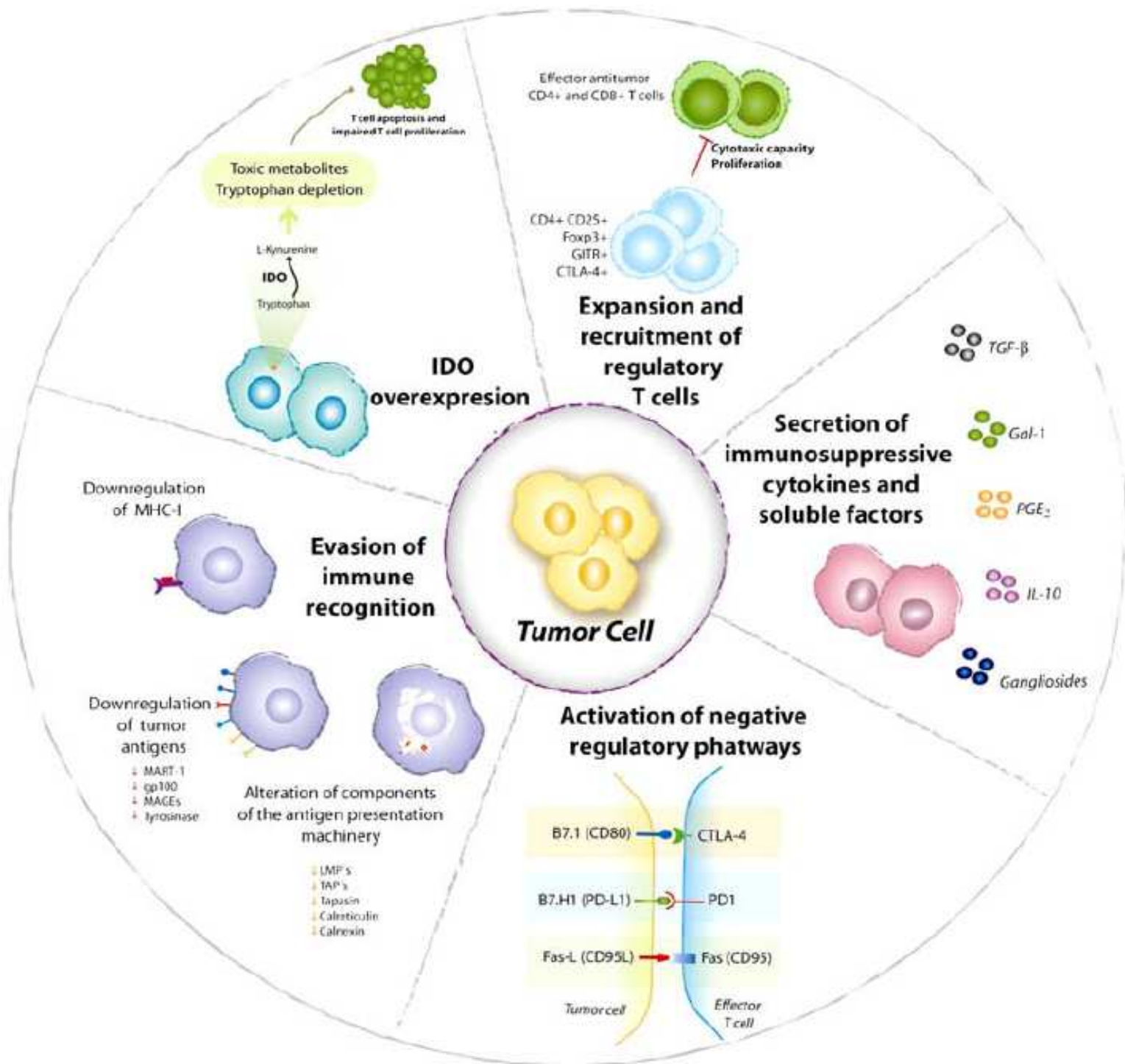
# Sub expresión de antígenos

Pérdida de **antígenos tumorales** Mart-1, GP100, Tirosinasa (melanoma) *Jager et al., 1997; Khong et al., 2004.*

Mecanismo: metilación del promotor

De este modo los tumores pueden evadir tanto la respuesta inmune natural o terapéutica







# Sobre expresión de antígenos en tumores

## Expression and Release of HLA-E by Melanoma Cells and Melanocytes: Potential Impact on the Response of Cytotoxic Effector Cells

Laurent Derré, Murielle Corvaisier, Béatrice Charreau, Anne Moreau, Emmanuelle Godefroy, Agnès Moreau-Aubry, Francine Jotereau and Nadine Gervois

*J Immunol* 2006;177:3100-3107

## HLA-E expression by gynecological cancers restrains tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T lymphocytes

Marloes Gooden<sup>a</sup>, Margit Lampen<sup>b,1</sup>, Ekaterina S. Jordanova<sup>c,1</sup>, Ninke Leffers<sup>a</sup>, J. Baptist Trimbos<sup>d</sup>, Sjoerd H. van der Burg<sup>b</sup>, Hans Nijman<sup>a</sup>, and Thorbald van Hall<sup>b,2</sup>

## HLA-E and HLA-G Expression in Classical HLA Class I-Negative Tumors Is of Prognostic Value for Clinical Outcome of Early Breast Cancer Patients

Esther M. de Kruijf, Anita Sajet, Johanna G. H. van Nes, Russ Natanov, Hein Putter, Vincent T. H. B. M. Smit, Gerrit Jan Liefers, Peter J. van den Elsen, Cornelis J. H. van de Velde and Peter J. K. Kuppen

Research article

Innate  
Immunity

15(2) (2009) 91–100  
© SAGE Publications 2009  
ISSN 1751-4259 (print)  
10.1177/1751425908310464

Cetuximab-mediated cellular cytotoxicity is inhibited by HLA-E membrane expression in colon cancer cells

Estrella Mariel Levy<sup>1</sup>, Gabriela Sycz<sup>1</sup>, Juan Martín Arriaga<sup>1</sup>, María Marcela Barrio<sup>1</sup>, Erika María von Euv<sup>1</sup>, Sergio Bayo Morales<sup>3</sup>, Mariana González<sup>4</sup>, José Mordoh<sup>1,2</sup>, Michele Bianchini<sup>1</sup>

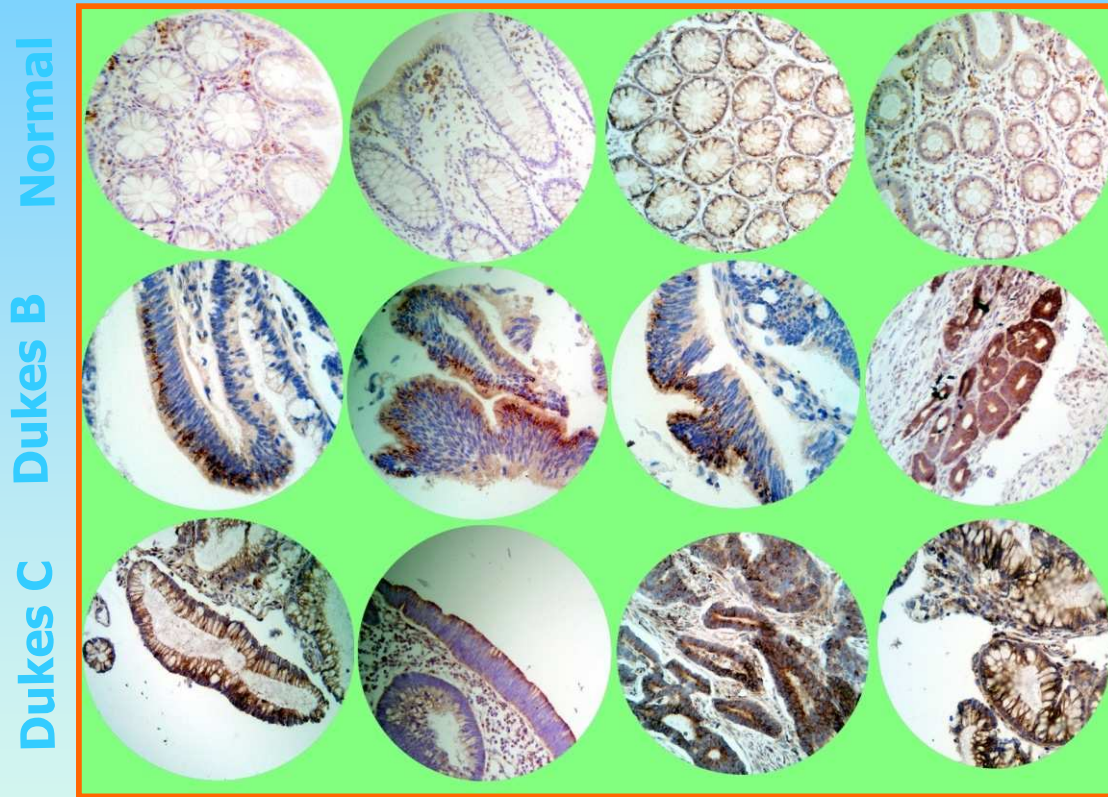
<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Oncológicas (CIO-FUCA), Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Fundación Instituto Leloir, IIBBA – CONICET, Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup>Hospital Municipal Dr Bernardo Houssay, Buenos Aires, Argentina

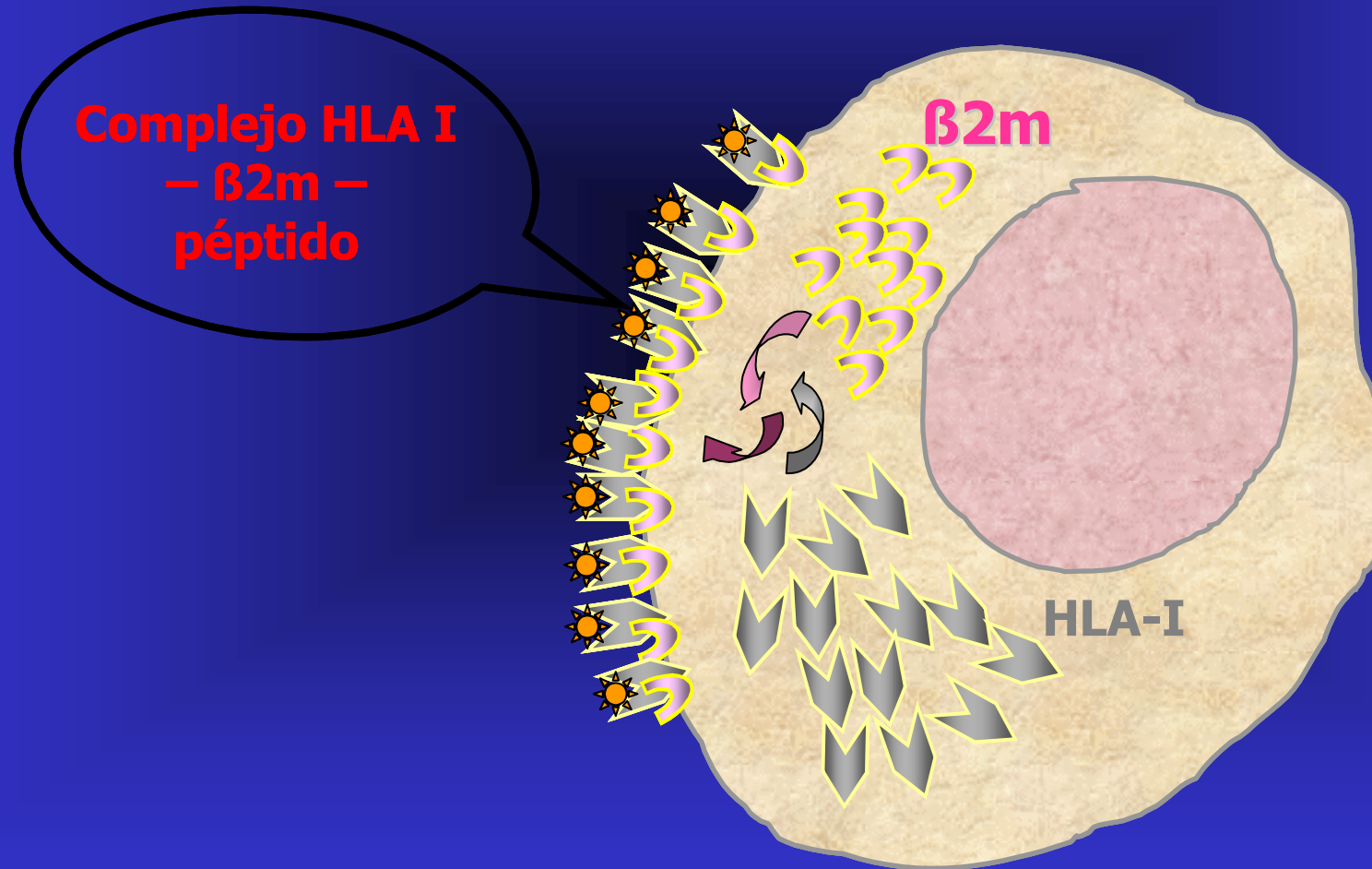
<sup>4</sup>Academia Nacional de Medicina, IIHEMA, Buenos Aires, Argentina

## Sobreexpresión de HLA-E en CCR

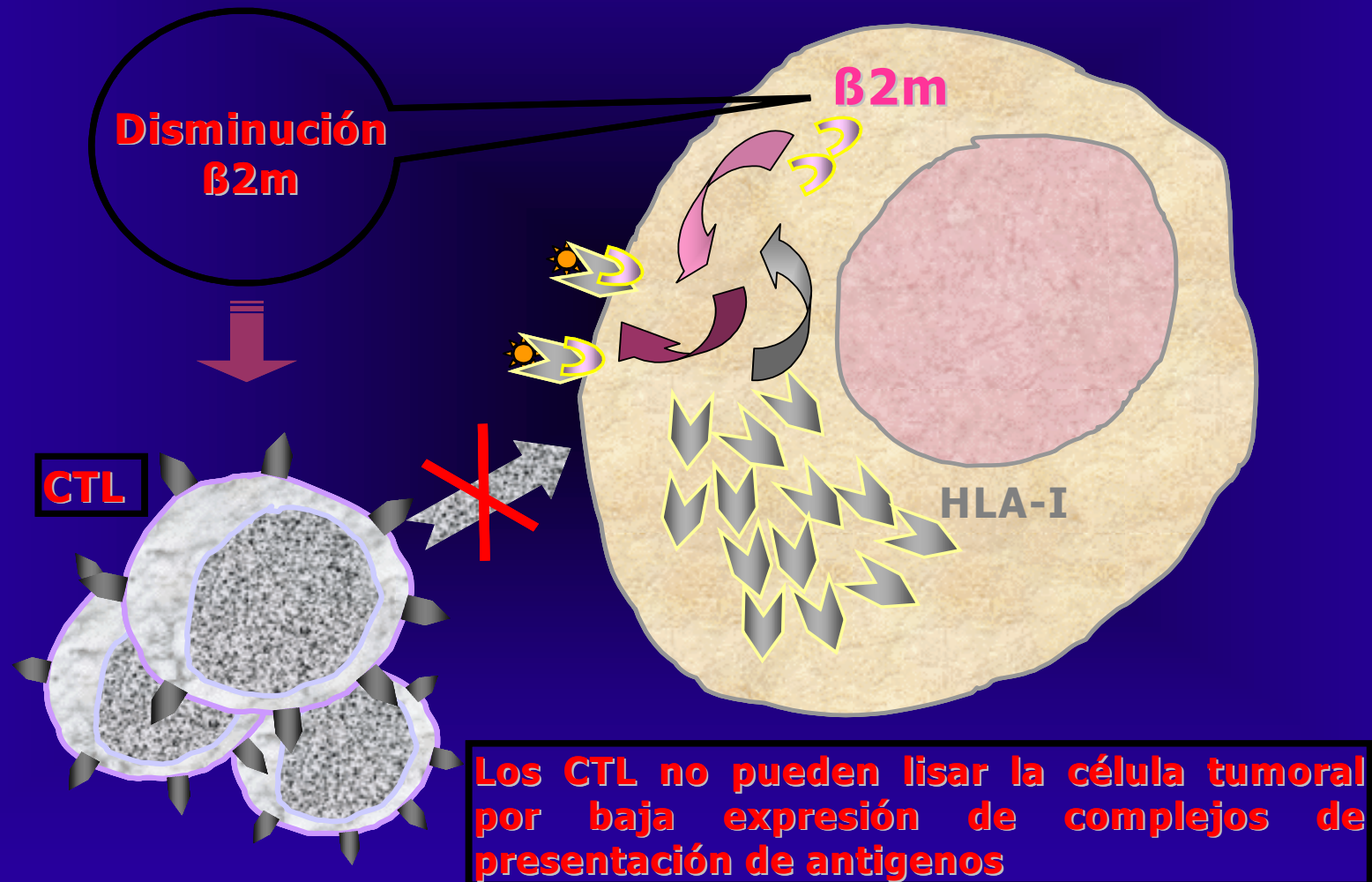


TMA

# 1- Célula epitelial pre-neoplásica

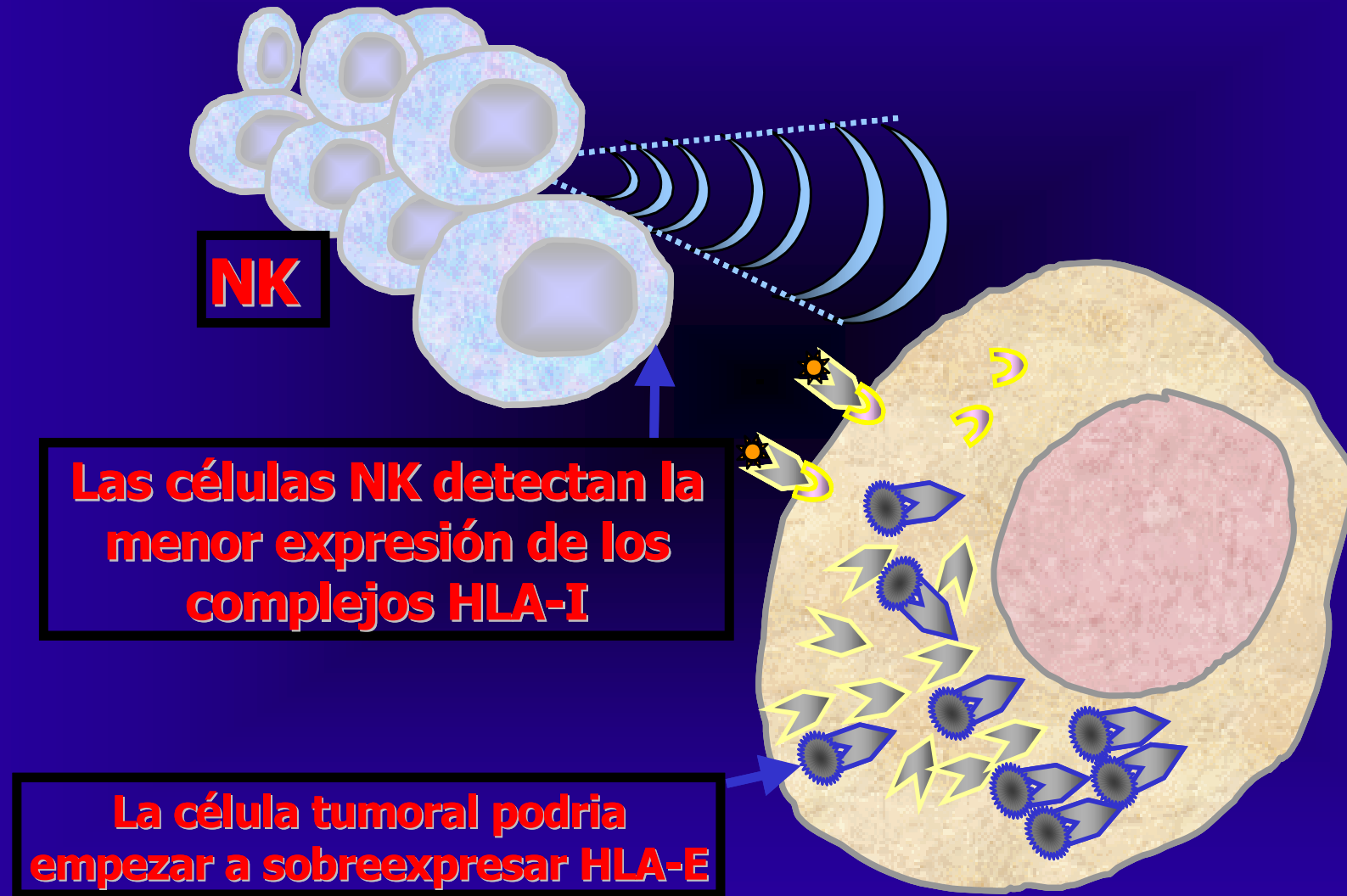


## 2-Transformación Neoplásica

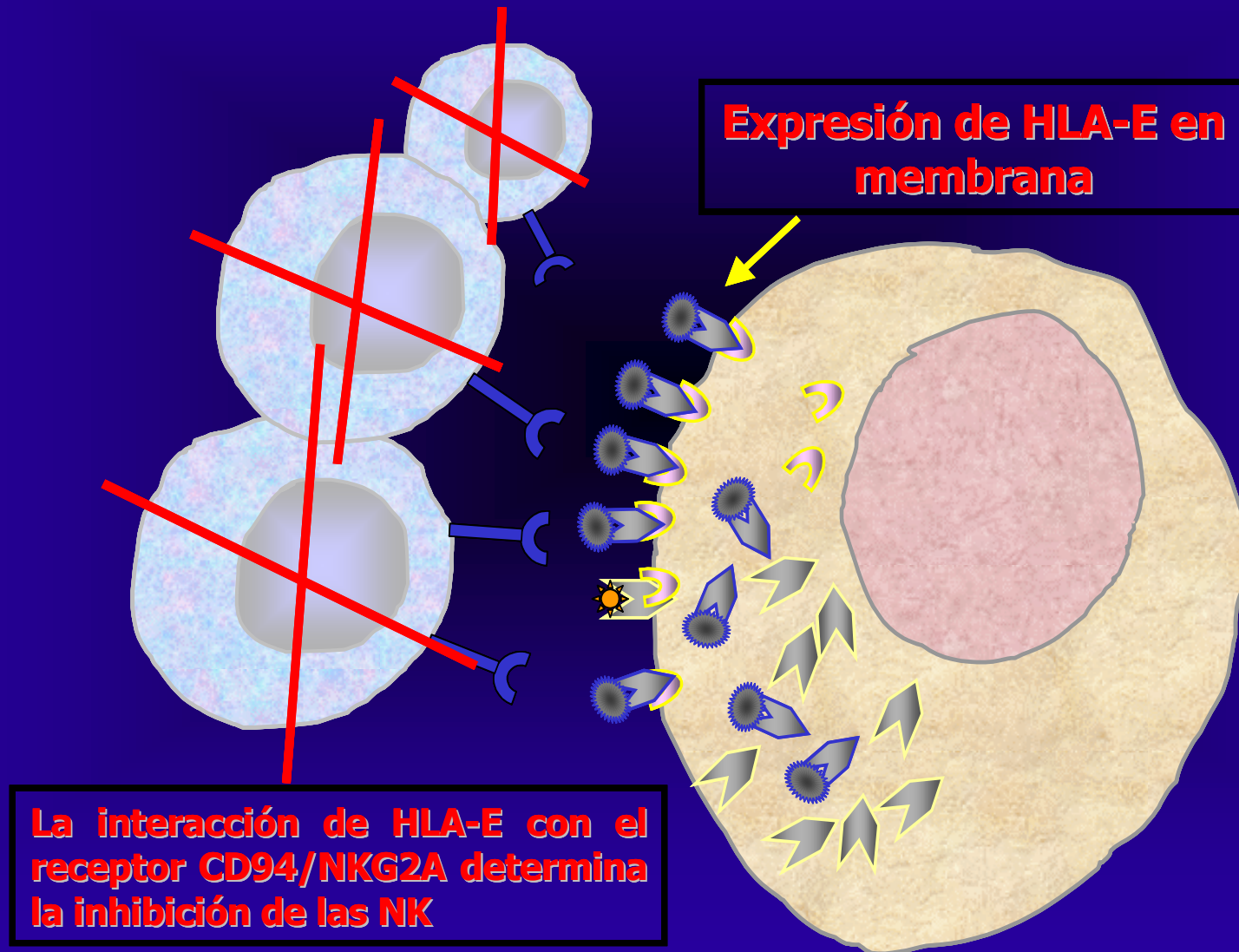




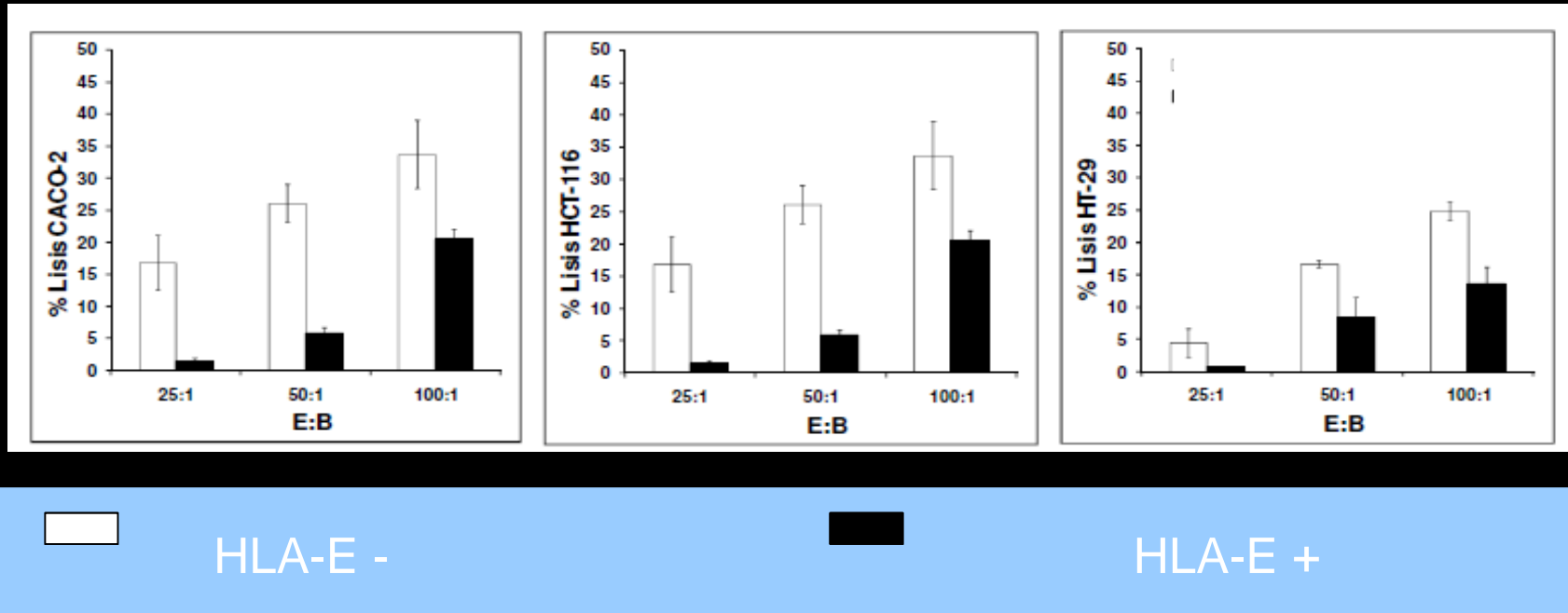
### 3-Vigilancia innata por los NK



## 4-Escape de la célula tumoral



## ¿Cuál es el efecto de la sobreexpresión de HLA-E en células de CCR?

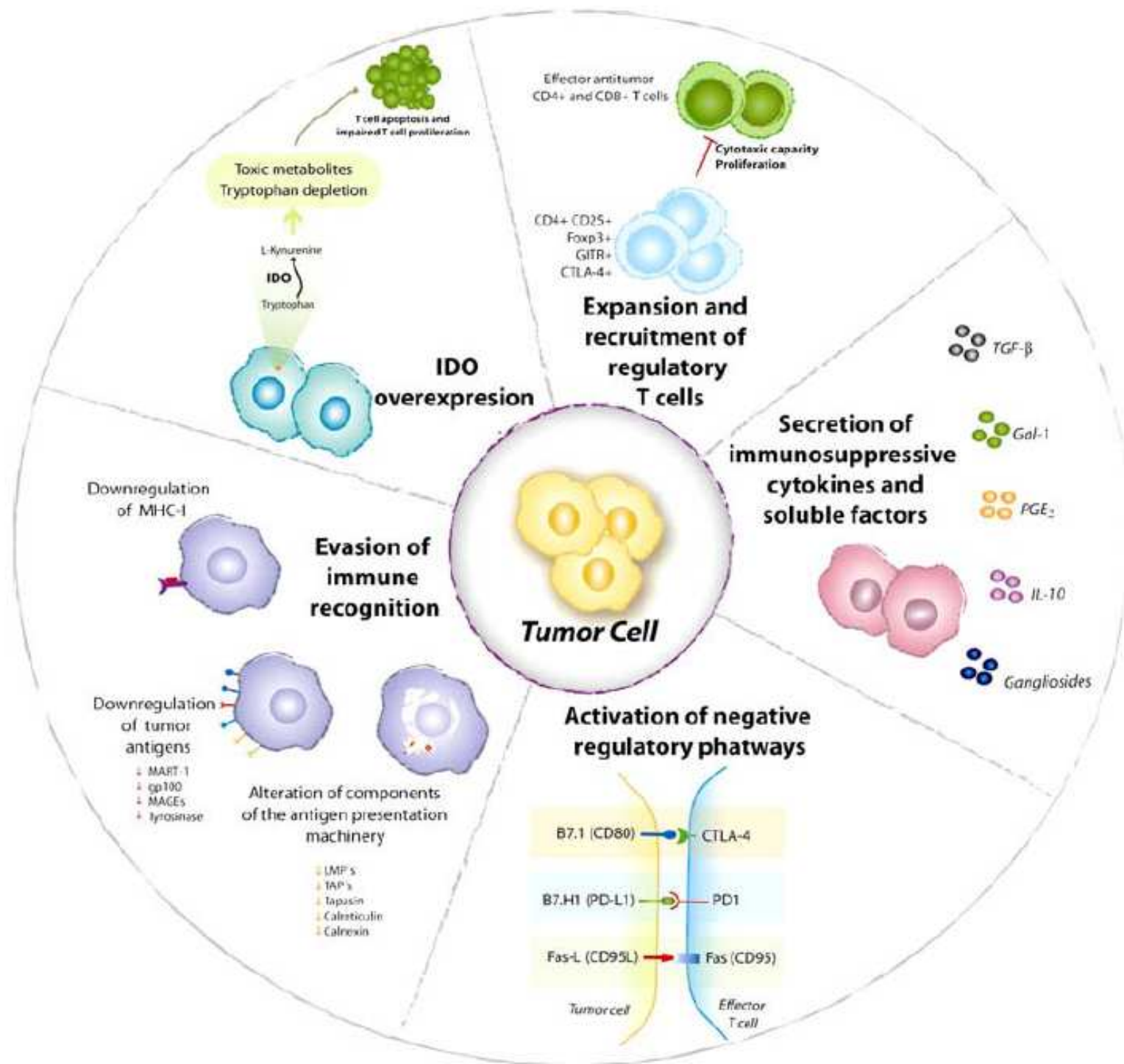


Células NK lisan menos eficientemente a células de CCR-HLA-E+  
Constituyendo un mecanismo de evasión inmune

**Human leukocyte antigen-E protein is overexpressed in primary human colorectal cancer.**

Levy EM, Bianchini M, Von Euw EM, Barrio MM, Bravo AI, Furman D, Domenichini E, Macagno C, Pinsky V, Zucchini C, Valvassori L, Mordoh J.

*Int J Oncol.* 2008;32(3):633-41.





# Liberación de moléculas por parte del tumor

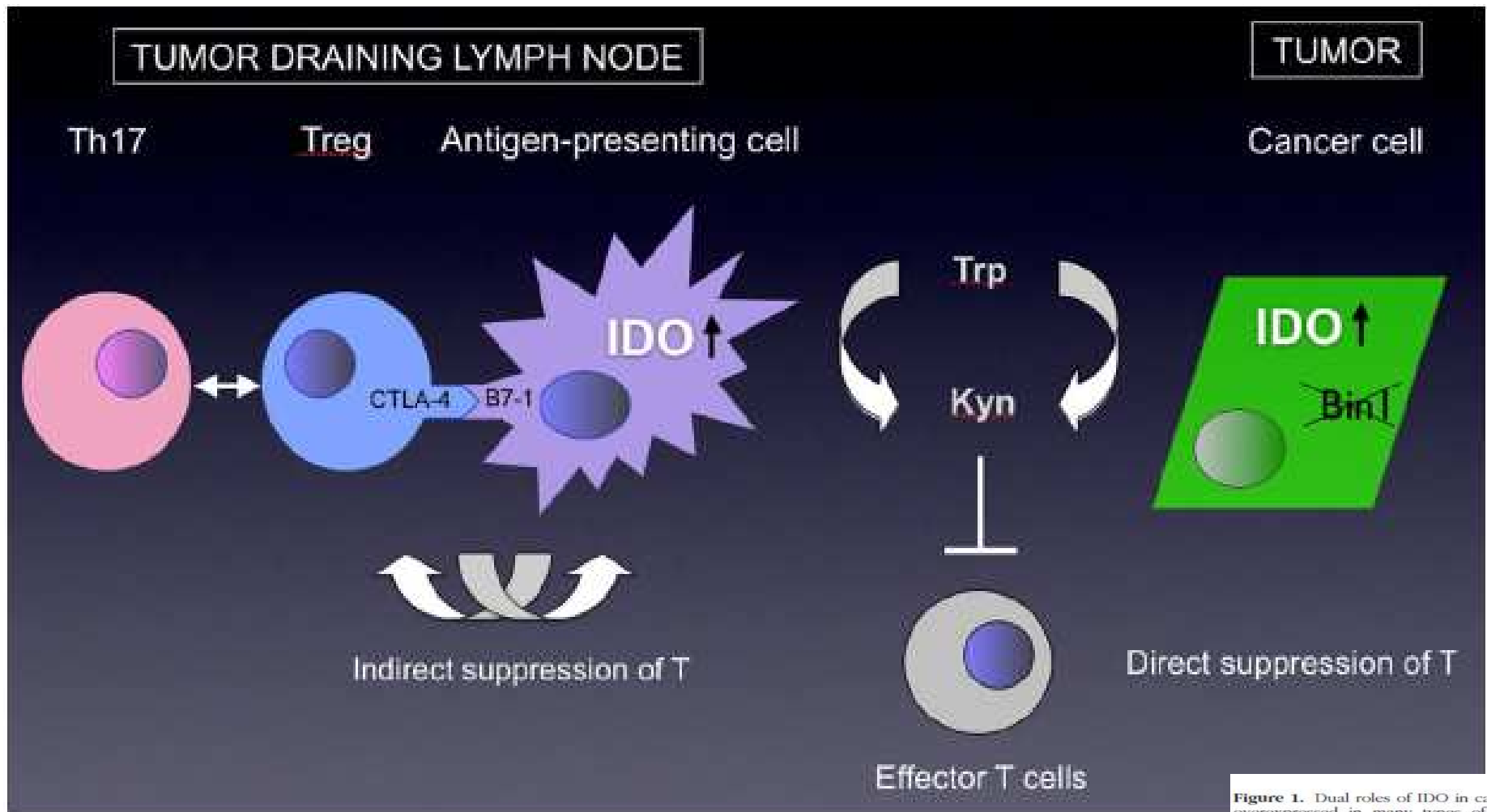
## Mecanismos de contraataque

**Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) es una enzima que cataboliza el paso limitante inicial en la degradación del triptofano en la vía de la quinurenina.**

**El hambreado de triptofano que produce IDO inhibe la activación de los linfocitos T, mientras que los productos de su catabolismo como la quinurenina y los radicales libres de O<sub>2</sub>, regulan la proliferación y supervivencia de las células T.**

**IDO se expresa ampliamente en tejidos humanos en diferentes tipos celulares y se induce en procesos inflamatorios por IFN- $\gamma$  y otras citoquinas inflamatorias.**

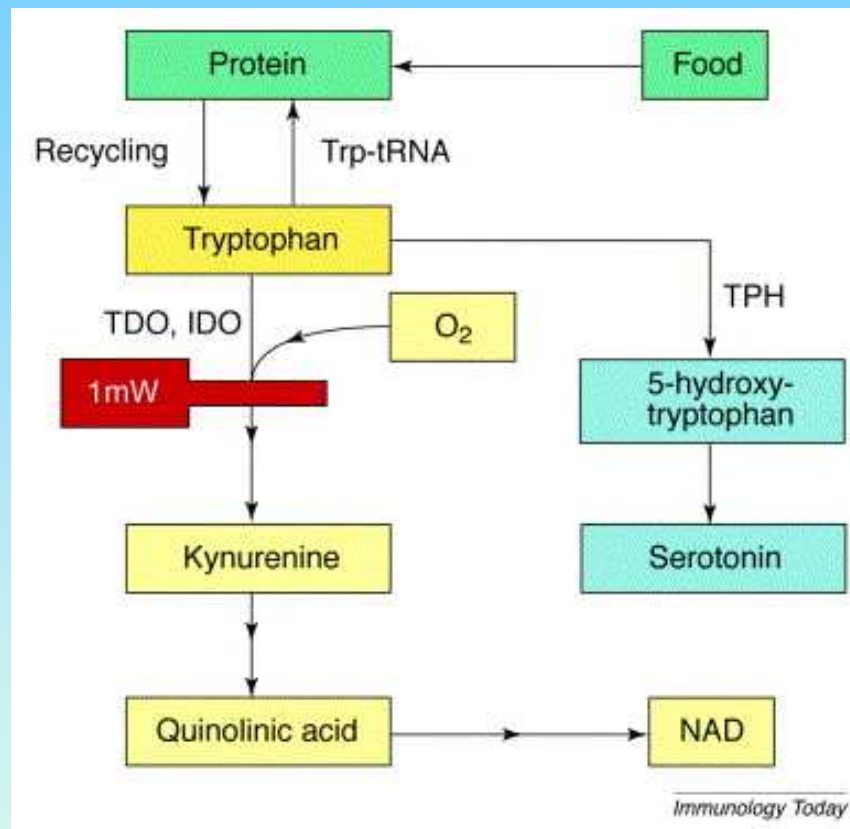
**Trabajos recientes demostraron el rol de IDO en la inducción de la tolerancia inmunológica durante procesos de infección, embarazo, trasplante, autoinmunidad y neoplasias (*Nat Rev Immunol.* 2004;4:762-774; *Nat Med.* 2003;9:1269-1274; *Leukemia.* 2007;21:353-355).**

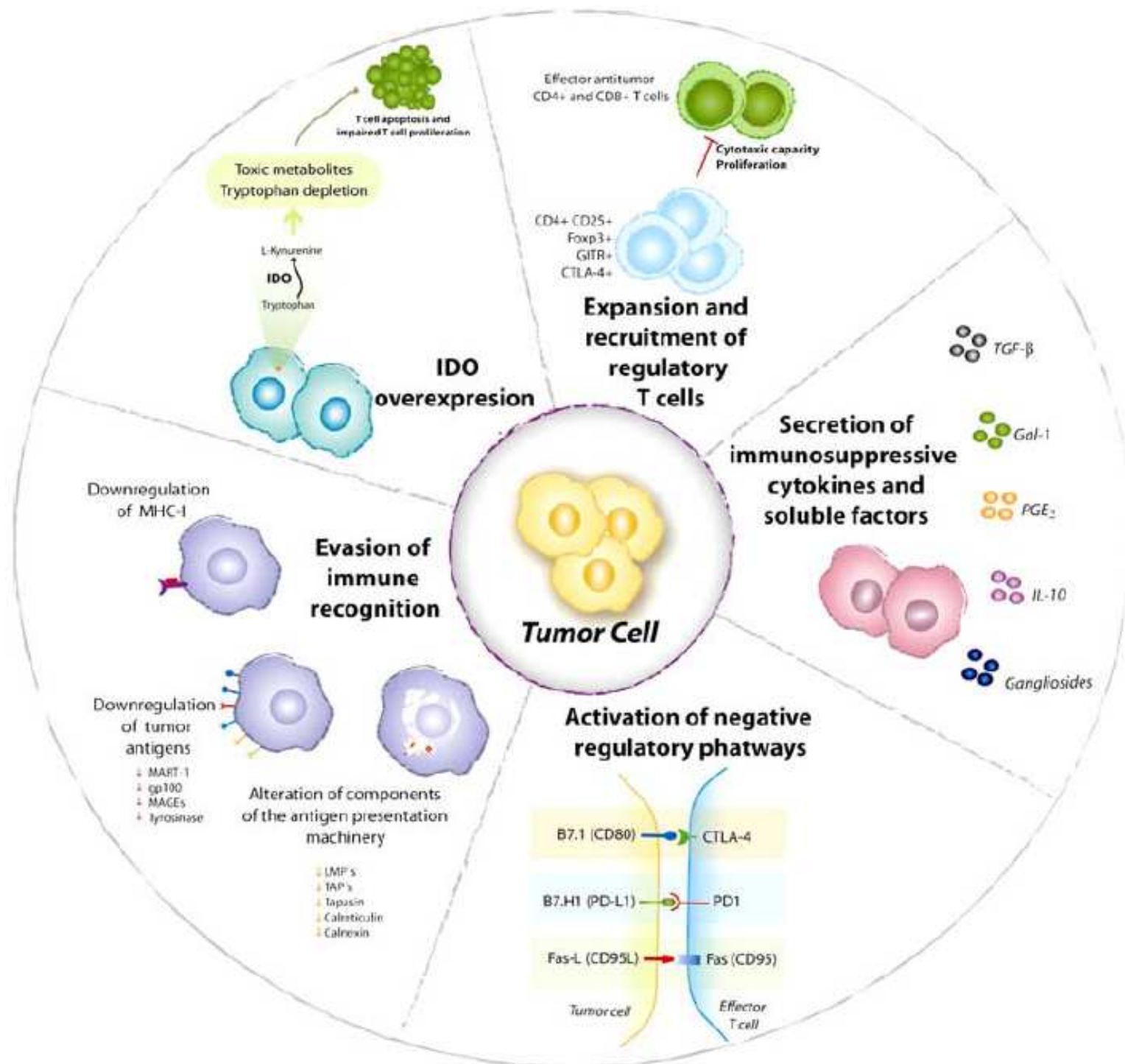


**Figure 1.** Dual roles of IDO in cancer. IDO is overexpressed in many types of tumor cells where its presence has been associated with poor prognosis.<sup>6</sup> In tumor cells, IDO dysregulation has been linked to inactivation of tumor suppressor gene *Bin1*, an amphiphysin-like gene that is widely attenuated or misspliced in cancer.<sup>15,14</sup> In tumor-draining lymph nodes, IDO is upregulated in a regulatory subset of plasmacytoid dendritic cells that has been suggested to inform a positive feedback loop in the activation of T regulatory cells (Tregs), while also blunting their interconversion to Th17 inflammatory cells.<sup>15,16</sup> IDO activity consumes tryptophan, depriving it from local tissue micro-environments, also generating kynurenine as a product. Both of these processes have been implicated in T cell suppression, including by blunting T effector cell function as well as recruitment of Tregs.<sup>12</sup>

Kyn: Kynurenina

Bin1: supresor tumoral

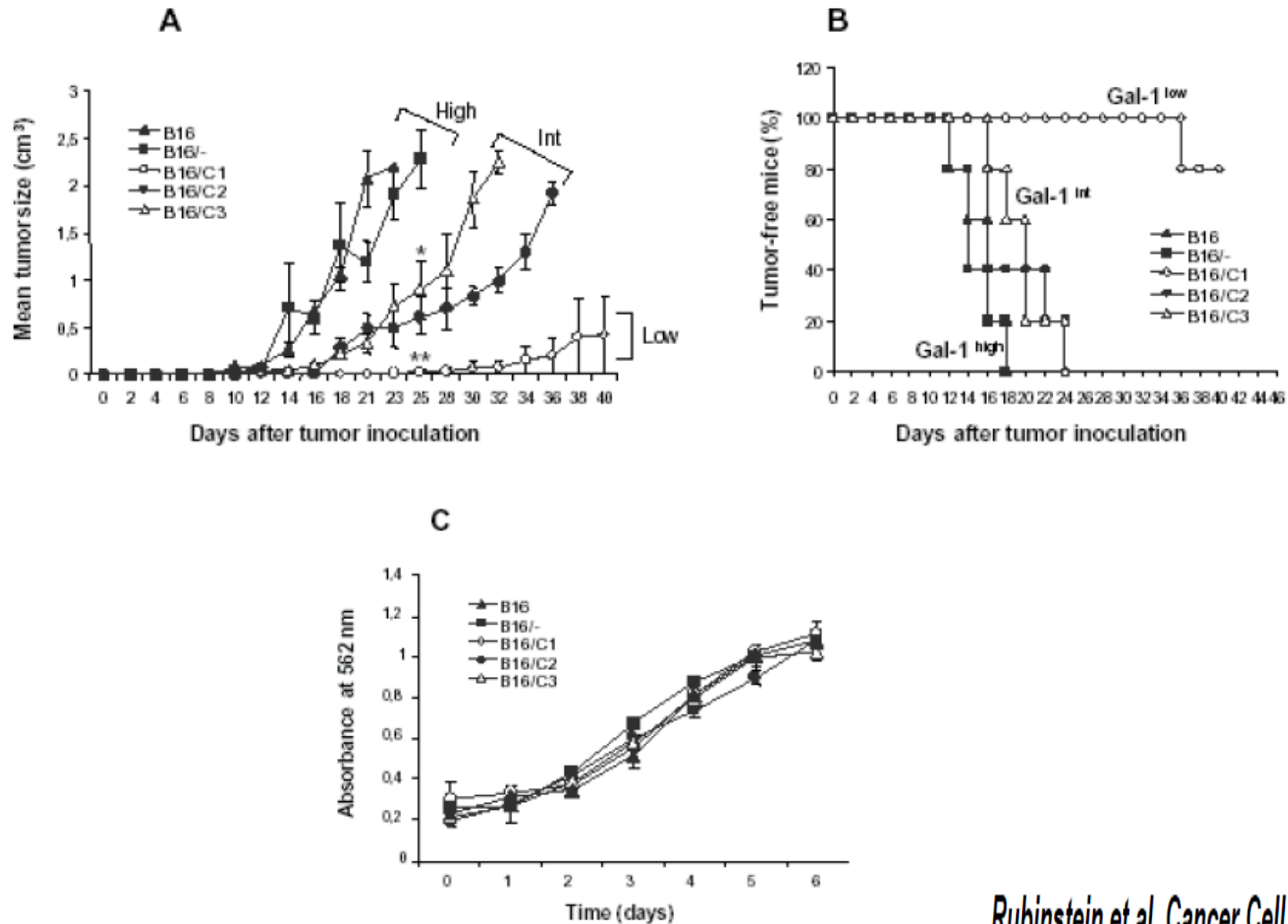




Mariana Rodríguez Zubieta,<sup>\*</sup> David Furman,<sup>†</sup>  
Marcela Barrio,<sup>†</sup> Alicia Inés Bravo,<sup>‡</sup>  
Enzo Domenichini,<sup>§</sup> and José Mordoh<sup>\*†</sup>

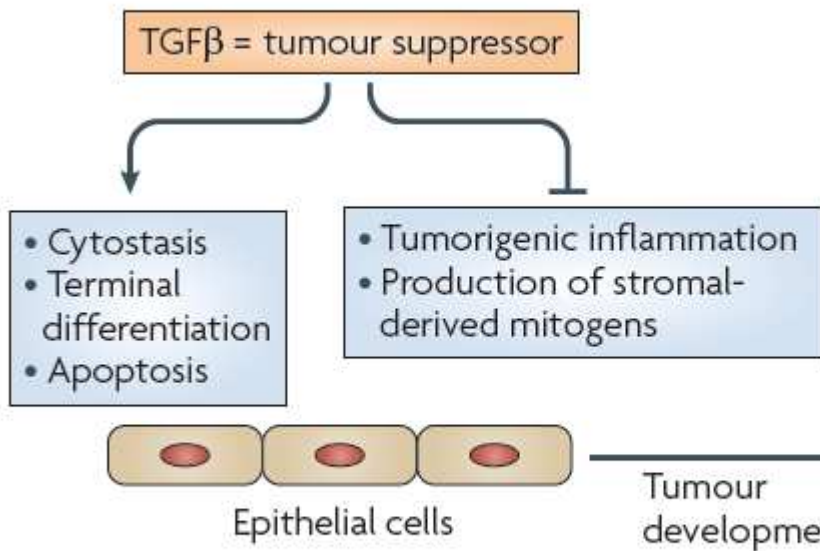
# Galectin-3 Expression Correlates with Apoptosis of Tumor-Associated Lymphocytes in Human Melanoma Biopsies

# El bloqueo de la expresión génica de Gal-1 genera resistencia al desafío con células tumorales

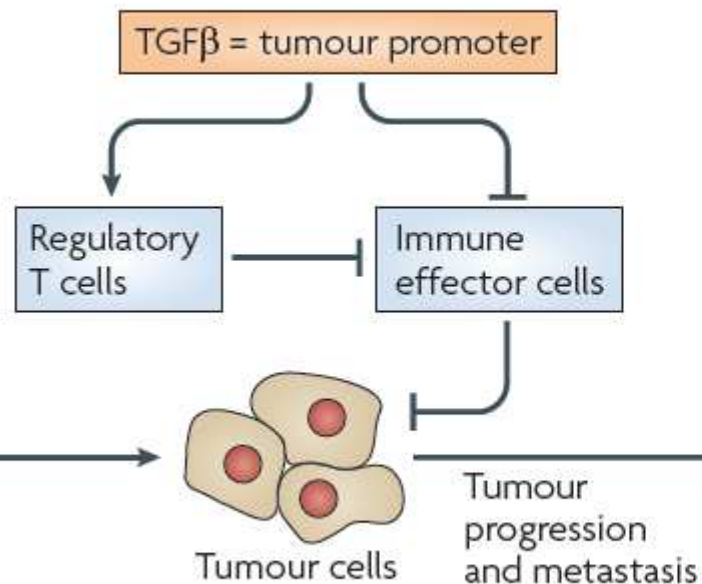


# Efecto del TGF- $\beta$ en el desarrollo tumoral

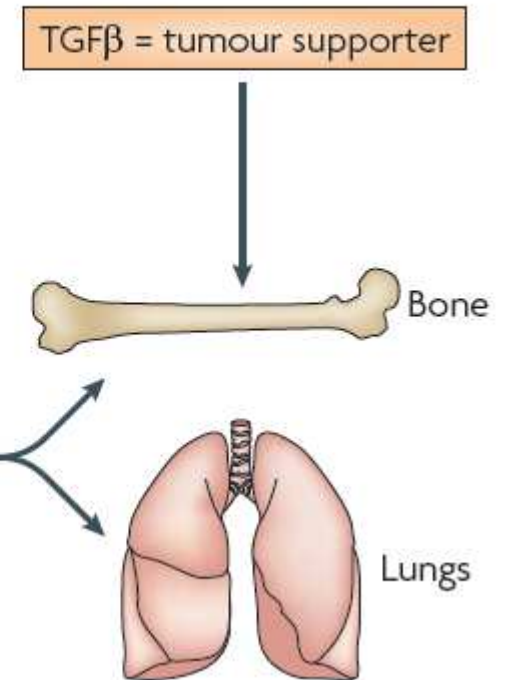
## Premalignant state



## Malignant progression

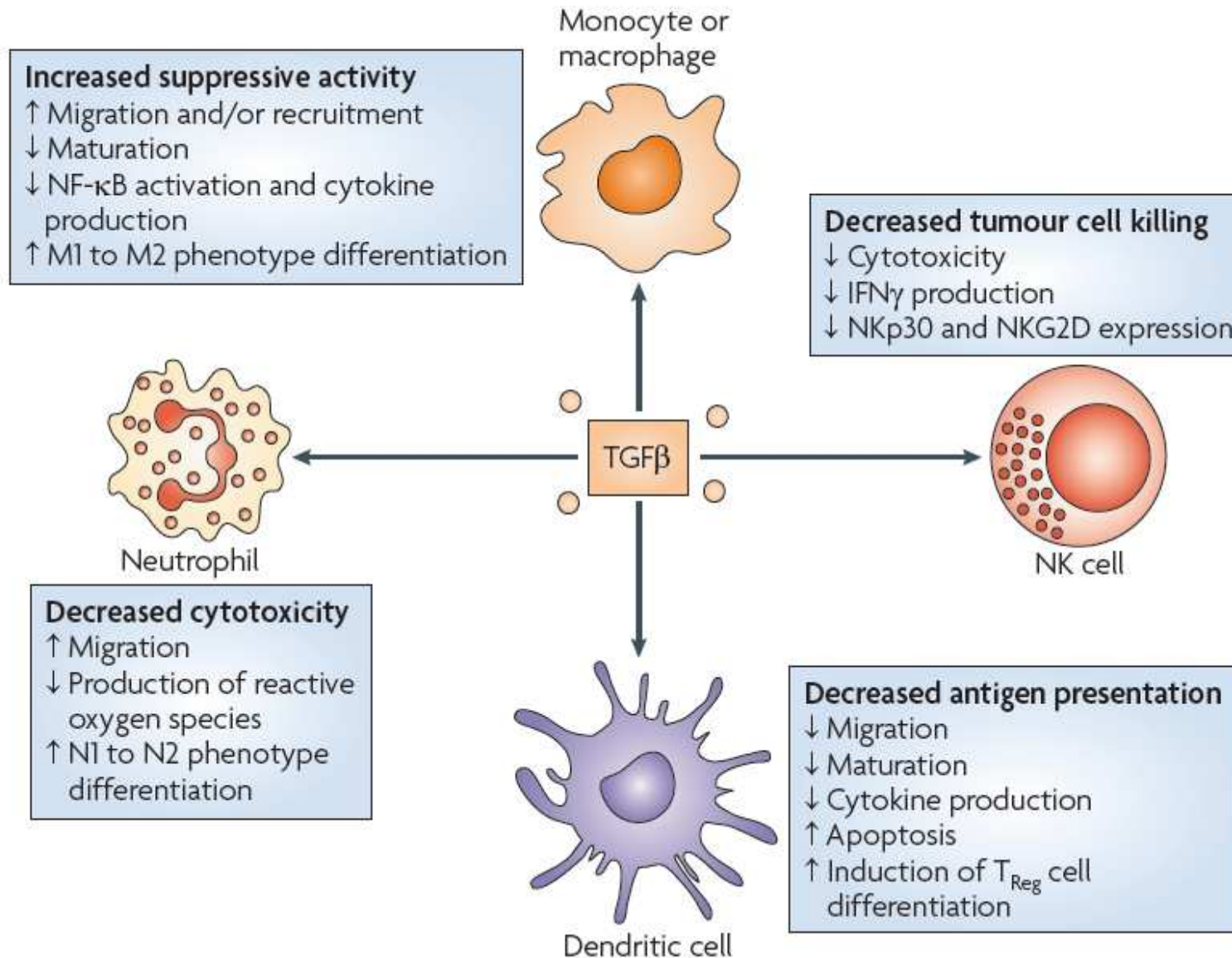


## Metastasis



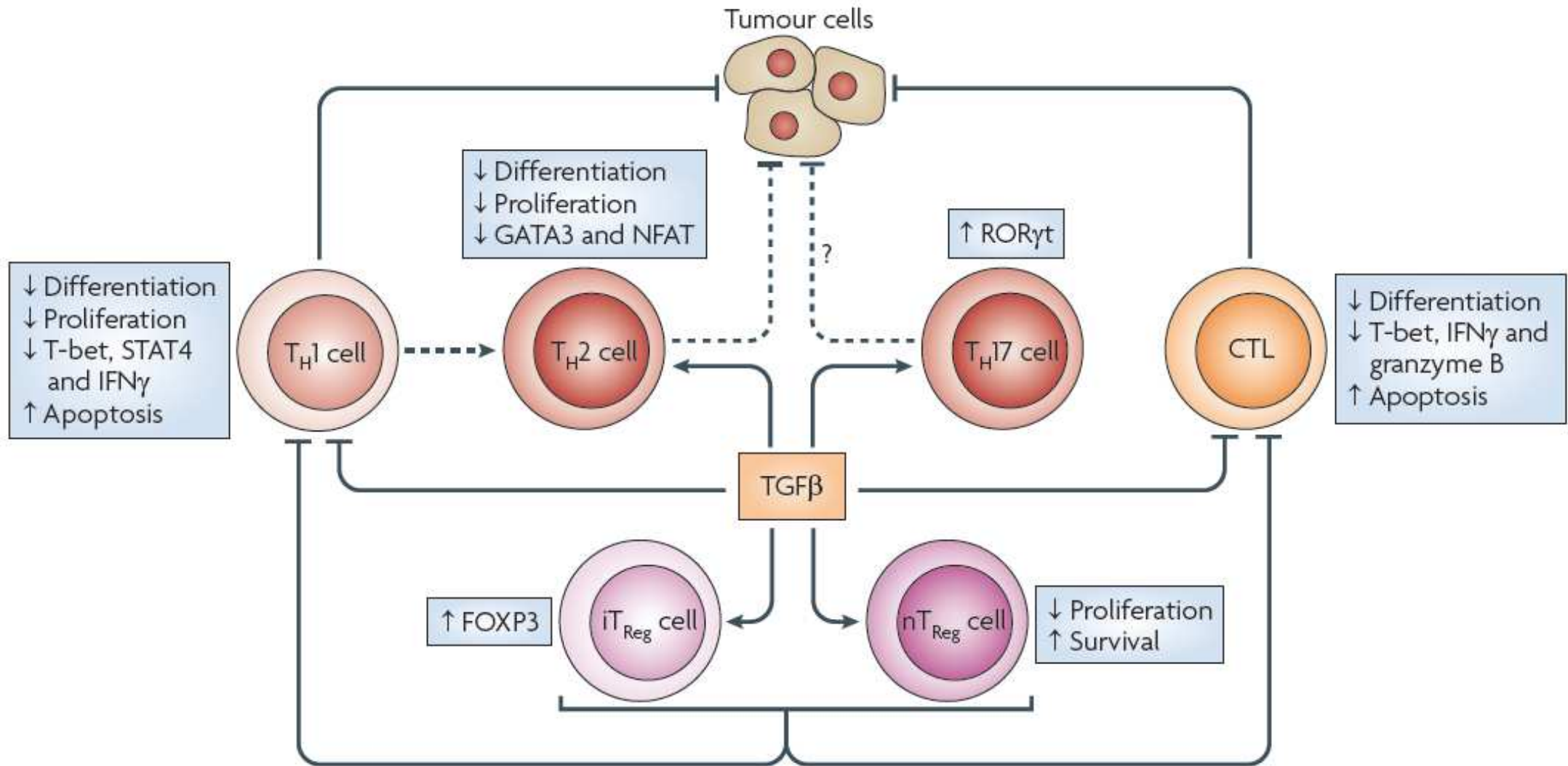


## Efecto del TGF- $\beta$ sobre células de la inmunidad innata

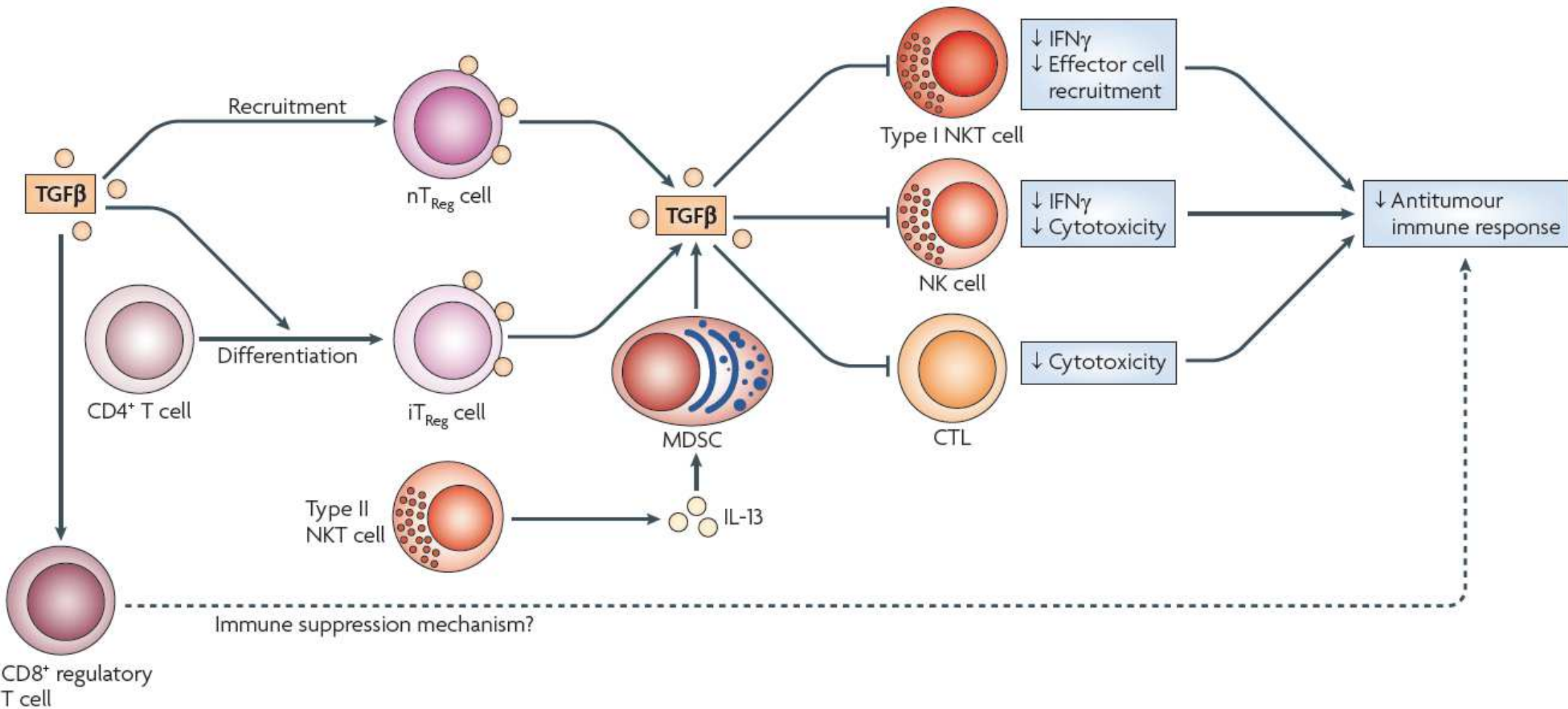




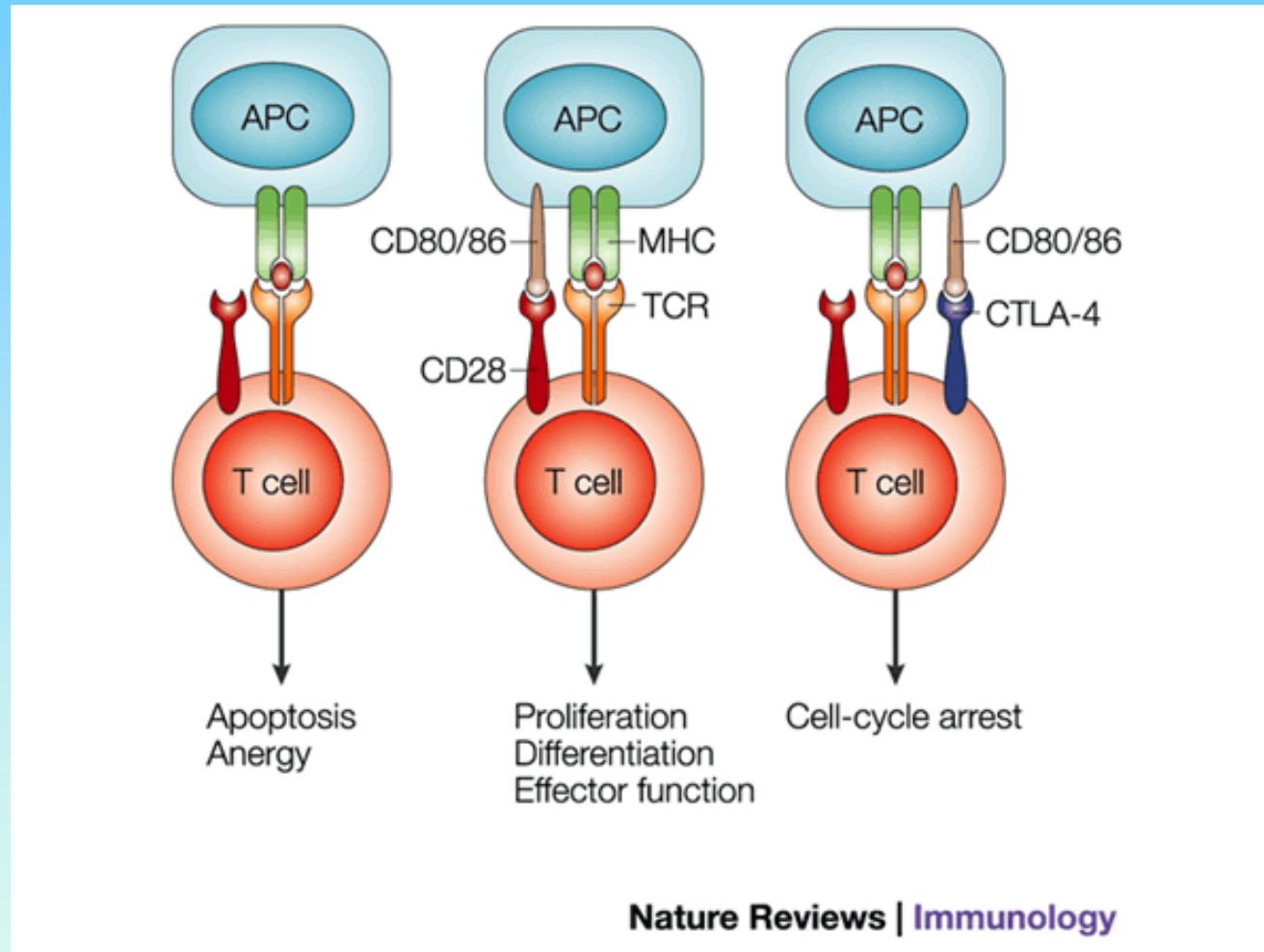
# Efecto del TGF- $\beta$ sobre células T efectoras



# Efecto del TGF- $\beta$ sobre células T regulatorias



# Otros factores inmunosupresivos en el ambiente tumoral



# Apoptosis de linfocitos

Uno de los tantos mecanismos que promueve el escape tumoral es la apoptosis de células efectoras (linfocitos T) .

Está visto que existe en la periferia una proporción de linfocitos T CD3+Fas+ que se encuentra en proceso de apoptosis. Lo que indica que existe una vía Fas/Fas L que involucra la apoptosis espontánea de los linfocitos T CD95 (Fas+).

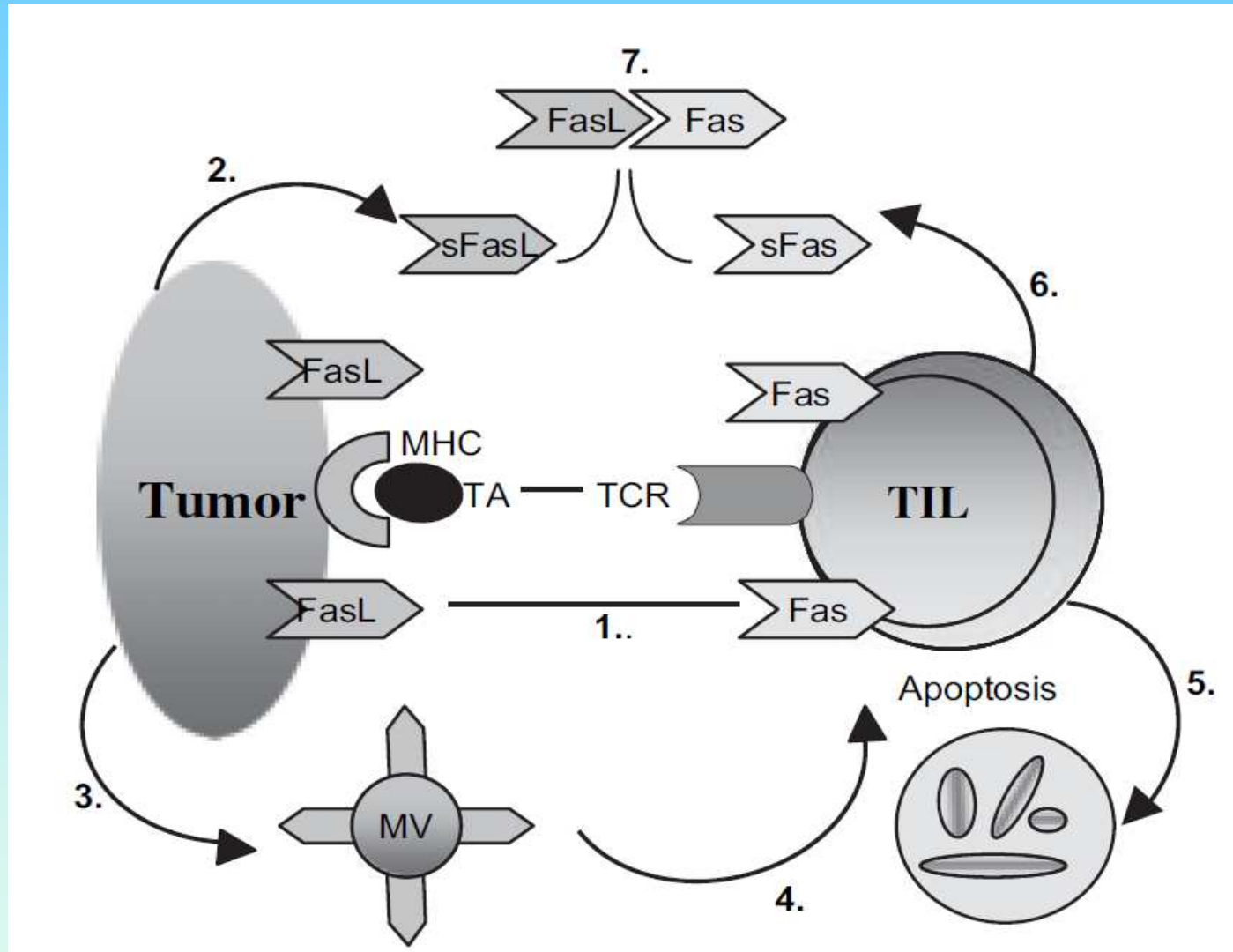
Las interacciones Fas/FasL podrían conducir a un aumento del recambio de las células T circulantes y en consecuencia reducir la inmunocompetencia de los pacientes.

Estudios recientes en SCCH también demostraron que células Treg expresan niveles altos de FasL y matan selectivamente a los CD8+ efectores vía Fas/FasL

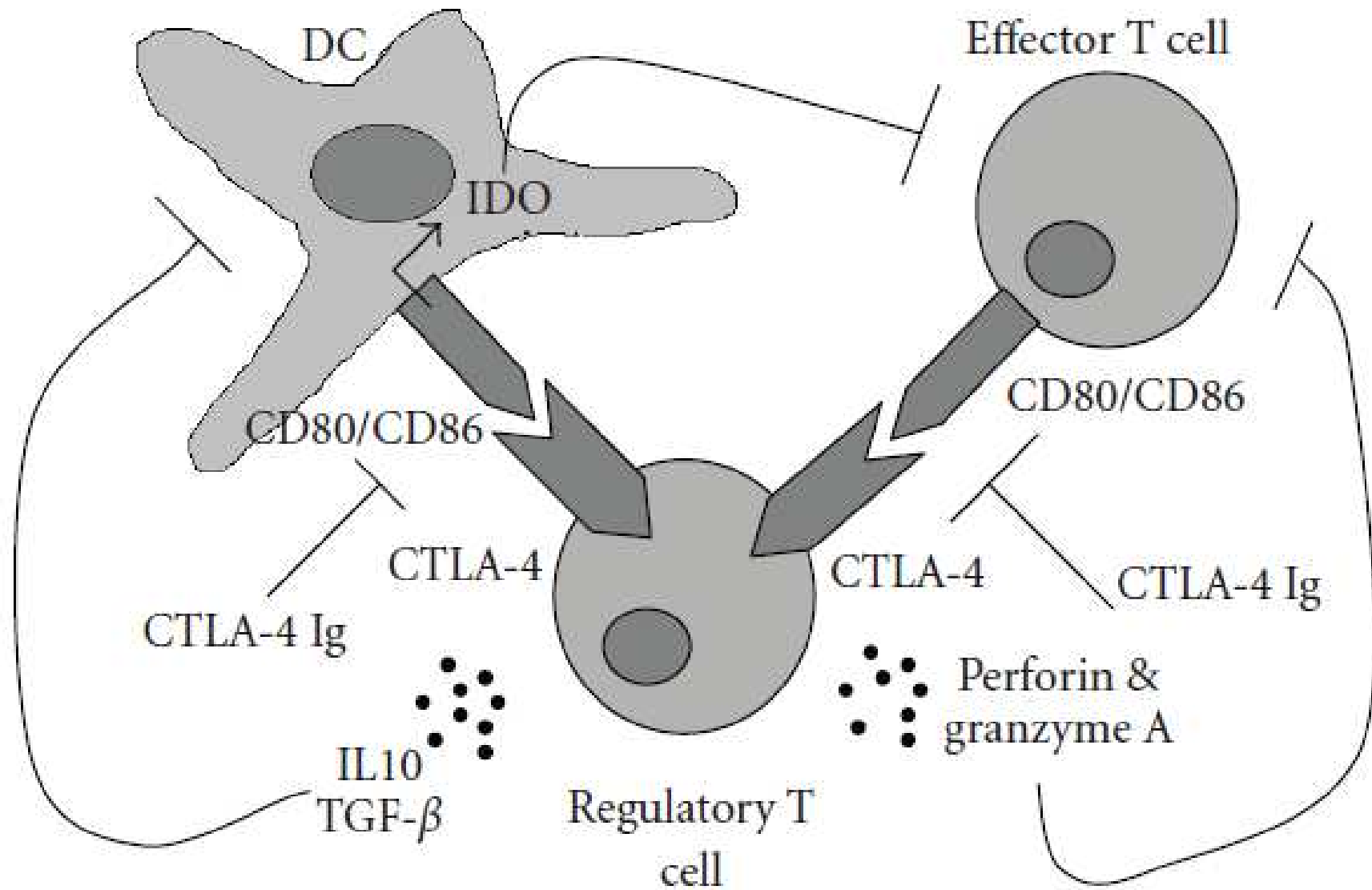
Fas L está sobreexpresado exclusivamente en Treg aisladas de pacientes sin evidencia de enfermedad luego de recibir terapia contra el cáncer.

Esos Treg que expresan FasL son resistentes ala apotosis pero suprimen fuertemente y matan CD8+ lo cual deja en claro q algunas terapias tradicionales pueden contribuir a la progresión tumoral colaborando con el proceso de tolerancia periférica.

# Apoptosis de linfocitos

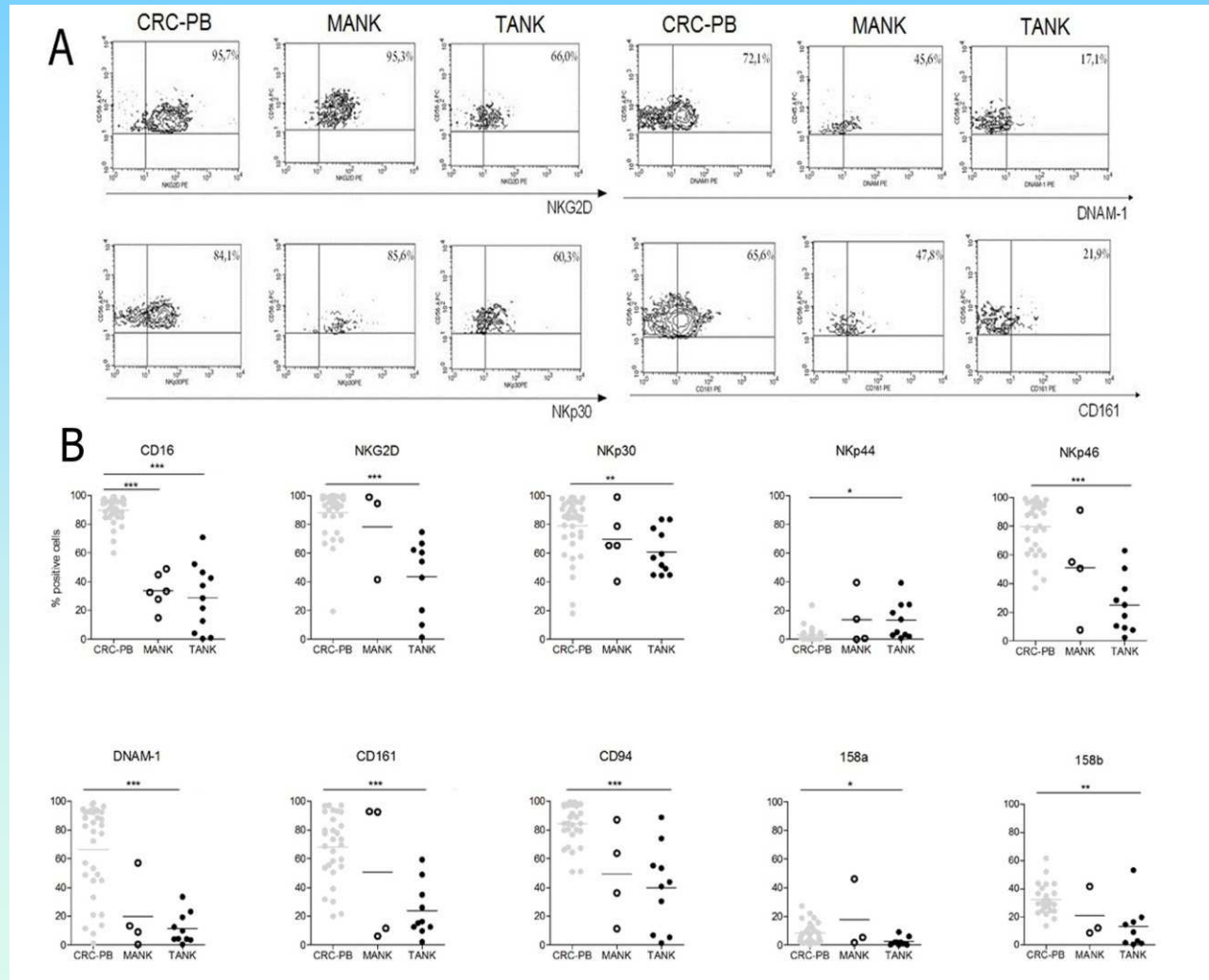


# Células T regulatorias

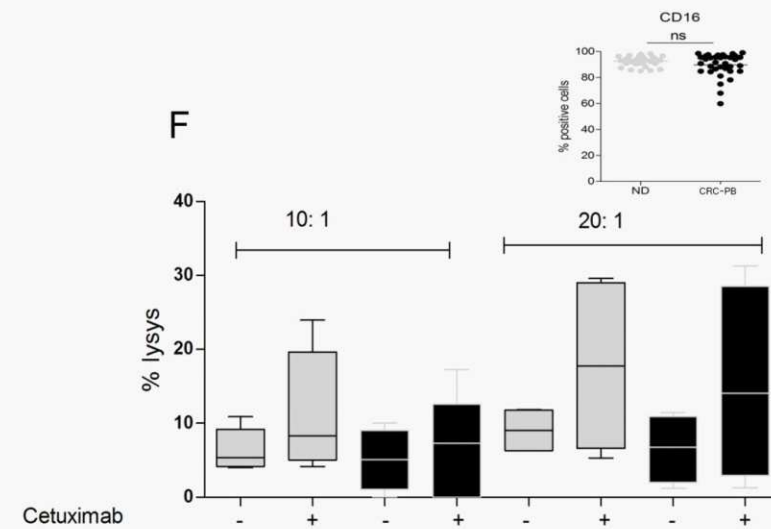
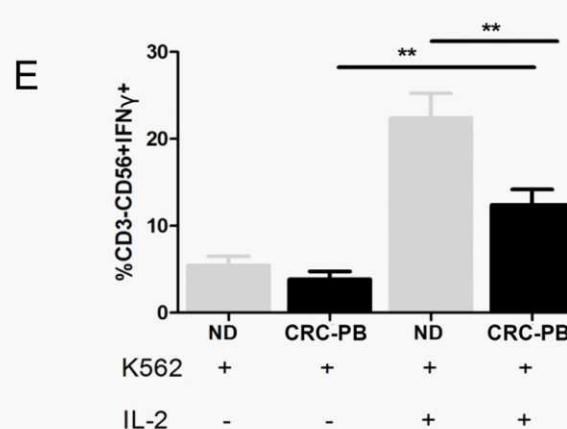
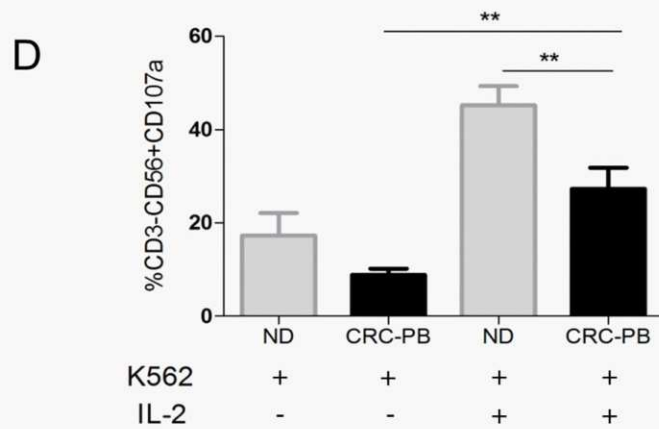
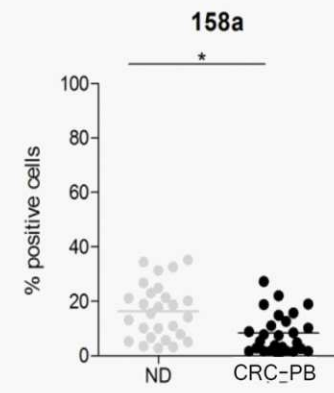
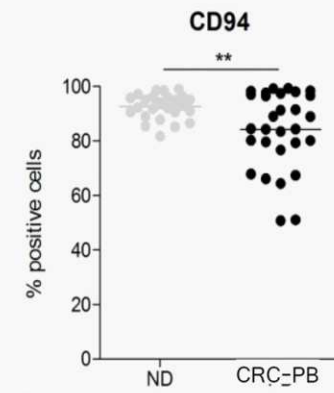
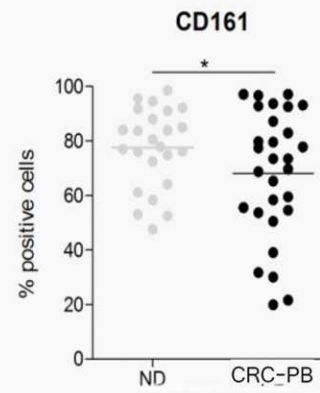
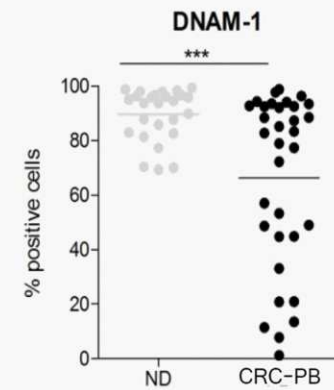
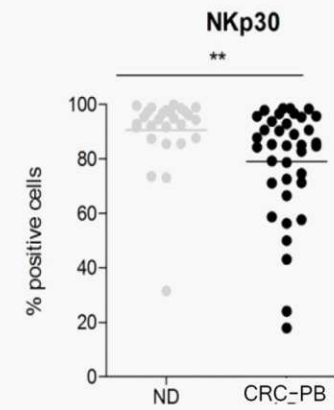
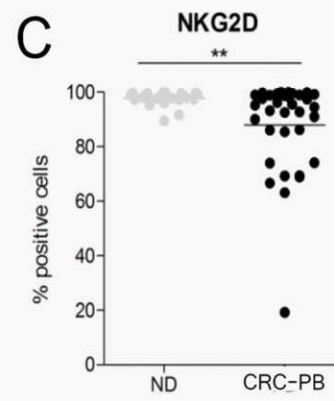
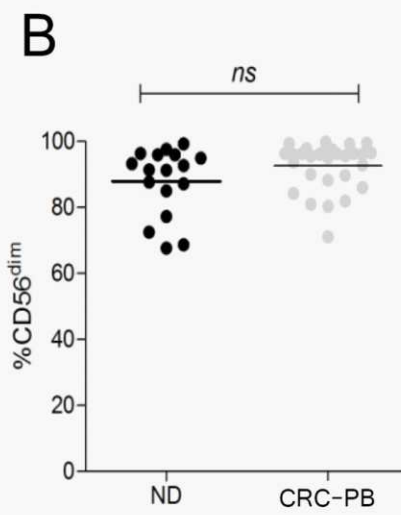
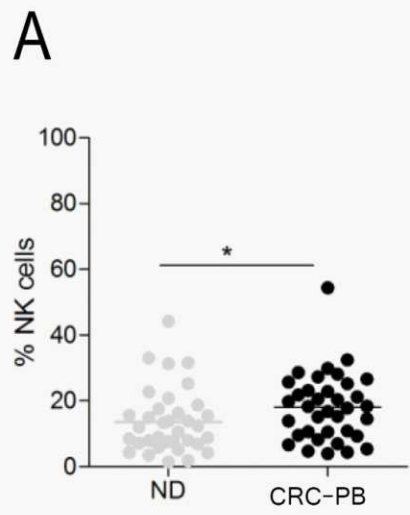




# Inmunosupresión de células efectoras (NK)





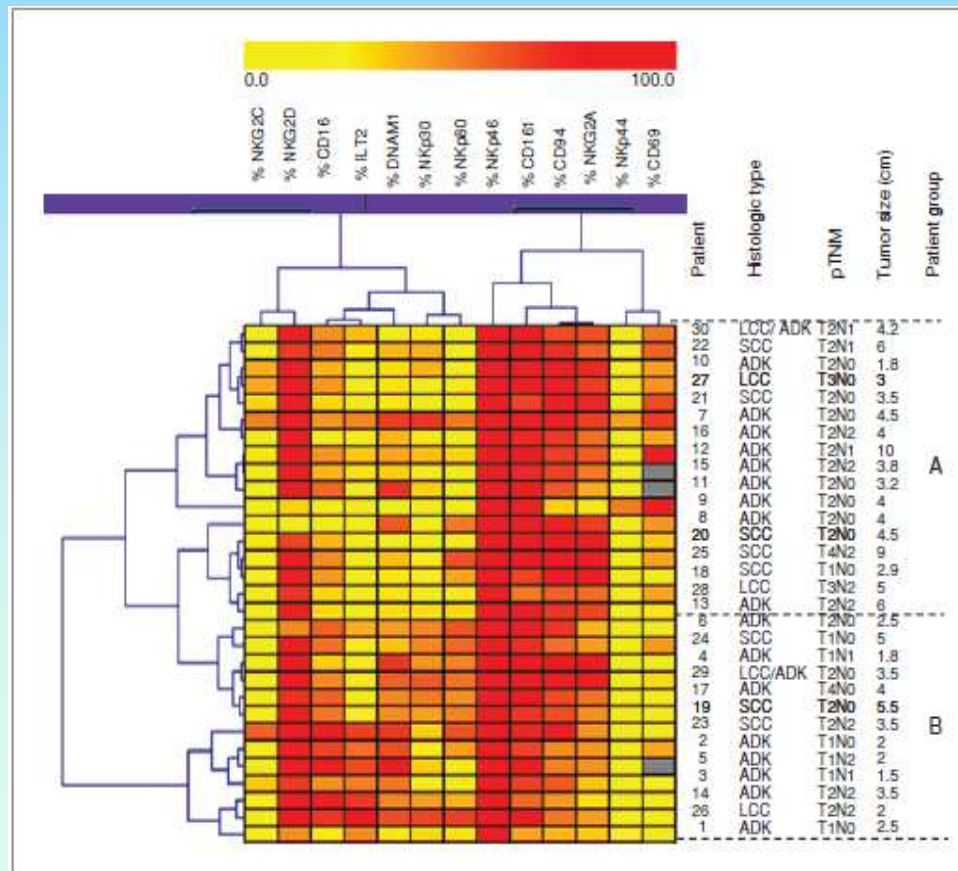


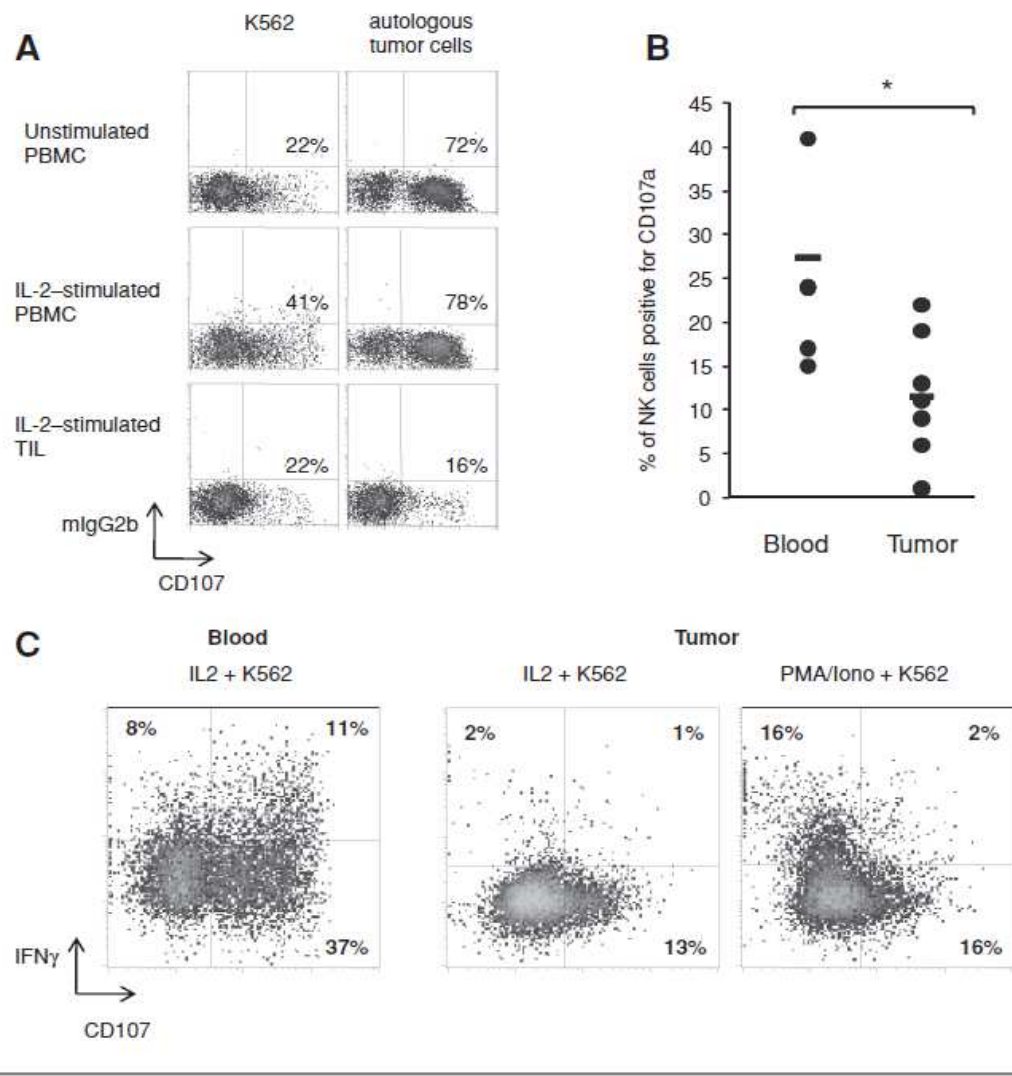
# INMUNOSUPRESION TUMORAL INMUNIDAD INNATA

## Profound Coordinated Alterations of Intratumoral NK Cell Phenotype and Function in Lung Carcinoma

Sophia Platonova, Julien Cherfils-Vicini, Diane Damotte, et al.

*Cancer Res* 2011;71:5412-5422. Published OnlineFirst June 27, 2011.

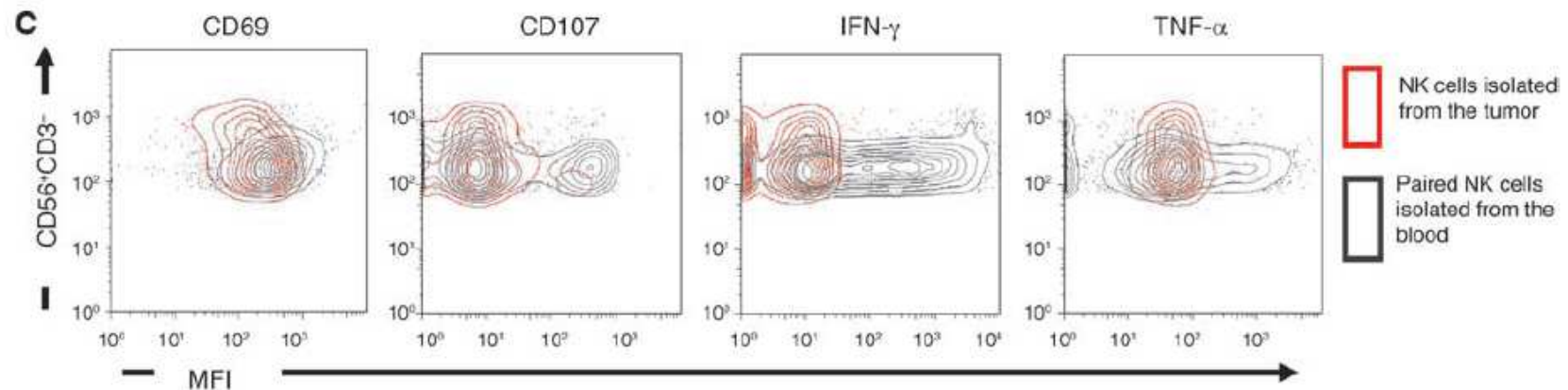
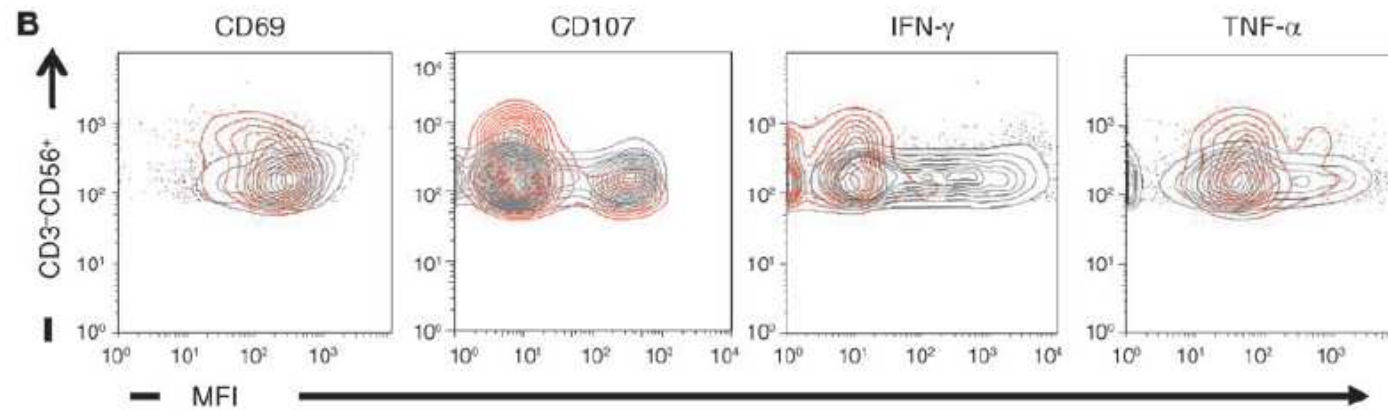
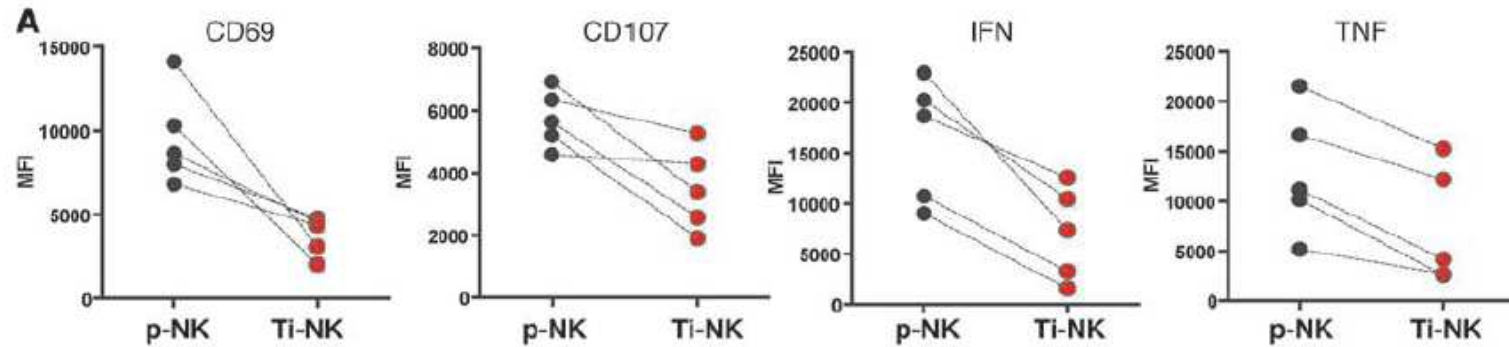




# Human breast cancer cells enhance

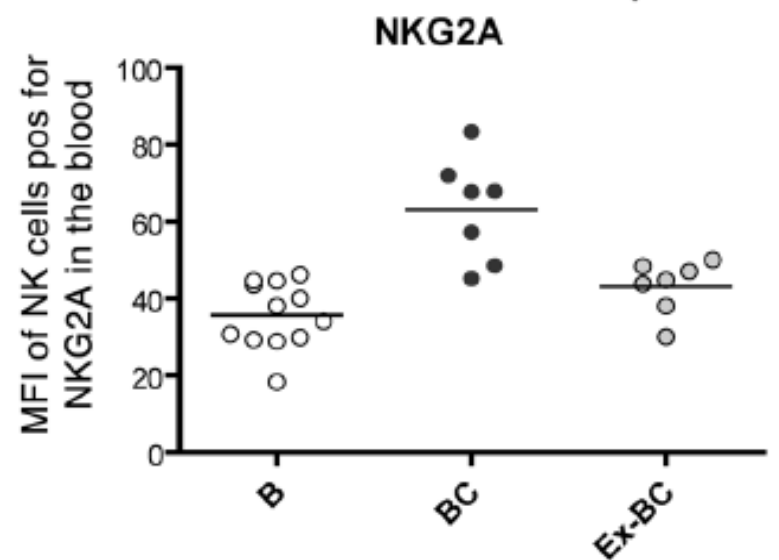
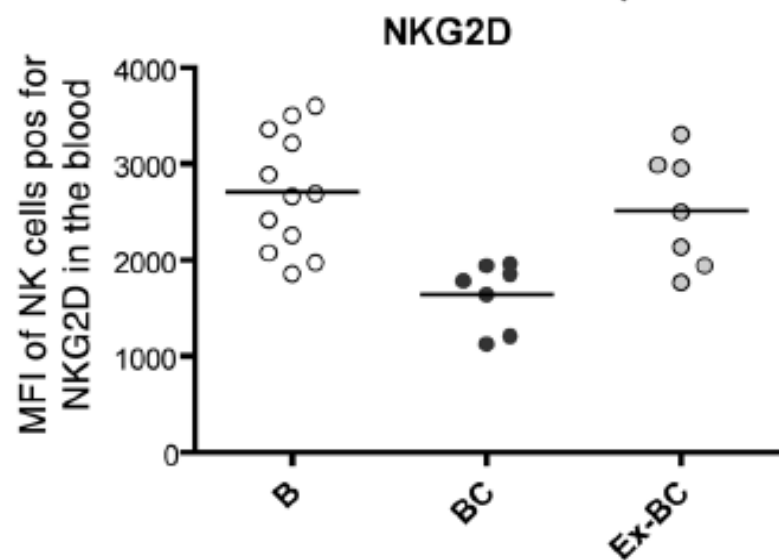
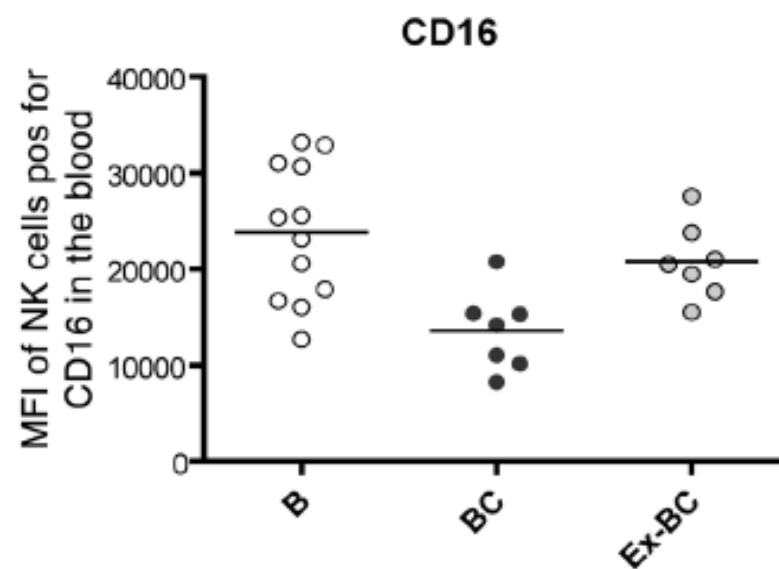
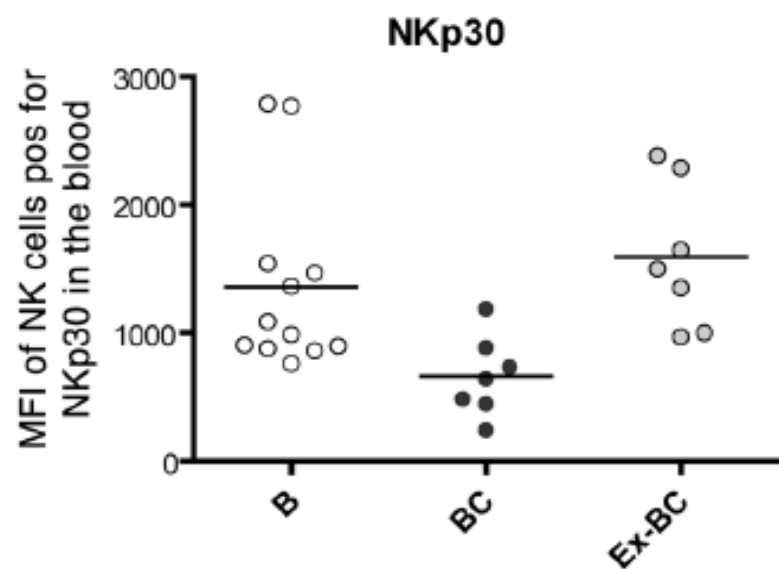
se  
f

Emilie  
Jocelyn  
Fra



on

Jhel,<sup>2</sup>  
ndré,<sup>3</sup>  
1,2





# Altered phenotype in peripheral blood and tumor-associated NK cells from colorectal cancer patients

Yamila S Rocca<sup>1,2</sup>, María P Roberti<sup>1</sup>, Juan M Arriaga<sup>1,2</sup>,  
Mora Amat<sup>3</sup>, Luisina Bruno<sup>3</sup>, María B Pampena<sup>1</sup>,  
Eduardo Huertas<sup>3</sup>, Fernando Sánchez Loria<sup>3</sup>,  
Alejandro Pairola<sup>3</sup>, Michele Bianchini<sup>1</sup>, José Mordoh<sup>1,2,3</sup> and  
Estrella M Levy<sup>1</sup>

Innate Immunity

0(0) 1–10

© The Author(s) 2012

Reprints and permissions:

[sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav](http://sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

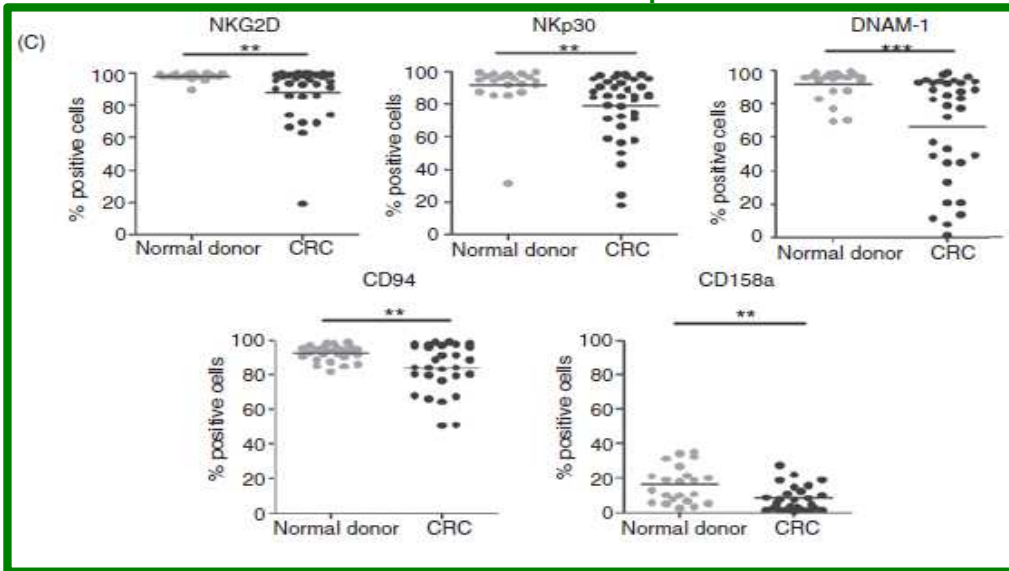
DOI: 10.1177/1753425912453187

[ini.sagepub.com](http://ini.sagepub.com)



MANK: cNK de mucosa normal adyacente de pacientes  
PB-NK: cNK de sangre periférica

cNK-SP son disfuncionales pero mantienen capacidad de ADCC

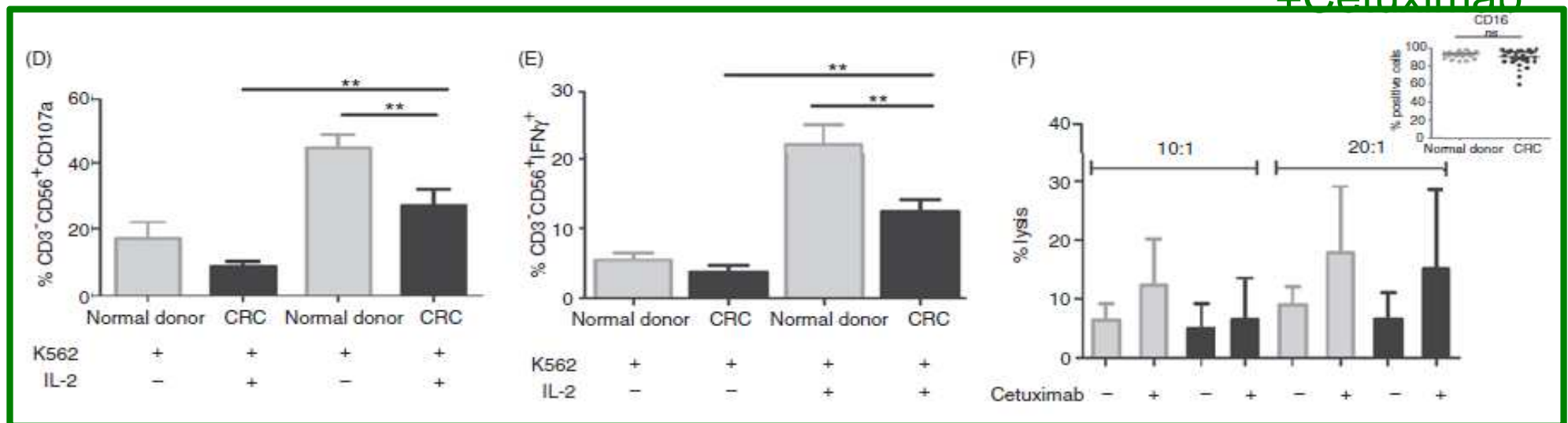


EN PERIFERIA

Degranulación: CD107a

Producción de IFN $\gamma$  intracelular

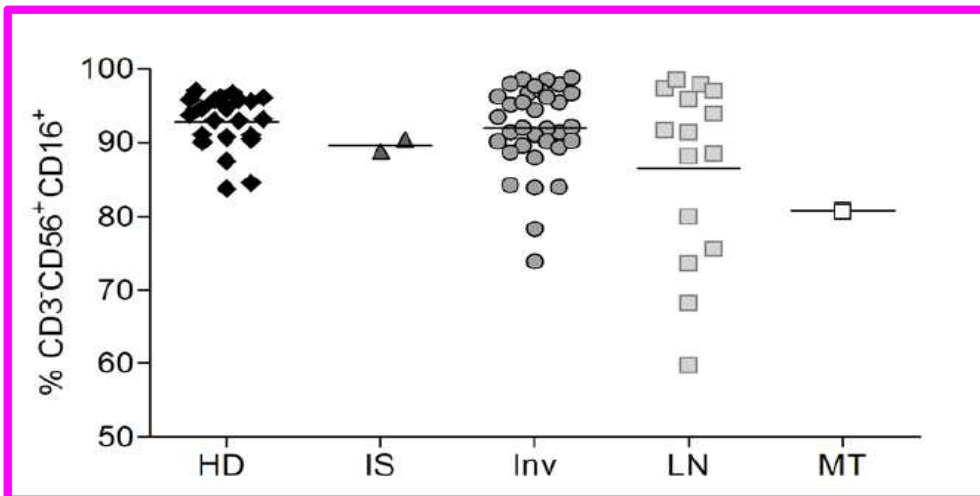
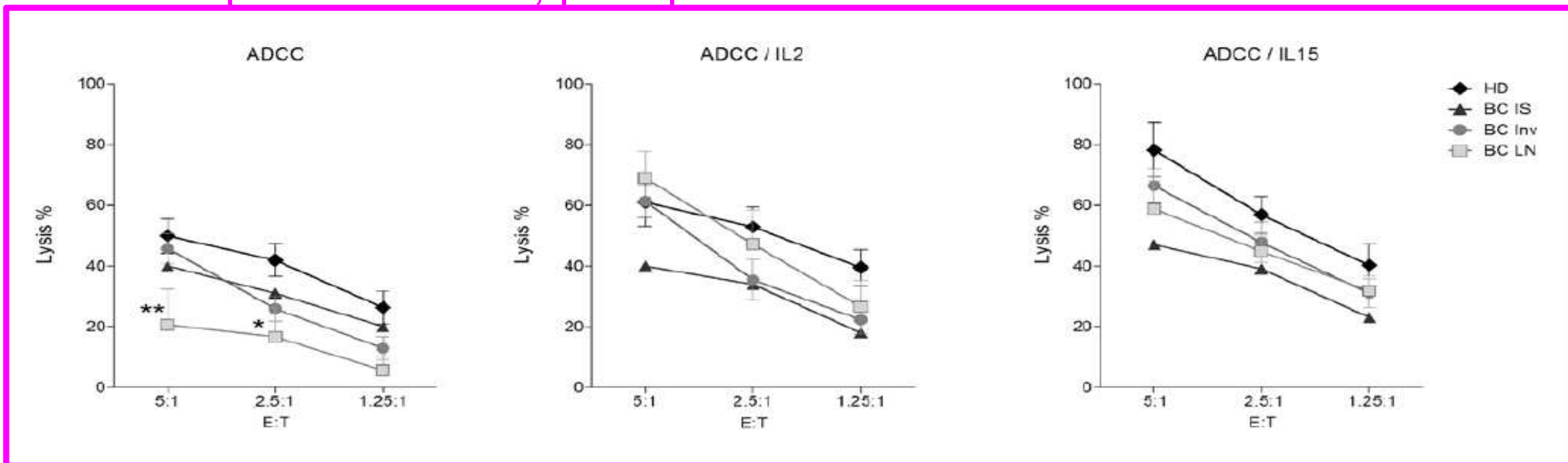
Lisis-ADCC  
+Cetuximab





EN PERIFERIA

cNK-SP de estadíos avanzados pierden capacidad de realizar ADCC mediada por Cetuximab, pero puede restaurarse con IL-2 e IL-15



La expresión de CD16 se vuelve heterogénea con el avance de la enfermedad.



Gracias!!!

Sugerencias.....

Preguntas.....

Nos quedamos charlando.....