

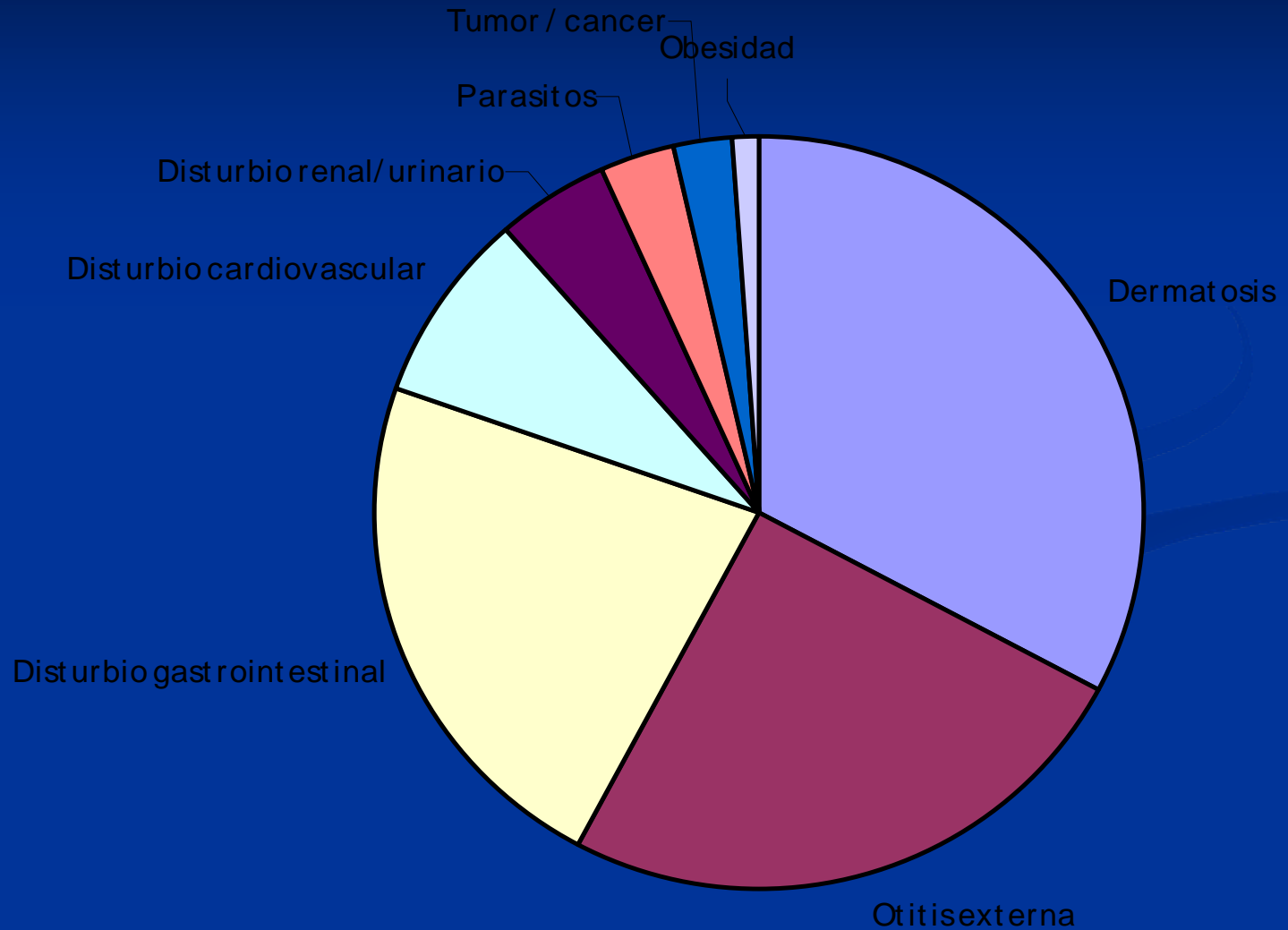
Introducción a la oncología veterinaria

Dr. Guillermo A. Hermo

Laboratorio de Fisiología Reproductiva, FCV-UNLP /
Laboratorio de Oncología Molecular, UNQ

Perú 2009

Incidencia de enfermedades de consulta

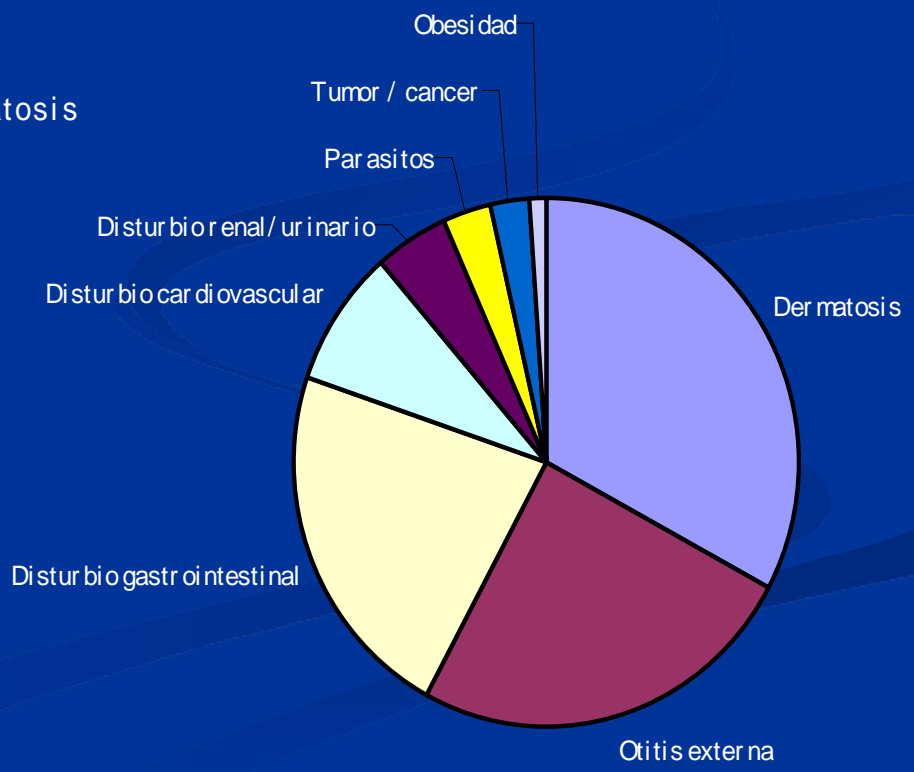


Fuente: Animal Pharm - InfoVets 2005

Tendencia a futuro



Situación actual



¡Escenario para los próximos años!

- Mayor control de enfermedades parasitarias
- Aparición de enfermedades vinculadas a la vejez y el sedentarismo
- Aumento drástico de enfermedades como cáncer, obesidad y disturbios cardiocirculatorios.

Etiopatogenia del cáncer mamario canino

Dr. Guillermo A. Hermo

Laboratorio de Fisiología Reproductiva, FCV-UNLP /
Laboratorio de Oncología Molecular, UNQ

Perú 2009

Hormonas

Ciclo celular

Oncogenes

Genes supresores de tumor

Factores de crecimiento

Cadherinas

Metaloproteinasas

Angiogenesis

Telomerasa

Sistema inmune

Generalidades

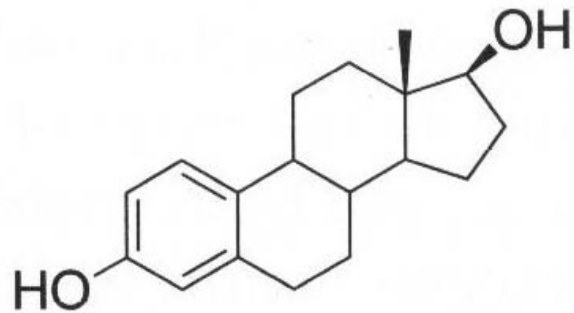
- 4 - 6 pares de mamas.
Son glándulas cutáneas modificadas (tubuloalveolares compuestas)
- Edad promedio: 10 años (*Van Garder, 1997*)
- Riesgo para tumores de mama malignos en machos: menos del 1 %
- Riesgo aumenta con el uso de progestinas (*Frank y col., 1979; Misdorp, 1988; Donnay, et al., 1994; Rutteman, 1990; Selman, 1994*)

Factores de riesgo:

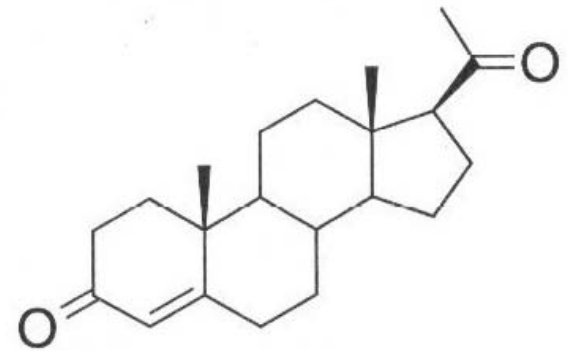
- **Ovariectomía:** Disminuye el riesgo (0,5 % - 8 % - 26 %) (Loar, 1989; Misdorp, 1988)
- **Genéticos - BCRA I y II,** (*Nieto et al., 2003; Tachida et al., 2001*)
- **Pseudopreñez** (*Donnay, et al., 1994; Murrel, 1991; Rutteman, 1990; Selman, 1994*)
- **Dieta:**
Obesidad y dieta rica en grasas (*Kitchell, 1995; Sonnenschein, 1991*)
- **Radiaciones ionizantes**

HORMONAS

Fórmulas de los esteroides sexuales naturales

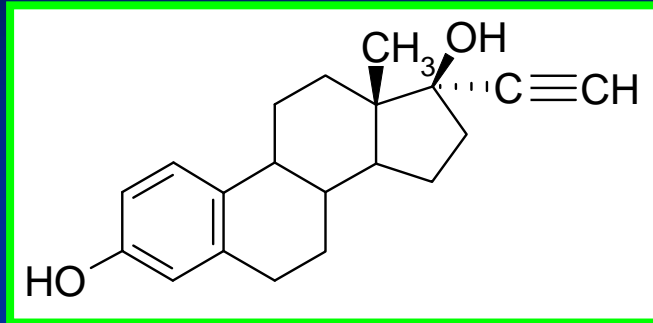


17-β estradiol (**ER**)

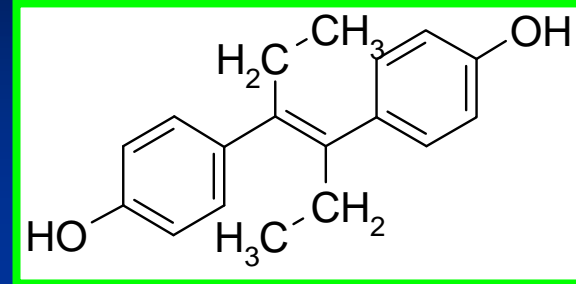


progesterone (**PR**)

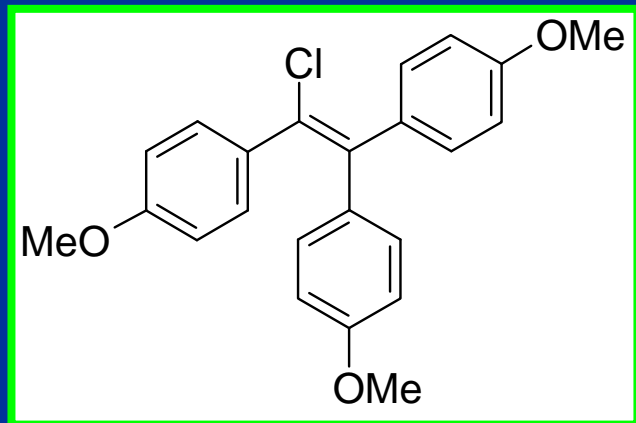
Estrogenos sinteticos



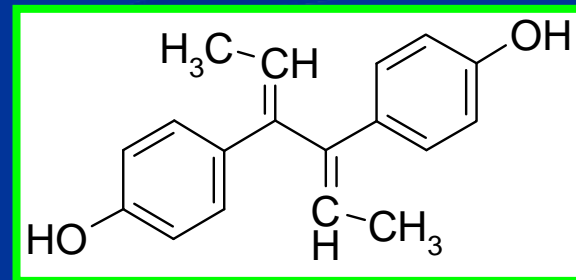
ethinyl-estradiol



diethylstilbestrol



chlorotrianisene



dienestrol

- Estradiol → Crecimiento ductal
- Progesterona → Desarrollo lobulo-
- Acetato de clormadinona (CMA) → alveolar / Hiperplasia mioepitelial
- Acetato de medroxiprogesterona (MPA)
- 19-Nortestosterona * 125 dosis produce TMC en el 40 % de los animales

Acciones fisiológicas de los esteroides sexuales (estrógenos, progestágenos y andrógenos):

- Desarrollo y diferenciación del sistema reproductivo embrionario
- Masculinización o femeneización en el nacimiento
- Control de la reproducción y comportamiento reproductivo
- Desarrollo de los caracteres sexuales secundarios

Receptores de Esteroides

Están organizados en dominios funcionales:

- Sitio de unión a la H (HBD) que presenta un bolsillo hidrofóbico
- Sitio de unión al ADN (DBD) distinto del HBD
- Afinidad aumentada por el núcleo en presencia de H

(Los Receptores de Esteroides son Factores de Transcripción regulados por esteroides)

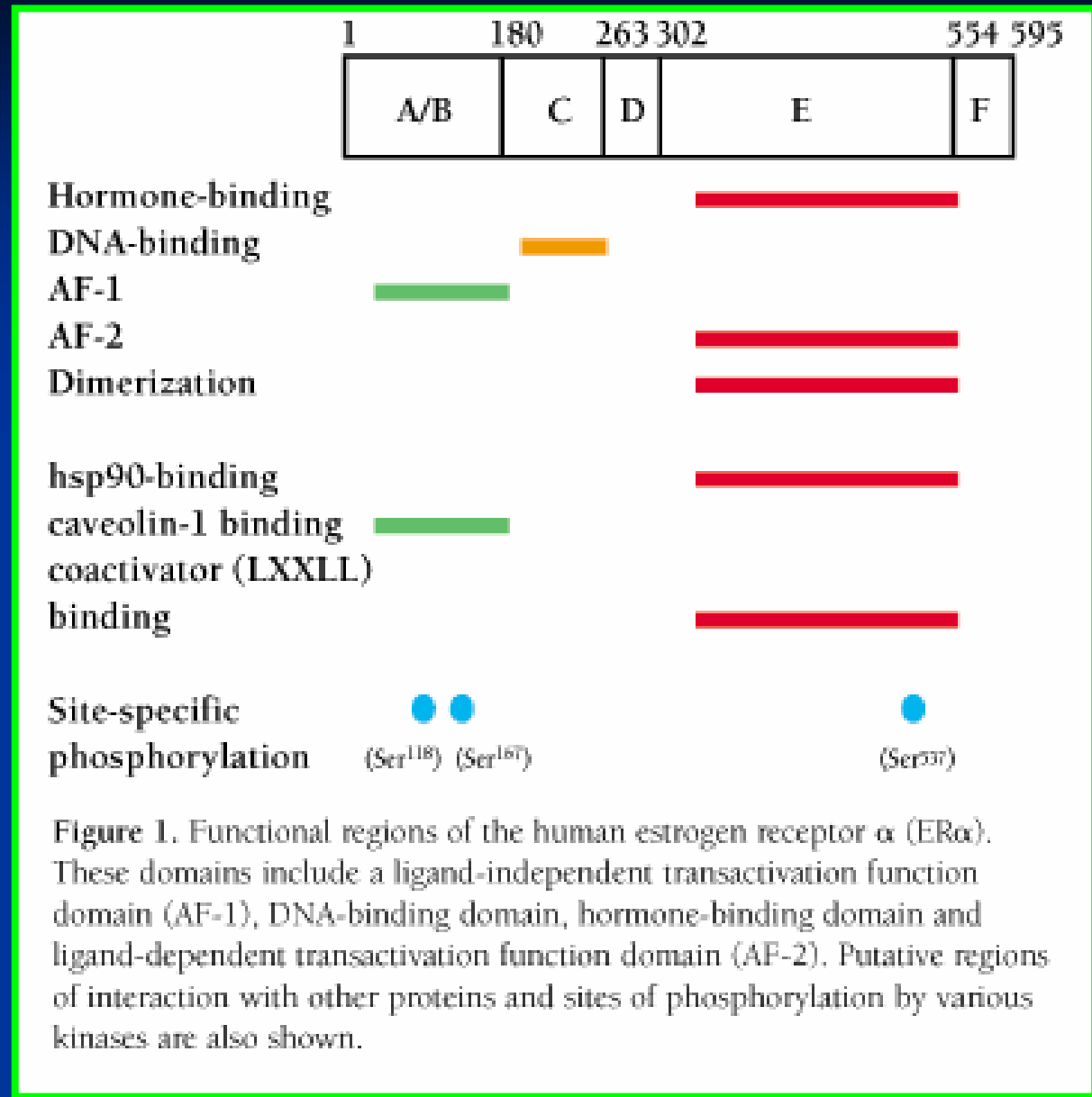
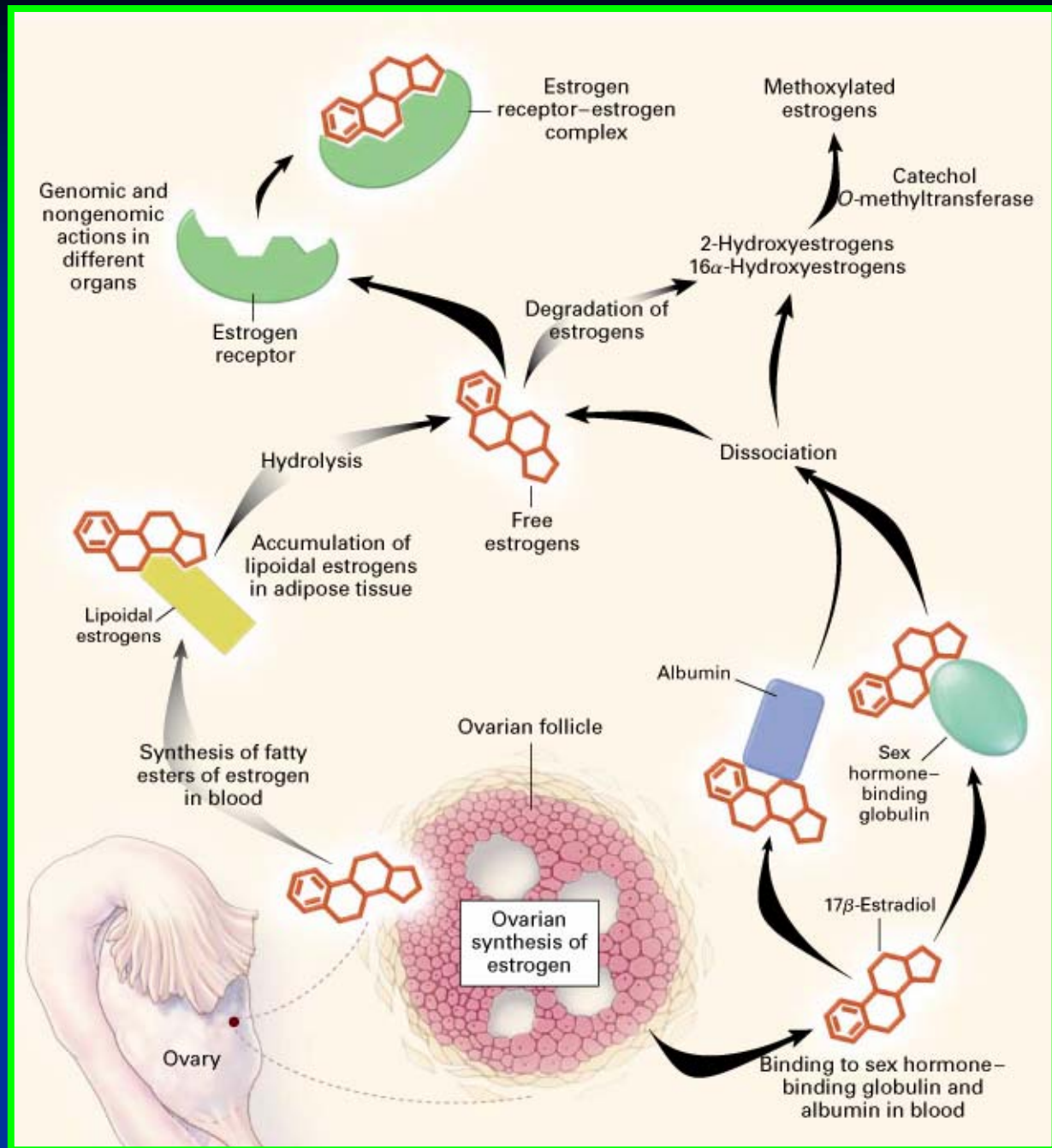


Figure 1. Functional regions of the human estrogen receptor α (ER α). These domains include a ligand-independent transactivation function domain (AF-1), DNA-binding domain, hormone-binding domain and ligand-dependent transactivation function domain (AF-2). Putative regions of interaction with other proteins and sites of phosphorylation by various kinases are also shown.

Tomado de: Ho KJ &
Liao JK. Molecular
Interventions 2 (4):
219-228, 2004.

Mecanismo de acción hormonal



Tomado de:
 Gruber CJ,
 Tschugguel W,
 Schneeberger C,
 Huber JC. *New Engl. J. Medicine*
346:340-352,
 2002.

ER y PR en tumores de mama canino

Aproximadamente el 80% de los tumores mamarios caninos expresan ER, PR o ambos (*Donnay et al., 1995*)

La expresión de ER fue mas alta en tumores de mama de perras enteras, en hembras jóvenes y en perras con ciclo estral regular (*Donnay et al., 1995*)

- La expresión de ER fue significativamente mas alta en tumores mamarios de perras con pseudogestaciones
- La inmunoexpresion de ER decreció significativamente con respecto al tamaño del tumor y presencia de ulceras en piel. Los tumores malignos tenían una expresión mas baja de ER con respecto a los tumores benignos. Bajos niveles de ER en tumores malignos primarios fueron asociados con ocurrencias de metástasis (*Nieto et al., 2000*)

OTRAS HORMONAS

En ciertos tumores de glándula mamaria también se encontraron receptores para glucocorticoides (*Parodi, et al., 1984*) y dihidrotestosterona (*D'Arville and Pierrepont, 1979*)

La prolactina (*Rutteman et al., 1989; Rutteman, 1995; Gobello, et al., 2001*) y hormona del crecimiento (GH) fisiológicamente estimulan el desarrollo y diferenciación de la glándula y también la lactogénesis

P4 → **(+) GH** → **(+) IGF-1** → **(+) Proliferación Celular**
IGF-2

A su vez, R-GH se encuentra ↑ en algunos tipos de tumores mamarios

PSEUDOGESTACION

- Lactación fisiológica & Pseudo gestación
- Hipoxia ligada a la distensión de los acinos
- Radicales libres
- Prolongado contacto de productos de degradación de la misma leche con el epitelio

Castración concomitante a la mastectomía ??

La castración después del 2do estro no reduce el riesgo para la aparición de tumores malignos (*Schneder y col., 1969; Fowler y col., 1974; Brodey y col., 1983; Morris et al., 1998; Yamagami y col., 1996*)

Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma

Sorenmo KU, Shofer FS, Goldschmidt MH

J Vet Intern Med. 2000 May-Jun;14(3):266-70

INTRODUCCION

- El riesgo de aparición de tumores mamarios decrece significativamente con la ovariectomía a temprana edad
- Sin embargo, varios estudios no han encontrado un beneficio con la ovariectomía concurrente a la mastectomía, sugiriendo que la progresión de esos tumores es independiente de la continúa estimulación estrogénica (*Schneder et al., 1969; Yamagami et al., 1996*)

- Quizas esto se deba a que varios factores no fueron evaluados: Tipo histopatológico, receptores hormonales
- Quizás también fueron pocos casos y tampoco se evaluó el tiempo entre mastectomía y castración
- Isoforma del receptor-AC- técnica utilizada - recuperación antigenica - funcionalidad del receptor- grado fosforilación el receptor - *cross-talk* entre receptores y *grow factors*

OBJETIVO

El propósito de este estudio fue evaluar el efecto de la castración y el tiempo transcurrido hasta la aparición del tumor

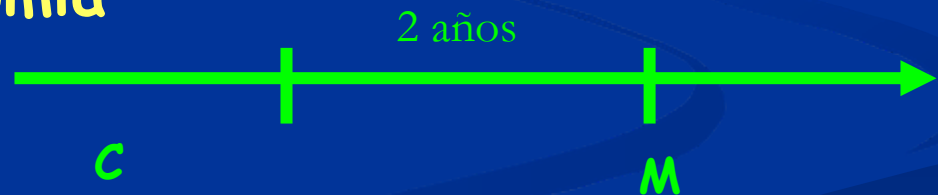
MATERIALES Y METODOS

n: 137 perras con tumores mamarios

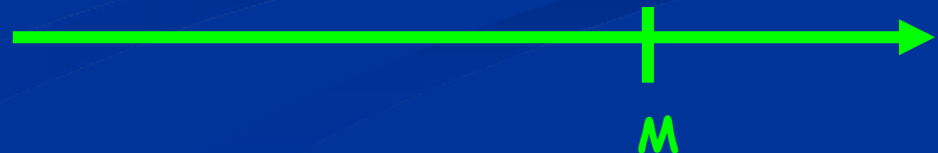
SPAY 1: Castradas antes de los 2 años del momento de la mastectomía, o castradas en forma concomitante con la mastectomía



SPAY 2: Castradas a mas de 2 años antes, del momento de la mastectomía



INTACT: No fueron castradas



RESULTADOS

SPAY 1: 755 días ($p < 0,01$)

SPAY 2: 301 días ($p < 0,03$)

INTACT: 286 días ($p < 0,03$)

Este estudio reveló que la ovariectomía podría ser efectiva al momento de la remoción quirúrgica del tumor mamario y que el tiempo de la ovariectomía es importante en la supervivencia

Que estadios ???

Los tumores del grupo INTACT eran más anapláscos

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La presencia de hormonas será necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer

Estrógenos

→ Efecto directo: Radicales libres

→ Efecto indirecto

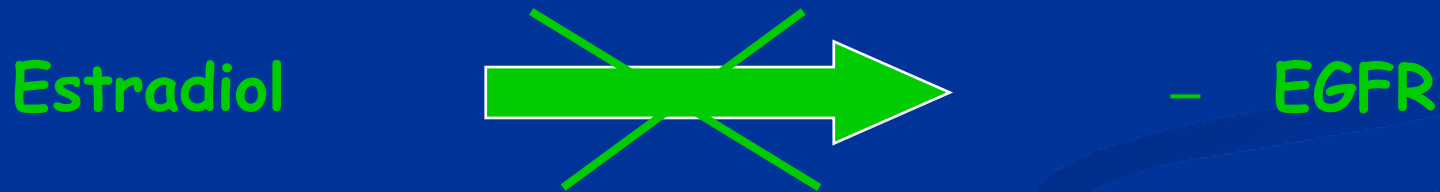
→ Reclutamiento de células en G₀, para entrar en el ciclo de división celular

→ Las células con mutaciones, al entrar en el ciclo celular amplifican esa mutación

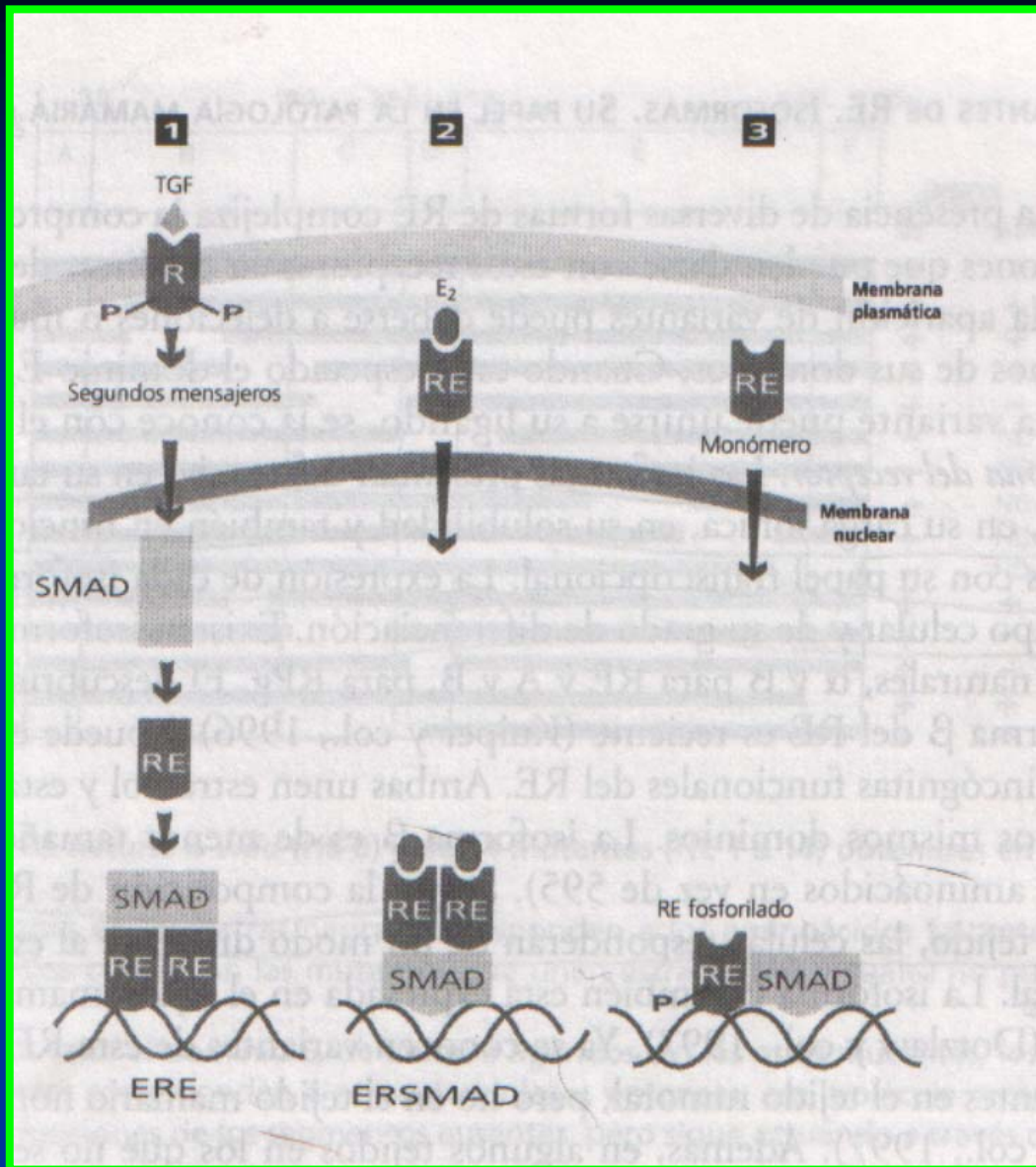
→ La transcripción de varios oncogenes son reguladas por los estrógenos

De acuerdo con esta teoría, las perras enteras al momento de la mastectomía serían las que más se beneficiarían con una terapia hormonal

Por otro lado, OJO !!! con el rol de EGFR (c-erb B2)



Antes de decidir una terapia evaluar la mayor cantidad de factores pronósticos y predictivos posibles



Activación de la transcripción por TGF alfa y otros factores de crecimiento vía RE aun en ausencia de estrógenos.

METALLOPROTEASAS

- Rol fundamental en los mecanismos de degradación durante los procesos de invasión y metástasis

- Forman parte de una familia de más de 10 endopeptidasas que son expresadas en niveles bajos en los tejidos adultos normales

Colagenasa intersticial (MMP-1)

colagenasa de neutrofilos (MMP-8)

2 colagenasas tipo IV (MMP-2, MMP-9)

3 estremolisinas

matricilina

metaloelastasa macrofagica

metaloproteinasa de matriz (MT-MMP)

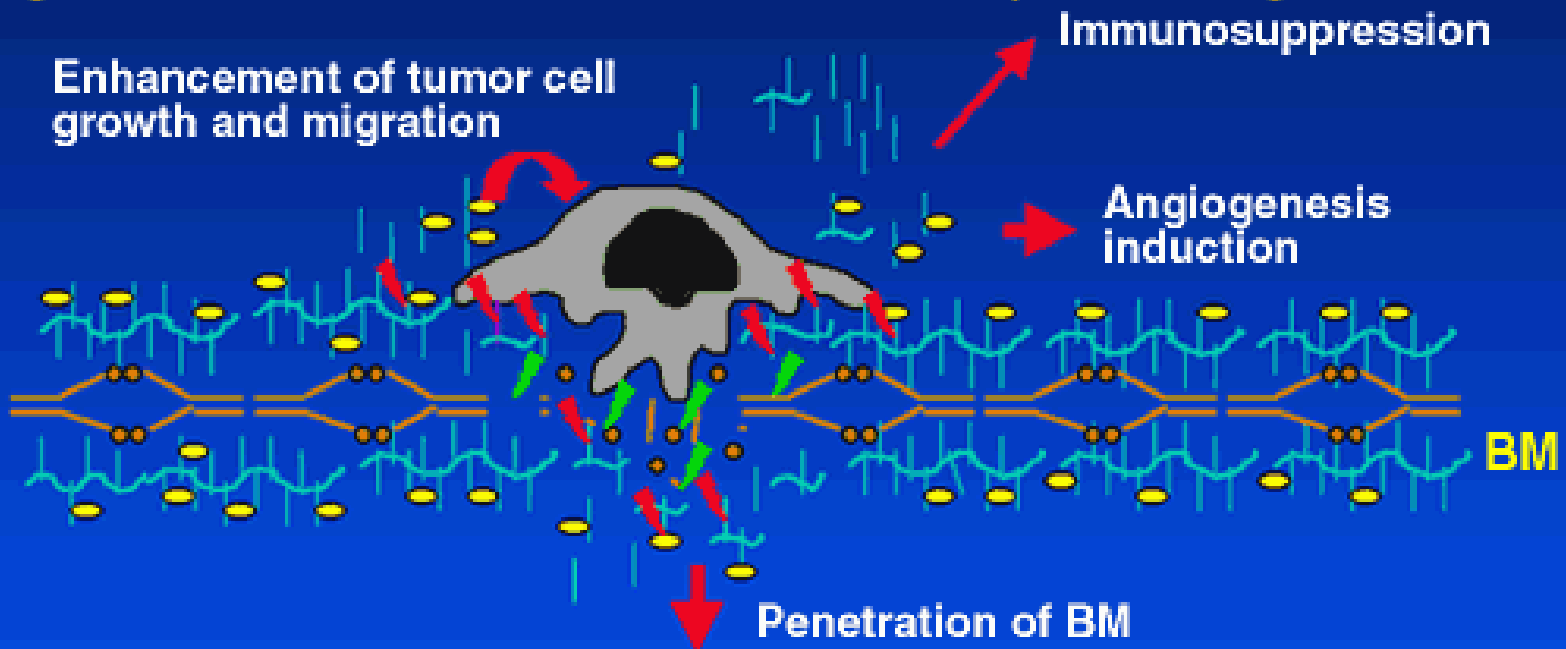
- Los factores de crecimiento que promueven el crecimiento tumoral también inducen la producción de diversas MMPs

- Su expresión se eleva rápidamente en procesos de remodelación tisular normales y patológicos tales como el desarrollo embrionario, la reparación tisular, la inflamación y durante la diseminación tumoral
- Inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs), el TIMPs-1 es el inhibidor mas conocido y ha sido aislado de una amplia variedad de tejidos y fluidos corporales

- Varios trabajos reportan la elevada expresión de dichas enzimas en tumores mamarios caninos y la directa correlación con el grado de malignidad (*Hirayama et al. 2002; Papparella et al., 2002; Yokota et al., 2001*)
- La disminución de los niveles de TIMP-1 no solo iniciaría la oncogénesis, sino también predispondría a la célula a cambios posteriores conducentes a la progresión tumoral (*Gomez and Alonso, 1998; Gomez, 1997*)

Invasión de células tumorales

Degradation of Basement Membrane by Invading Tumor Cell



▶ Heparanase



HSPG

| HS

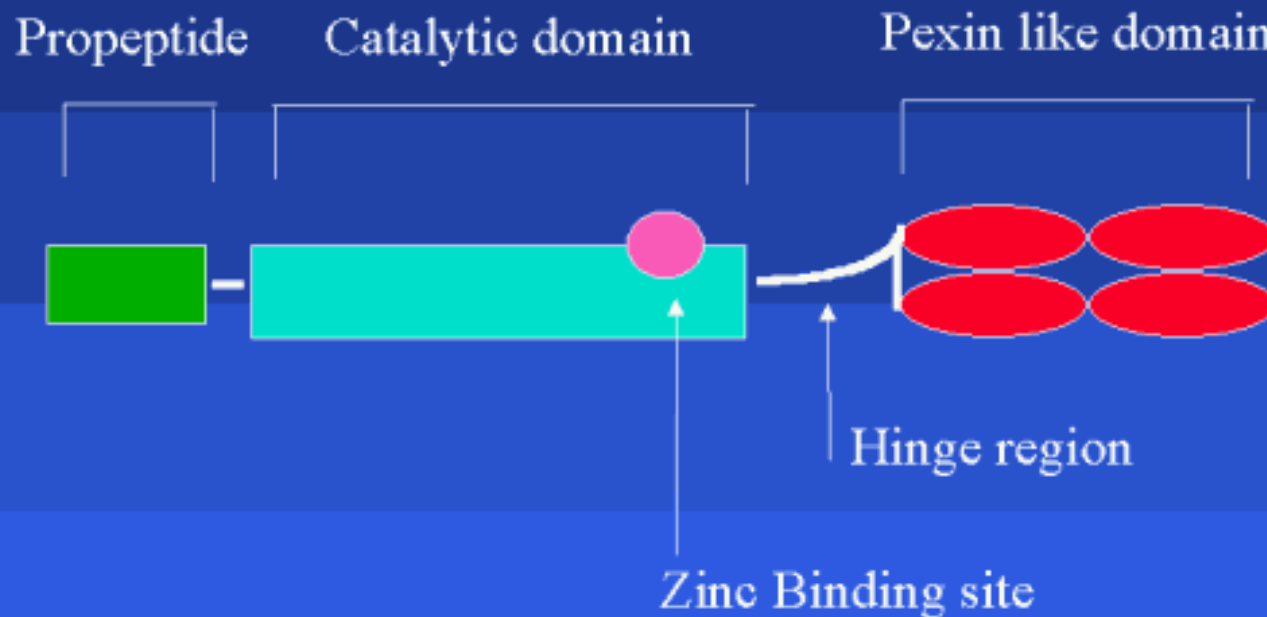
▶ Gelatinases



Type IV collagen

● bFGF

General MMP structure (Collagenases/Stromelysin)



MMPs can be broken down into 3 major groups, the collagenases, the stromelysins and the gelatinases. Each have preferred substrates. All 3 types are synthesised as a relatively inactive propeptide forms, with the propeptide region requiring proteolytic cleavage for full activation of the enzyme. Also common to all MMPs is the Zinc molecule in the catalytic domain. This is essential for activity. A water molecule must bind to the Zinc to cause activation.

Yokota H.; Kumata T.; Taketaba S.; Kobayashi T.; Moue H.; Taniyama H.; Hirayama K.; Kagawa Y.; Itoh N.; Fujita O.; Nakade T.; Yuasa A. 2001. High expression of 92 kDa type IV collagenase (matrix metalloproteinase-9) in canine mammary adenocarcinoma. *Biochim Biophys Acta.* 7;1568(1):7-12.

Papparella S.; Restucci B.; Paciello O.; Maiolino P. 2002. Expression of matrix metalloprotease-2 (MMP-2) and the activator membrane type 1 (MT1-MMP) in canine mammary carcinomas. *J Comp Pathol.* May;126(4): 271-276.

Hirayama K.; Yokota H.; Onai R.; Kobayashi T.; Kumata T.; Kihara K.; Okamoto M.; Sako T.; Nakade T.; Izumisawa Y.; Taniyama H. 2002 Detection of matrix metalloproteinases in canine mammary tumours: analysis by immunohistochemistry and zymography. *J Comp Pathol.* 127(4): 249-256.

Tabla 1 – Asociación entre el diagnóstico morfológico y la expresión de actividad MMP-9 en tejidos mamarios caninos(18).

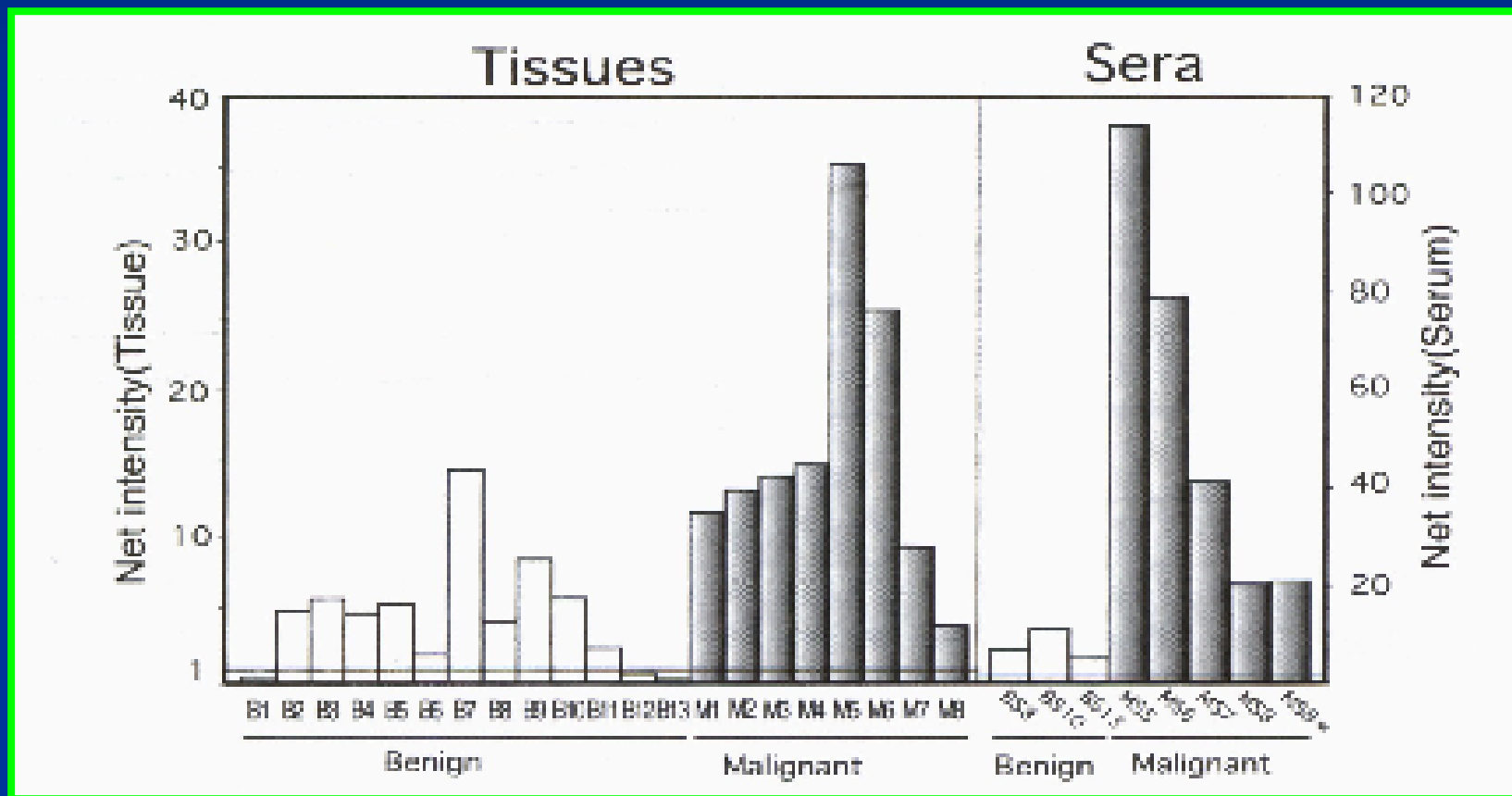
Nº	Nombre	Diagnostico morfológico	Intensidad neta
1		Normal-b	0,55
2		Normal-b	0,76
3		Normal-b	1,58
4		Normal-b	1,45
5		Normal	0,66
6a		Normal	1,12
7	B1	Tumor mixto (benigno)	0,45
8	B2	Hiperplasia y papiloma intraductal	5,02
9	B3	Tumor mixto (benigno)	5,83
10	B4	Tumor mixto (benigno)	4,84
11	B5	Tumor mixto (benigno)	5,54
12	B6	Tumor mamario benigno	2,02
13	B7	Tumor mixto (benigno) y metaplasia-b	14,79
14	B8	Tumor mixto (benigno)	4,28
15	B9	Tumor mixto (benigno)	8,59
16	B10	Tumor mixto (benigno)-b	5,88
17	B11	Tumor mixto (benigno)	2,49
18	B12	Tumor mixto (benigno)	0,71
19	B13	Adenoma papilar intraductal-b	0,43
20	M1	Adenocarcinoma mamario	11,85
21	M2	Tumor mixto (maligno)	13,26
22	M3	Carcinoma bien diferenciado	14,37
23	M4	Adenocarcinoma medular	15,19
24	M5	Adenocarcinoma mamario-b	35,80
25	M6	Adenocarcinoma mamario-b	25,88
26	M7	Adenocarcinoma mamario-b	9,43
27	M8	Adenocarcinoma mamario-b	4,04

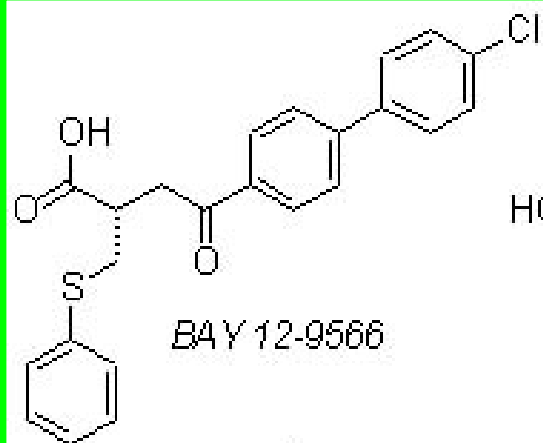
Intensidad neta de las respectivas bandas por enzimografía fueron analizadas por Kodac EDAS y fueron mostradas como intensidad neta.

a: esta muestra fue preparada a partir de tejido mamario normal de un canino que había tenido un adenocarcinoma mamario.

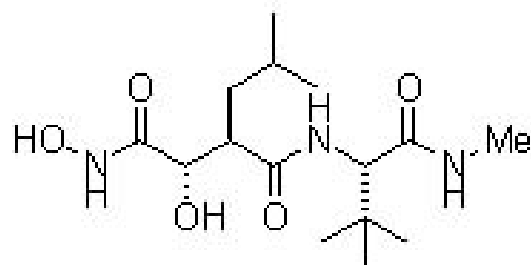
b: muestras de suero que fueron medidas por enzimografía

Intensidad comparada de metaloproteinasas en tejidos y suero de perras con tumores benignos y malignos

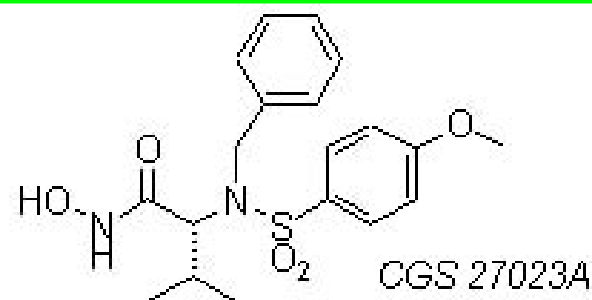




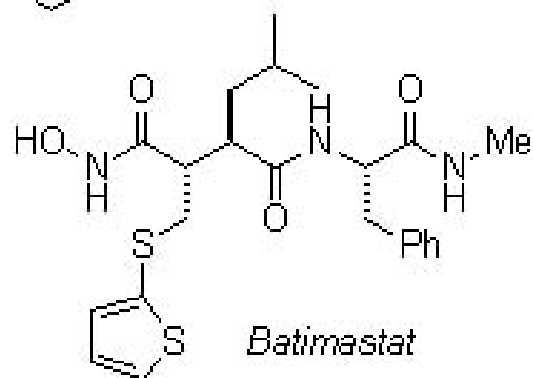
BAY 12-9566



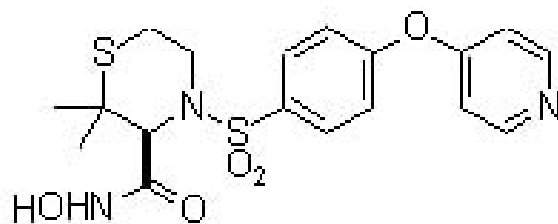
Marimastat



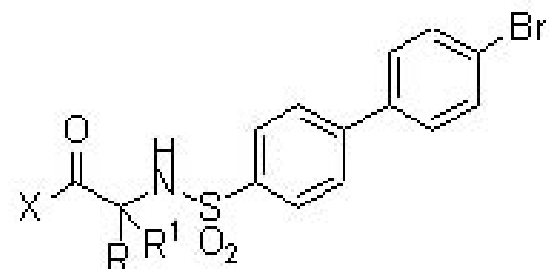
CGS 27023A



Batimastat



Prinomastat



X = NHOH, R = *iso*-Pr, R¹ = H
PD-66793

X = OH, R = R¹ = Me
CP-471,474

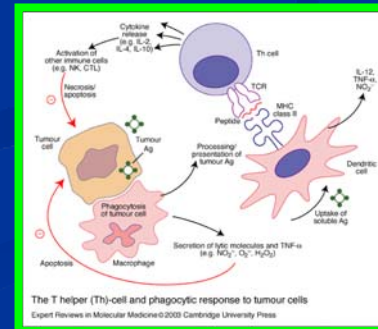
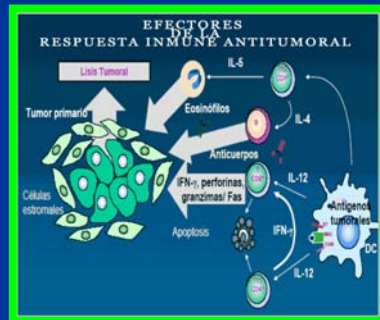
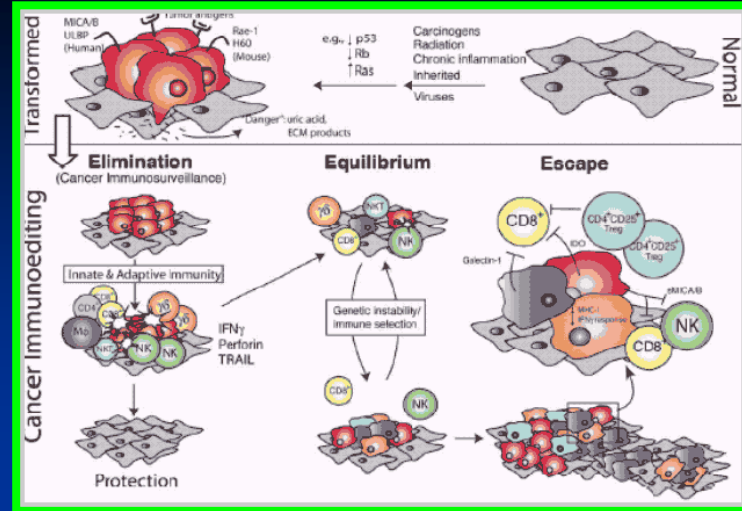
INMUNOLOGÍA Y CÁNCER

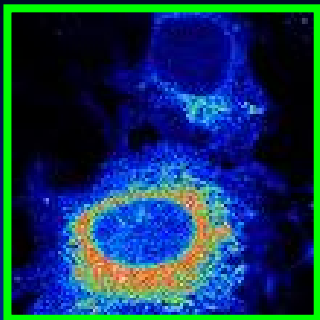
Mecanismos de escape inmunológico

Perdida de inmonogenicidad

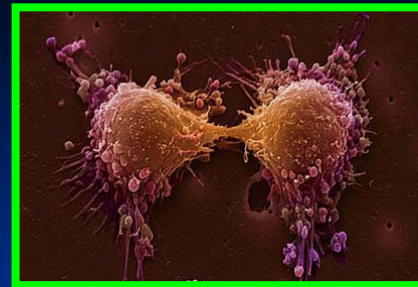
Deficiencia en el procesamiento y la presentación

- Falta total de DLA
- Perdida de haplotipos de DLA
- Perdida del locus DLA
- Perdida alelica de DLA
- Perdida de moléculas co-estimuladoras
- Defectos en la funcionalidad de células dendríticas
- Procesamiento antigénico defectuoso
- Deficiencia en el transportador de pépticos antigénicos
- Alteraciones del sistema del complemento
- Disfunciones de los linfocitos infiltrantes tumorales (TIL)
- Expresión de FasL (CD95) x parte de las células tumorales
- Producción de citoquinas y otros factores inmunosupresores
- Etc.





CONTACTO



www.oncoveterinaria.com.ar

www.oncoveterinaria.com.ar/foro/

ghermo@unq.edu.ar

VETERINARIA DR. HERMO
ONCOLOGÍA VETERINARIA
www.oncoveterinaria.com.ar



MUCHAS GRACIAS !!!

