

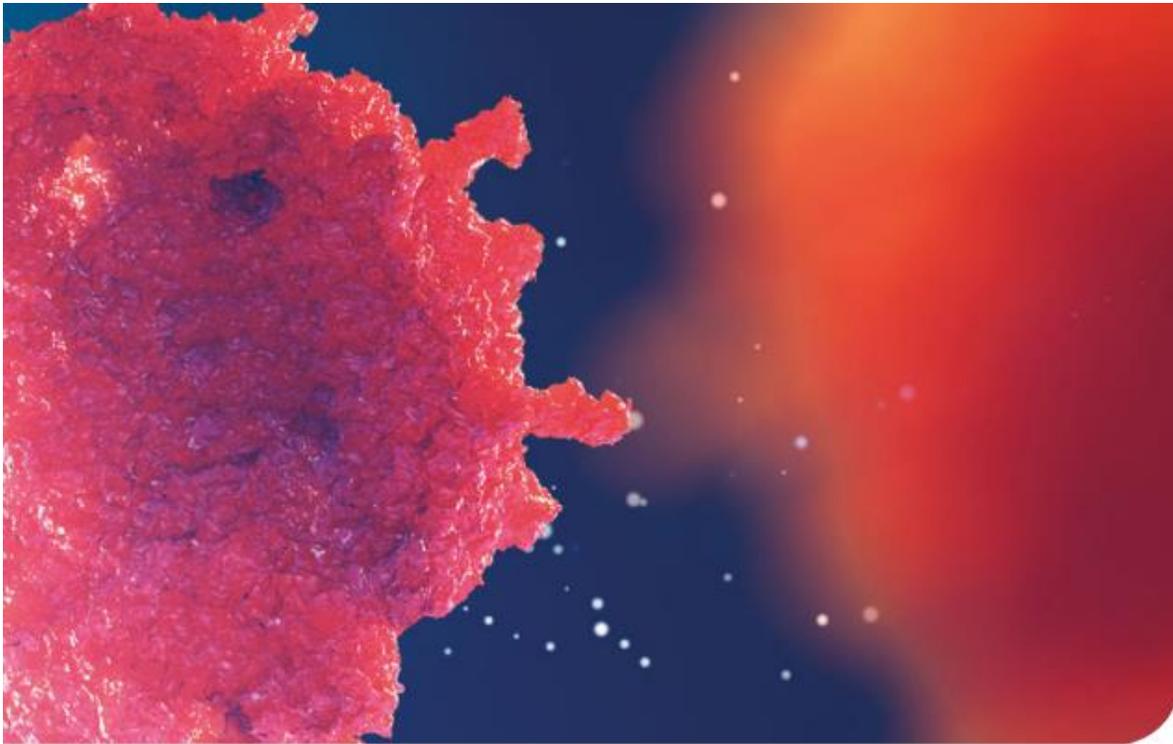
REVISTA **bio**review®
Laboratorio Clínico y Bioquímica Molecular

Inmunoterapia contra el
cáncer: identificación de
genes esenciales

Pág. 06

Deficiencia de anticuerpos específicos:
inmunodeficiencia primaria asociada a
alergia respiratoria

Pág. 26



Bioquímica Molecular

Inmunoterapia contra el cáncer: identificación de genes esenciales

ARTÍCULO ORIGINAL

Q.F.B. AMADO ISRAEL DE LA CRUZ GALINDO
DR. JONNATHAN GUADALUPE SANTILLAN BENITEZ
DRA. MARIANA ORTIZ REYNOSO

Resumen

La relación entre el cáncer y el sistema inmunológico se ha descrito y estudiado desde el siglo XIX. El sistema inmune tiene por un lado la capacidad de detectar y eliminar células tumorales y por el otro, puede proveer un microambiente favorable para el crecimiento tumoral. Mediante el proceso de inmunoección, el hospedero puede amoldar la inmunogenicidad de tumores a través del sistema inmune innato y adaptativo. La proliferación de células tumorales es modificada por medio de la actividad de efectores y vías de señalización pro- y antitumorales. La inmunoterapia contra el cáncer ofrece opciones terapéuticas específicas para algunas enfermedades malignas previamente intratables.

Palabras clave: INMUNOTERAPIA, CÁNCER, TERAPIA GÉNICA, GENES ESENCIALES

Introducción

La ciencia de hoy en día trata de dar una mejor vida a las personas, centrándose no sólo en suprimir la enfermedad, sino también en alargar la vida media de los seres humanos, como consecuencia de la extensión de la vida surgen nuevos problemas. A medida que aumenta la edad, un individuo es más propenso a desarrollar nuevas enfermedades, es decir, enfermedades crónicas y degenerativas como el cáncer.[1][2]

El cáncer es un importante problema de salud pública

a nivel mundial. Según la organización mundial de la salud (OMS) el cáncer es la primera causa de muerte en el mundo y la segunda después de las enfermedades cardiovasculares, en los países en desarrollo con más del 70% de las defunciones registradas, situación que se asocia con deficiencias en las estrategias de prevención diagnóstico y tratamiento.[3],[4],[5] De acuerdo con la OMS en su reporte mundial de cáncer 2008, la incidencia de esta enfermedad se duplicó en las últimas tres décadas del siglo XX y a pesar de los importantes esfuerzos de la ciencia por combatir este padecimiento y la creación de nuevas estrategias terapéuticas, se calcula que para 2050 la mitad de la población estará en riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer.[6]

El cáncer es considerado como un desorden de células que se dividen anormalmente, lo que conduce a la formación de agregados que crecen dañando tejidos vecinos, se nutren del organismo y alteran su fisiología. Además, estas células pueden propagarse e invadir tejidos lejanos generando nuevos centros de proliferación denominados metástasis.[4] La investigación sobre cómo se origina y desarrolla este padecimiento junto con la búsqueda de terapias eficaces para combatirlo, constituye actualmente uno de los mayores retos de la comunidad científica. Las terapias convencionales en el tratamiento del cáncer como la quimioterapia, cirugía o radioterapia tienen grandes limitaciones como son su falta de especificidad y/o ineficiencia.[7] Aunado a lo anterior la desventaja de estos tratamientos es que son muy agresivos y generalmente conllevan efectos secundarios, es por ello que en la actualidad el objetivo principal de la terapia contra el cáncer es inhibir específicamente la actividad maligna de las células cancerosas sin afectar a las células sanas, evitando de esta manera generar daño sistémico al paciente.[1][2]

A diferencia de las anteriores la inmunoterapia, o terapia biológica se ha convertido en una de las terapias más prometedoras para el tratamiento de cáncer debido al manejo del microambiente tumoral para potenciar la respuesta frente al tumor. Su uso permite dirigir específicamente moléculas que estimulen las defensas naturales del cuerpo humano y de este modo combatir a las células cancerígenas. Así mismo permite mejorar, identificar y restaurar la función del sistema inmunitario, y es por esta razón que está a la vanguardia de las terapias contra el cáncer, ya que genera un alto grado de especificidad y por ende menores efectos secundarios.[1][2]

Inmunoterapia

El sistema inmunológico de un organismo es una red compleja de estructuras biológicas (moléculas, células, tejido y órganos) cuya función es detectar la presencia de estructuras extrañas tales como agentes infecciosos o células anómalas y responder contra ellos tratando de eliminarlos. El conocimiento detallado de la función del sistema inmunológico ha llevado a la comprensión de que este no solo es capaz de identificar y distinguir lo propio de lo no propio, sino que también puede reconocer lo propio "alterado" en el escenario del desarrollo de cáncer. Aunque esto puede jugar un papel importante en la supresión de la formación o progresión del cáncer, existen escenarios en los que las respuestas inmunes endógenas son inhibidas a través de una gran variedad de mecanismos.[8]

La intensa investigación en torno al concepto de movilizar el sistema inmune para controlar la proliferación de células cancerosas comenzó en el siglo XX cuando Paul Ehrlich propuso su teoría de vigilancia inmunológica para el cáncer. Según Ehrlich, las células tumorales aparecían espontáneamente en el organismo y el sistema inmunitario las eliminaba.[9,10] Actualmente se sabe que existen moléculas que son expresadas en las células cancerígenas de forma selectiva, aberrante o en cantidades muy superiores en relación con las células normales y que muchas de estas moléculas tienen capacidad inmunogénica, convirtiéndose en interesantes blancos inmunológicos capaces de generar una respuesta que permita su eliminación. Estas moléculas denominadas comúnmente Antígenos Asociados a Tumores (AAT), tienen en la mayoría de los casos actividades biológicas relacionadas con la proliferación celular, inhibición de la apoptosis, adherencia de las células tumorales y metástasis, por lo que una respuesta inmunológica dirigida contra ellos podría generar la destrucción tumoral o tener efecto inhibitorio de su actividad mediante el bloqueo por anticuerpos de sitios biológicamente activos.[6]

Los tumores al ser heterogéneos están formados de una gran cantidad de tipos celulares, tales como linfocitos, macrófagos, mastocitos y sub-poblaciones de linfocitos B y T, células NK y células dendríticas (CD). En relación a los mastocitos, linfocitos y macrófagos se ha encontrado asociación con la inflamación crónica y la progresión del tumor, mientras que el infiltrado de sub-poblaciones de linfocitos B y T, células NK y CD se ha relacionado con el control de la enfermedad y mejor pronóstico en muchos tipos de cáncer como melanoma, mama, ovario, linfoma no Hodkin, cáncer de cuello uterino, y carcinoma

de colon.[11][12][13] Gracias a la participación de estas poblaciones celulares en el desarrollo del tumor, el sistema inmunológico se ve íntimamente implicado en el progreso y la promoción del tumor.

Células Treg (T reguladoras)

A finales de los años sesenta se determinó que existen diferentes poblaciones y subpoblaciones de linfocitos. Estas células no se pueden distinguir con el uso de un microscopio electrónico, pero que con el desarrollo de los anticuerpos monoclonales se logró descubrir la existencia de una gran diversidad, no sólo fenotípica sino también funcional. El primer paso fue el diferenciar entre los linfocitos B y los T, las dos poblaciones más grandes del SI adaptativo, posteriormente y a lo largo de los años se ha ido describiendo una gama creciente de diferentes células con características fenotípicas distintivas, que van desde los marcadores de superficie hasta los factores transcripcionales o reguladores maestros, que definen perfiles funcionales altamente especializados.[14] Así mismo se determinó que las células T no solamente tienen una función ayudadora sino que también pueden modular la respuesta inmune. Se comprobó que las células T podían deprimir la respuesta inmunológica a diferencia de la actividad realizada por las células T cooperadoras y se les dio el nombre inicial de células T supresoras, las cuales tienen actividad antígeno-anticuerpo específica, algunas más sin actividad específica, otras secretoras de factores supresores y poblaciones con diferentes fenotipos y modos de supresión.[14][15]

Para distinguir a estos linfocitos se fenotipificaron inicialmente con los marcadores CD4⁺ y CD25⁺ tanto en modelos murinos como en seres humanos. Más tarde se descubrió un gen codificante para un factor de transcripción que funcionaba como un regulador en estas células, el Foxp3 (fork head box [P3], por sus siglas en inglés). En la actualidad se conocen varios marcadores de superficie que permiten la caracterización de cada uno de los linfocitos tales como CD4⁺, CD25⁺, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4⁺), receptor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) inducido por glucocorticoides (GIRT⁺) e intracelulares como el factor transcripcional Foxp3.[15][16]

Los linfocitos T reguladores (Treg) representan alrededor del 10% del total de los linfocitos. Son células que presentan los marcadores de superficie CD4⁺, CD25⁺. Son una subpoblación de linfocitos T CD4⁺ (aproximadamente el 5% de la población total) que suprimen ac-

tivamente las respuestas inmunes patológicas y fisiológicas, y por lo tanto contribuyen al mantenimiento de la autotolerancia inmunológica y a la homeostasis inmune. En ausencia de estas células se desarrollan enfermedades autoinmunes, lo que significa que las Treg naturales son importantes controladores de la tolerancia inmunológica.[16][17]

Las células Treg se dividen en dos grupos: las Treg naturales (nTreg) o "naturalmente inducidas" y las adaptativas. El primer grupo posee una función reguladora, mientras que el segundo grupo no se originan con una función reguladora pero la adquieren por inducción a través del microambiente. [16][17][18]

Los linfocitos T con marcador de superficie CD8 actúan principalmente sobre células presentadoras de antígenos (CPA) y es posible que actúen sinérgicamente sobre otras Treg produciendo IL-10. Otros linfocitos T son los NK reguladoras, que actúan tanto en la respuesta inmune innata como en la adaptativa. Reconocen moléculas de 2-galactosilceramida que les son presentadas por medio de moléculas Cd1b o CD1d y pueden activarse produciendo citocinas típicas de la respuesta Th1 o pueden secretar predominantemente IL-10, ejerciendo así su papel regulador.[18]

El Modelo de la Inmunoedición

Douglas Hanahan y colaboradores en el año 2000 generaron una propuesta sobre las características que permiten distinguir una célula cancerígena. Esta propuesta resume las propiedades patogénicas por medio de seis rasgos distintivos de las células malignas (hallmarks) y se pueden definir como las capacidades funcionales adquiridas que permiten la supervivencia de las células cancerígenas, su proliferación y diseminación. Las hallmarks que se determinaron fueron potencial replicativo ilimitado, evasión de la apoptosis, insensibilidad a las señales de inhibición de crecimiento, autosuficiencia en señales de crecimiento, invasión-metástasis y angiogénesis sostenida. Para el año 2009 se propone a la inflamación como una séptima propiedad y finalmente en el año 2012 se actualizan estos marcadores, siendo adicionadas la desregulación energética celular y la evasión del SI.[19] La respuesta inmune del organismo es evadida por las células cancerígenas por medio de la explotación de los puntos de control del SI, los cuales son vías inhibitorias integrales y son puntos críticos para la modulación de la respuesta inmunológica y prevenir la autoinmunidad. Esta evasión de la respuesta se da mediante la expre-



LA ELECCIÓN DE HOY, QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO

La más amplia gama de Analizadores de Electrolitos

Nuestros equipos, con diseño y producción en Argentina, son comercializados en todo el mundo.

- Fácil de operar
- Libre de mantenimiento
- Bajo costo por determinación
- Se adapta a las necesidades de su laboratorio

Na⁺ K⁺ Cl⁻ Ca⁺⁺ Li⁺



Industria Argentina
www.diestroweb.com
info@diestro.com.ar

Comuníquese con nosotros
+ 54 11 4709 7707

Diestro

MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY

sión y secreción de moléculas inmunosupresoras, así como por el reclutamiento de poblaciones de células inmunes supresoras. Los puntos de control inmunológico implican interacciones ligando-receptor, la inhibición de la derogación de la inmunosupresión ejercida por las células tumorales, lo que conduce al reconocimiento y la destrucción de las células tumorales por el SI.[20]

En los últimos años y gracias a los estudios realizados para conocer la naturaleza del tumor, se ha determinado la existencia de antígenos asociados a estos y a partir de ahí es cuando surge el concepto de vigilancia inmunológica. La vigilancia inmunológica es un importante proceso para la protección del huésped en contra del desarrollo de cáncer y de esta manera mantener la homeostasis celular. El cuerpo humano erradica continuamente las células potencialmente cancerígenas, o transformadas, antes de que se manifiesten clínicamente como un tumor.[21]

El SI puede reconocer y eliminar de manera natural las células tumorales, ejerciendo cierta presión selectiva que los tumores deben evadir para poder crecer. Para comprender las funciones que ejerce la inmunidad del huésped sobre las células cancerígenas existen 2 teorías inmunológicas mayormente aceptadas, que explican el origen y desarrollo del cáncer: la inmunoedición tumoral y la inflamación asociada al cáncer. En ambas teorías participan los linfocitos Treg, tanto en el proceso de carcinogénesis, progresión y metástasis.[22]

La teoría de la inmunoedición del tumor consta de tres etapas inmunopatogénicas: una fase temprana de eliminación (eliminación de las células cancerígenas por parte del SI competente), una fase de equilibrio (la progresión del tumor permanece controlada por el SI, pero algunas células esporádicas del tumor logran sobrevivir a la destrucción inmune) y una fase de escape (cuando las células cancerígenas evaden la vigilancia inmunológica y se genera un microambiente inmunosupresor tumoral). Las células implicadas en estas tres etapas participan tanto en la tolerancia periférica, como en homeostasis del sistema inmunitario, de este modo su papel no está limitado a contribuir al escape de los tumores, sino que pueden participar aún antes de la aparición de la primera célula neoplásica. Probablemente, la función más importante de esta teoría se encuentre en la segunda etapa del proceso, pues en ella el papel del SI adaptativo es decisivo para el control del paso a la etapa de escape, pudiendo en algunos casos provocar la regresión espontánea.[22][23]

La modulación del sistema inmune ha sido ampliamente dirigida para el tratamiento de varias enfermedades inmunológicas como los trastornos autoinmunes de varias enfermedades y el cáncer, debido a su papel crucial en estas patologías.[24] Las terapias actuales disponibles se centran principalmente en el tratamiento sintomático y a menudo se asocian con efectos secundarios indeseables. Durante varios años la remisión de la enfermedad y,

posteriormente la recuperación de la homeostasis inmune ha sido un objetivo importante para la inmunoterapia. La mayoría de las estrategias inmunoterapéuticas actuales tienen como objeto inhibir o potenciar directamente la respuesta inmune adaptativa modulando la producción de anticuerpos y la memoria de las células B, así como el potencial efecto y memoria de las células T.[25][26] La idea de usar el sistema inmune del huésped para tratar el cáncer se basa en la idea de que el sistema inmunitario puede eliminar las células malignas. Los tumores surgen a través de combinación de cambios genéticos y epigenéticos que facilitan la inmortalidad, pero al mismo tiempo crean antígenos extraños llamados neoantígenos que deberían hacer a las células neoplásicas detectables para el sistema inmune y apuntarlas para su destrucción.[7][27] Sin embargo, aunque el sistema inmunológico es capaz de notar diferencias en estructura de proteínas a nivel anatómico, las células cancerosas logran escapar del reconocimiento inmune y la posterior destrucción.[28]

A partir de la publicación en 2013 en Nature, se comienza a hablar del mutanoma. Este concepto explicaría que aquellos tumores con mayor carga mutacional presentarían mayor carga antigénica y por ende tendrían mejores resultados de inmunoterapia. Sin embargo, han surgido inconvenientes como: [29]

- El tiempo necesario para obtener respuesta tumoral (a veces más prolongado respecto a la quimioterapia o terapias blanco dirigidas).
- Necesidad de obtener biomarcadores que permitan definir qué marcadores se beneficiarán.
- Alto costo de estos fármacos y la carga económica para la salud pública.
- Necesidad de redefinir la evaluación de la respuesta por imágenes, ya que se ha visto que muchos pacientes presentan pseudoprogresión tumoral producto del aumento del número de células inmunes y de la inflamación propia de la respuesta inmunológica.

Finalmente a pesar de ser tratamientos muy seguros, el sistema inmunológico también puede atacar células sanas y dar un tipo de toxicidad autoinmune.

Tipos de Inmunoterapia

Las inmunoterapias contra los cánceres existentes incluyen en varios enfoques que van desde estimular mecanismos efectores para contrarrestar los mecanismos inhibidores y supresores. TABLA 1.[30]

Tabla 1. Tipos de Inmunoterapia

ESTRATEGIA	MECANISMO BÁSICO Y VENTAJAS	DESVENTAJAS
CITOCINAS IL-2 IFN-α	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula el sistema inmune del huésped. • Estimula el sistema inmune del huésped. • Respuesta duradera (de un pequeño subconjunto de pacientes con melanoma) 	<ul style="list-style-type: none"> • Baja respuesta. • Riesgo significativo de inflamación térica grave. • Baja respuesta. • Toxicidad en altas dosis.
TERAPIA BASADA EN CÉLULAS VACUNAS	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula el sistema inmune del huésped. • Toxicidad mínima. • Administración en clínica ambulatoria. 	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de antígenos universales y los protocolos de inmunización ideales conducen a una baja eficacia y respuesta.

Tabla 1. Tipos de Inmunoterapia CONTINUACIÓN

ESTRATEGIA	MECANISMO BÁSICO Y VENTAJAS	DESVENTAJAS
TERAPIA CELULAR ADOPTIVA	<ul style="list-style-type: none"> • Omite la tarea de romper la tolerancia a los antígenos tumorales. • Produce alta avidéz en células T efectoras. • El régimen de acondicionamiento antes de la infusión de TIL mejora la eficacia. • Generación de células T genéticas amplia TIL a tumores malignos que no sea melanoma. 	<ul style="list-style-type: none"> • Restringido al melanoma. • Efectos adversos graves y falta de respuestas duraderas en muchos pacientes. • Necesita tiempo para desarrollar las poblaciones celulares deseadas. Alto costo.
BLOQUEO INMUNE DE CONTROL Anti-CTLA-4 anticuerpos monoclonales Anticuerpos anti-PD1 y anti-PD-L1	<ul style="list-style-type: none"> • desencadena respuestas de células anti cáncer preexistente y posiblemente nuevo. • Exhibe potentes propiedades antitumorales. • Prolongación de la supervivencia general. 	<ul style="list-style-type: none"> • Solo una fracción relativamente pequeña de pacientes obtiene beneficio clínico. • Se han observado eventos adversos relacionados con el sistema inmune.
Inmunoterapia combinada (bloqueo del punto de control inmune como columna vertebral)	<ul style="list-style-type: none"> • Respuestas clínicas suficientes que a menudo son duraderas. • Respuestas terapéuticas en pacientes dentro de una amplia gama de cánceres humanos. • Reducción de la toxicidad en comparación con los anticuerpos anti-CTLA-4. • Mejora de respuestas antitumorales/inmunidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Solo una fracción relativamente pequeña de pacientes obtiene beneficio clínico. • Puede conducir a aumentos en la magnitud, la frecuencia y la aparición de los efectos secundarios.

Tomada y modificada de bibliografía 30.

Genes Asociados a Cáncer

El cáncer es una enfermedad genética, consecuencia de mutaciones somáticas en una o varias células que se expanden clonalmente de manera desregulada. [29] Las mutaciones somáticas son de diversos tipos: sustituciones, inserciones o deleciones de bases, por definición son encontradas en genes específicos, los cuales son clave para entender las raíces del cáncer. [30] Las mutaciones somáticas ocurren más o menos por azar probablemente en todas las células del organismo y se distribuyen a lo largo de todo el genoma, la mayoría de estas mutaciones que se acumulan

constantemente en nuestras células, es inofensivo. Sin embargo, ocasionalmente una mutación afecta genes claves llamados "genes de cáncer" o elemento regulador y conduce a una consecuencia fenotípica. Una fracción de estas mutaciones puede conferir una ventaja selectiva a la célula lo que conduce a un crecimiento o supervivencia preferencial de un clon. Son las mutaciones "conductoras" (drivers) que confieren a la célula la ventaja para crecer más que sus células vecinas, por el contrario las mutaciones "pasajeras" (passengers) no confieren ventaja selectiva, este término utilizado para las variantes que no tienen consecuencias fenotípicas. [31]



MICROSCOPIOS

BM-700



BM-190



BM-117



Facebook: norces
info@norces.com
www.norces.com

El 90-95% de los individuos que desarrolla un cáncer lo hace de forma esporádica, es decir no existe ningún factor hereditario que aumente la probabilidad de padecer la enfermedad. En estos casos la enfermedad suele aparecer a una edad avanzada y generalmente como consecuencia de la acumulación gradual de las mutaciones somáticas ocurridas desde el estado de embrión hasta la edad adulta de un individuo. Existe en cambio un pequeño porcentaje de pacientes entre un 5 y 10% en el que la aparición de cáncer guarda una estrecha relación con la presencia de factores genéticos de susceptibilidad que porta el individuo desde su nacimiento (germinalmente) se habla entonces de cáncer hereditario en el que el individuo tiene una probabilidad mucho mayor que la población general a desarrollar cáncer y generalmente este cáncer aparece a edades tempranas.[32],[33]

Las alteraciones genéticas en la carcinogénesis acontecen por acumulación de mutaciones en genes específicos, los cuales son clave molecular para entender las raíces del cáncer. En células normales estos genes se denominan protooncogenes, los cuales dirigen la producción y diferenciación celular. Cuando se encuentran mutados se denominan oncogenes, los cuales son capaces de orquestar la multiplicación descontrolada de las células.[34][35].

Sin embargo, estos no son los únicos genes que explican el desarrollo tumoral. Los genes supresores de tumores, que en el organismo sano controlan la proliferación celular, por lo tanto son reguladores negativos de crecimiento y cuando no están presentes en la célula o se encuentran inactivados a causa de mutaciones las células dejan de crecer normalmente adquiriendo propiedades proliferativas anormales, características de las células tumorales.[36] Se estima que en una célula normal ocurren diariamente cerca de 20,000 eventos que dañan el ADN y cerca de 10,000 errores de replicación para lo cual las células poseen mecanismos complejos para la reparación de alteraciones o daño en el ADN en los que están involucrados los genes de reparación de ADN.[37],[38]

Cuando ocurren mutaciones en estos genes, la disfunción de las proteínas que codifican hace a las células más sensibles a genes que dañan el ADN y a la adquisición y acumulación de nuevas mutaciones que favorecen la carcinogénesis. [39]

Durante muchos años se han realizado considerables esfuerzos para la identificación de genes específicos, o marcadores involucrados en el desarrollo de cáncer. En 2010 en un censo se genes de cáncer se enumeran 291 genes, para los cuales existe suficiente evidencia biológica de que son causales de cáncer esporádico o cáncer familiar cuando mutan.[40] Esta cifra fue actualizada recientemente a 384 genes humanos que representan cerca del 2% de los genes del genoma humano. Dichos genes pueden

ser alterados por varios tipos de alteraciones genéticas, incluyendo mutaciones puntuales, eliminaciones y reconstrucciones.[41]

Para facilitar la identificación de los genes del cáncer Thomas Santarius et al han desarrollado un sistema de clasificación de los genes del cáncer en cuatro clases (I-IV) a partir de los siguientes criterios:

- Que exista una correlación clínica, es decir, que la expresión del gen mutado se asocie con el resultado clínico.
- Que se tenga el conocimiento de los genes que participan en sus vías de control y que estos sean afectados por la acción del gen del cáncer.
- Que se tenga la evidencia biológica, es decir que experimentos in vivo o in vitro demuestren el efecto biológico del gen mutado al ser bloqueado mediante diferentes mecanismos, como el uso de siRNAs, fármacos específicos u otros.
- Que se cuente con estudios en animales, es decir, que existan experimentos en modelos animales en

los que se controle el efecto de la sobreexpresión de los genes mutados.

Con base en estos criterios se han definido aproximadamente 200 genes dentro de la clase IV, que corresponden esencialmente a resultados de estudios genómicos; 62 genes dentro de la clase III; 12 genes en la clase II, y seis genes en la clase I. Los análisis genómicos, como los microarreglos de expresión génica, el análisis en serie de la expresión génica (SAGE) y los microarreglos de CGH han ampliado el número de genes potenciales del cáncer; por ejemplo, Nikolosky et al. Identificaron 1747 genes amplificados, organizados dentro de 30 amplicones en muestras de cáncer de mama.

De esta lista se buscaron los genes que han sido reportados por sufrir alteraciones por otros mecanismos (mutaciones puntuales, translocaciones, etcétera) en el mismo tipo de cáncer. Este estudio identificó nueve genes pertenecientes a la clase III con los criterios antes mencionados. Dados estos resultados, es de esperar que en los próximos años aumente el número de genes del cáncer.[42] tabla 2



INNO-LiPA™ HLA Clase I y II



Ensayos para la tipificación de HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DRB, HLA-DQB1 y HLA-DQA1

INNO-LiPA™ HLA es un inmunoensayo en tira para la detección molecular y tipificación del Antígeno Leucocitario Humano (HLA)

Fujirebio ha desarrollado una línea completa de productos HLA clase I y clase II, que permiten la tipificación en el nivel requerido para la resolución de trasplantes de órganos sólidos y trasplante de médula ósea. Los productos INNO-LiPA™ para tipificación HLA clase I (A, B, y C) y clase II (DRB, DQB, y DQA) pueden ser usados con el sistema de procesamiento automatizado Auto-LiPA™ y el software de lectura e interpretación LIRAS™ para resultados precisos. Las actualizaciones regulares del software incorporan datos recién descritos. Los productos INNO-LiPA™ HLA son actualizados regularmente para garantizar constantemente el mejor resultado posible.

- Rango completo Clase I y II
- Óptimo para el tamizaje inicial
- Software intuitivo de interpretación
- Protocolo único de automatización para todos los ensayos
- Sin pérdida de reactivos
- No requiere dilución

Posibilidad de procesar además el panel con Auto-LiPA™ y TDMED.

Posibilidades de la prueba:



También, está de serie el modo de lectura por computadora.



DIAGNOS MED S.R.L. 




ACIDOS BILIARES

Su concentración es un indicador altamente sensible de la función hepática, reflejando tanto la función de síntesis hepática, como la secreción y la re-absorción. Por esta razón la determinación de ABT (Ácidos Biliares Totales) ayudará a detectar cambios en la funcionalidad hepática antes de la aparición de signos de enfermedad más avanzados

Datos del kit:
Metodología: Enzimático
Determinaciones: 400 por kit
Precisión: Intra-Assay Precision < 4 CV%;
 Inter-Assay Precision <3 CV%
Tipo de muestra: Suero
 Calibradores y Controles incluidos

5. NUCLEOTIDASA

Si los niveles en sangre no son normales pueden estar indicando: Colestasis, Destrucción de células hepáticas, hepatitis, entre otras.

Datos del kit:
Metodología: Colorimétrico
Determinaciones: 250 por kit
Precisión: Intra-Assay Precision < 2 CV%;
 Inter-Assay Precision < 4 CV%
Tipo de muestra: Suero y Plasma
 Calibradores y Controles incluidos
 De esta empresa también contamos con ADA (Adenosina Desaminasa)

Para ampliar información comunicarse al:
 (011)4552-2929 Líneas rotativas
 info@diagnosmed.com
 promocion2@diagnosmed.com
 www.diagnosmed.com

Tabla 2. Genes asociados a Cáncer

Tipos de Cáncer	Genes de Cáncer
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	TRIB1
VEJIGA	YWHAQ, E2F3, YWHAZ, ERBB2, AURKA
MAMA	SHC1, CKS1B, RUVBL1, CBRF4, LSM1, FGFR1, BAG4, MTDH, MYC, EMSY, PAK1, CDK4, MDM2, PLA2G10, STARD3, GRB7, RPS6KB1, PPM1D, CCNE1, YWHAB, ZNF217, AURKA, PTK6, CCND1, NCOA3 ERBB2
COLORRECTAL	MYC, EGFR
LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B	REL
ENDOMETRIAL	ERBB2
GASTRICO	RAB23, MET, MYC, ERBB2, CDK6
GLIOMA	MDM4, EGFR, CDK4, MDM2, AKT3, CCND2, CDK6, MET
CABEZA Y CUELLO	DCUN1D1
CARCINOMA HEPATO CELULAR	CHD1L
LIFOMA DE HODKING	REL
CARCINOMA ESCAMOSO LARINGEO	FADD
HÍGADO	YAP1, BIRC2
PULMON	MYCN, EGFR, MET, WHSC1L1, YWHAZ, MYC, CCND1, MDM2, BCL2L2, PAX9, NKG2-1, KIAA0174, DCUN1D1, EEF1A2, MYCL1, SKP2, NKG2-B
MELANOMA MALIGNO	MITF, CCND1, CDK4
MEDULOBLASTOMA	MYC
NEUROBLASTOMA	MDM2, MYCN
ESOFÁGICO	PRKC1, ZNF639, SKP2, EGFR, SHH, DYRK2, ERBB2, CCNE1, AURKA
CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS ORAL	CCND1
OSTEOSARCOMA	COPS3
OVARIO	E1F5A2, EVI1, EMSY, ERBB2, RPS6KB1, AKT2, RAB25, PIK3CA
PANCREAS	ARPC1A, SMURF1, MED29
PANCREATOBILIAR	GATA6
PRÓSTATA	MYC, AR
RETINOBLASTOMA	E2F3, MDM4
RABDOMIOSARCOMA	MYCN, FGFR1, GPC5
SARCOMA	JUN, MAP3K5, YEATS4, CDK4, DYRK2, MDM2
SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS	SKP2
TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES TESTICULARES	KIT, KRAS
TUMOR DE WILM	CACNA1E

Tomada y modificada de Los genes del cáncer Raúl Peralta-Rodríguez




CALBIOTECH 25(OH) VITAMINA D ELISA

Ensayo **sensible, robusto y amigable** a sistemas automatizados y manuales.

No requiere preparación externa de la muestra ni utiliza solventes orgánicos.



VENTAJAS DEL ENSAYO

- Amplio Rango Dinámico: 0,25ng/mL a 150ng/mL.
- Linealidad: 90% - 11%.
- Reactividad cruzada del 100% respecto a D2 y D3.



LABORATORIOS BACON S.A.I.C.

TEL. +54 11 4709 0171
 FAX. +54 11 4709 2636

WWW.BACON.COM.AR
 VENTAS@BACON.COM.AR

Las aberraciones genéticas se generan en la mayoría de los cánceres como producto de su evolución neoplásica. Las mutaciones somáticas pueden dar lugar a neoantígenos que son capaces de provocar respuestas potentes de células T impulsadas por inmunoterapias actuales. Sin embargo, las mutaciones también pueden inducir resistencia a inmunoterapias. Por ejemplo, se han notificado mutaciones de pérdida de función en B2-microglobulina (B2M) y Janus quinasas (JAK1 y JAK2) en pacientes que no responden a inmunoterapias. Sin embargo, la identidad de los genes funcionalmente esenciales en las células cancerosas que facilitan la selección inmune mediante inmunoterapias sigue siendo desconocida. Para catalogar sistemáticamente genes en tumores cuya pérdida puede permitir el escape inmune de la citólisis mediada por células T, investigaciones recientes han apostado por utilizar un cribado genómico de mutagénesis CRISPR-Cas9 en células de melanoma humano. Los ensayos CRISPR-Cas9 permiten editar el ADN de manera fácil, rápida y barata y es utilizada para identificar genes que son críticos para la proliferación, resistencia a fármacos y metástasis de células cancerosas. Recientes ensayos de Shashank J. et utilizando un ensayo CRISPR de dos tipos de células para descubrir genes nuevos y bien establecidos en células cancerosas que regulan la función efectora de células T, reporta hallazgos con implicaciones clínicas directas, ya que son datos que pueden servir como un modelo funcional para estudiar la aparición de resistencia tumoral a las terapias contra el cáncer basadas en células T. Comúnmente se genera la pregunta de por qué la mayoría de los pacientes no experimenta regresiones completas de sus cánceres? Shashank J. et proporciona una lista completa de los genes que pueden contribuir a la resistencia de los tumores humanos a la inmunoterapia y también ha identificado mutaciones de pérdida de función compartidas con las observadas en pacientes que no responden a la inmunoterapia, una evaluación cuidadosa y validación de las mutaciones en estos genes de forma personalizada en pacientes inmunoterapéuticos puede permitir la identificación de nuevos mecanismos de escape inmunológico y acelerar el desarrollo de nuevos fármacos que eluden estos mecanismos de escape.[24]

Conclusión

Uno de los factores limitantes en los tratamientos utilizados para la cura del cáncer es la toxicidad o daño que se le hace a los tejidos normales. Las altas dosis de radiaciones y agentes quimioterapéuticos necesarias para matar células tumorales resistentes podría conducir a la muerte del paciente como resultado de la toxicidad sobre los tejidos normales. El éxito consiste en encontrar la forma de

eliminar selectivamente las células tumorales sin afectar al tejido normal. Para esto es muy importante conocer las diferencias moleculares y celulares entre células normales y células tumorales con vista a definir blancos específicos dentro de estas últimas. La inmunoterapia está comenzando a dar resultados significativos recientemente pero todavía queda mucho camino por recorrer, cada vez hay más evidencias experimentales que sugieren que la eficacia de los tratamientos anti-neoplásicos convencionales recaen en gran parte en la activación colateral del sistema inmunológico. La modificación genética de las células presentadoras de antígeno para activarlas constitutivamente podría mejorar su eficacia inmunoestimuladora.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. - Neves H, Fai KH. Recent advances in the field of anti-cancer immunotherapy. *BBA Clinical*. 2015; 3: 280-288.
2. - Soliman H. Immunotherapy Strategies in the Treatment of Breast Cancer. *Cancer Control*. 2013; 20(1): 17-21.
3. - Siegel LR, Miller DK, Jemal A. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67(1): 7-30.
4. - Sánchez NC. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *REV. MED. CLIN. CONDES*. 2013; 24(4): 553-562.
5. - Ríos RP, Rivera Gonzáles A, Sánchez CF, Murguía MP. Tendencia de la mortalidad por Ca en México: 1990-2012. *Evid Med Invest Salud*. 2015; 8(1): 5-15.
6. - Sarmiento RL. Antígenos asociados a tumor y su potencial uso en el tratamiento de cáncer. *Salud Uninorte*. Barranquilla. 2015. 31(1):118-137.
7. - Dunn J, Rao S. Epigenetics and immunotherapy: The current state of play. *Mol Immunol*. 2017; 87:227-239.
8. - Raval RR, Sharabi BA, Walker JA, Drake GC, Sharma P. Tumor immunology and cancer immunotherapy: summary of the 2013 SITC primer. *J Immunother Cancer*. 2014; 2: 14.
9. - Lage A. La inmunoterapia y la complejidad: vencer las barreras para controlar el cáncer avanzado. *MEDICC Review, Selecciones* 2014.
10. - Gato T, Liechtenstein I, Blanco-Luquín MI, Zudaire G, Kochan D. Inmunoterapia genética con células dendríticas para el tratamiento del cáncer. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2015; 38(2): 279-287.
11. - Malvicini M, Puchulo G, Matar P, Mazzolini G. Inmunoterapia del cáncer. Importancia de controlar la inmunosupresión. *MEDICINA*. 2010; 70(6): 555-570.
12. - Sharma P, Shen Y, Wen S, Yamada S, Jungbluth A, Grnjatic S, Bajorin D, Reuter V, et al. CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma. *PNAS*. 2007; 104(10):3967-3972
13. - Salama P, Phillips M, Grieu F, Morris M, Zeps N, Joseph D, Platell C, Lacopetta B. Tumor-Infiltrating FOXP3 T Regulatory Cells Show Strong Prognostic Significance in Colorectal Cancer. *American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(2):186-192
14. - Beltrán-Gárate B. Rol de las células T reguladoras en cáncer. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2008; 8(1):55-60.
15. - Siachoque H, Satisteban N, Iglesias-Gamarra A. Linfocitos T reguladores: subpoblaciones, mecanismo de acción e importancia en el control de la autoinmunidad. *Rev Colomb Reumatol*. 2011; 18(3):203-220.
16. - Valverde CA, Perez DM. Las células Treg en la Inmunomodulación e Inflamación asociada al cáncer. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2015; 58(69):5-17.
17. - Guzmán-Flores JM, Portales-Pérez DP. Mecanismos de supresión de las células T reguladoras (Treg). *Gaceta Médica de México*. 2013; 149: 630-638.
18. - Jaramillo FJ, Gómez LM, Anaya JM. Células T reguladoras, infección y autoinmunidad: implicaciones en terapéutica. *Asociación Colombiana de Infectología*.

2006; 10(3):178-185.

19.- Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the Crime: Functions

of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*. 2012; 21(3):309-322

20.- Chatterjee S, Lesniak WG, Gabrielson M, Lisok A, Wharram B, Sysa-Shah P, Azad BB, Pomper MG, Nimmagadda S. A humanized antibody for imaging immune checkpoint ligand PD-L1 expression in tumors. *Oncotarget*. 2016; 7(9):10215-10217

21.- Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*. 2007; 121(1): 1-14

22.- Kapadia CH, Perry JL, Tian S, Luft JC, DeSimone JM. Nanoparticulate immunotherapy for cancer. *J Control Release*. 2015; 219:167-180

23.- Reiman JM, Kmiecik M, Manjili MH, Knutson KL. Tumor Immunoediting and Immunosculting Pathways to Cancer Progression. *Semin Cancer Biol*. 2007; 17(4):275-287

24.- Schäfer C, Ascuí G, Ribeiro CH, Lopez M, Prados-Rosales R, González P. Innate immune cells for immunotherapy of autoimmune and cancer disorders. *INTERNATIONAL REVIEWS OF IMMUNOLOGY*. 2017; 1-23.

25.- Michelle Xu M, Pu Y, Weichselbaum RR, Fu YX. Integrating conventional and antibody-based targeted anticancer treatment into immunotherapy. *Oncogene*. 2017; 36(5):585-592.

26.- Caspi RR. Immunotherapy of autoimmunity and cancer: the penalty for success. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(12):970-976.

27.- Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015; 348(6230):69-74.

28.- Conriot J, Silva JM, Fernandes JG, Silva LC, Gaspar R, Brocchini S, Florindo HF, Barata TS. Cancer Immunotherapy: nanodelivery approaches for immune cell targeting and tracking. *Front Chem*. 2014; 2:105

29.- Rivera S, Zylberman M, Messina O. Inmunoterapia en cáncer. *Autoinmunidad*. 2017 2(3): 54-58.

30.- Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Medicine*. 2016; 14:73.

31.- Stratton MR. Exploring the Genomes of Cancer Cells: Progress and Promise. *Science*. 2011; 331: 1553-1558

32.- Tomasetti C, Vogelstein B, Parmigiani G. Half or more of the somatic mutations in cancers of self-renewing tissues originate prior to tumor initiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(6):1999-2004

33.- Cascón A. Bases genéticas de la susceptibilidad al cáncer. En Bandrés F y Urioste M: "Planteamientos básicos del cáncer hereditario: Principales síndromes". Fundación Tejerina.2011; 15-26

34.- Rodríguez JA, Martínez LN, Cruz N, Combita AL. Terapia génica para el tratamiento del cáncer. *Rev. Colomb Cancerol*. 2014; 18 (1): 27-40.

36.- SUKARI A, Nagasaka M, AL-HADIDI A, LUM LG. Cancer Immunology and Immunotherapy. *ANTICANCER RESEARCH*. 2016; 36(11): 5593-5606

37.- Yiping Yang. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3335-3337.

38.- Jennifer Dunn. Epigenetics and immunotherapy: The current state of play. *Molecular Immunology*. 2017; 87:227-239.

39.- Futreal PA, Coin L, Marshall M, Down T, Hubbard T, Wooster R, Rahman N, Stratton MR. A census of human cancer genes. *Nature Rev. Cancer*. 2004; 177-183.

40.- Santarius T, Shipley J, Brewer D, Stratton MR, Cooper CS. A census of amplified and overexpressed human cancer genes. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(3):177-83.

41.- Peralta-Rodríguez R, Valdivia A, Mendoza M, Rodríguez J, Marrero D, Paniagua L, Romero P, Taniguchi K, Salcedo M. Los genes del cáncer ♦

