

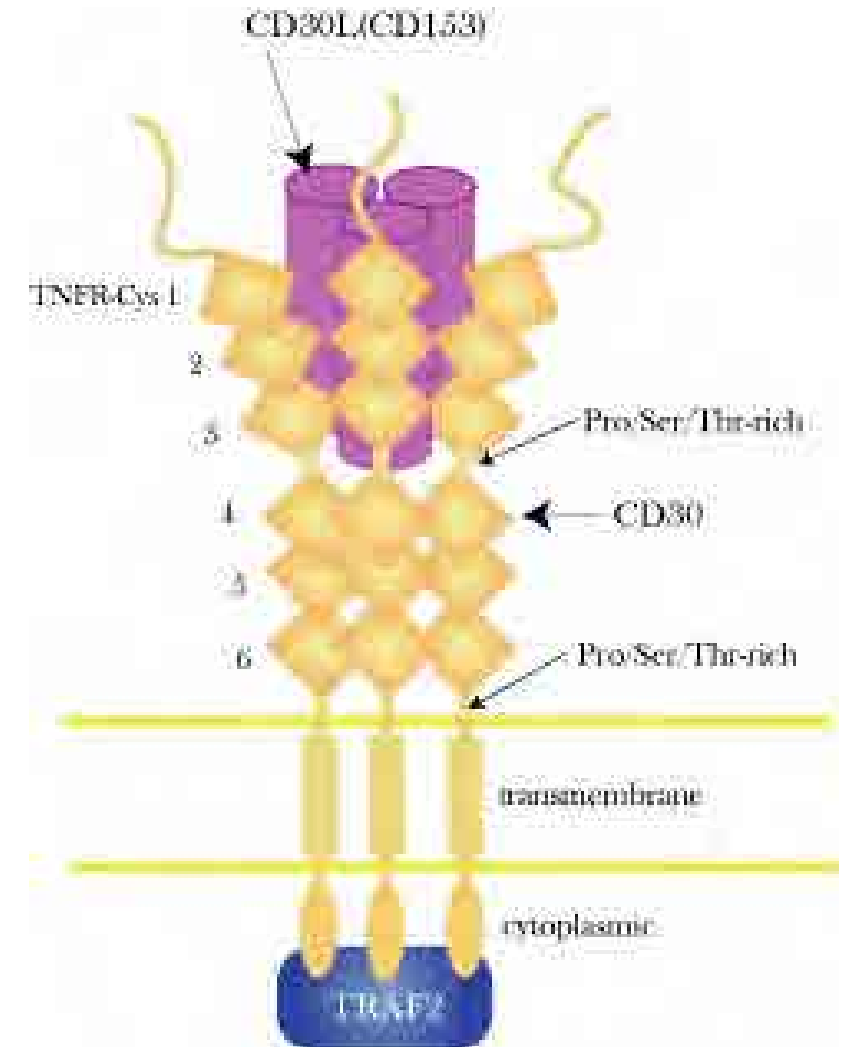
CD30

Dra. Alejandra Zarate Osorno
Hospital Espanol de Mexico
Depto de Patologia

IMPORTANCIA DEL CD30

- **Es un marcador relativamente frecuente en varias neoplasias**
- **Marcador diagnóstico en neoplasias bien definidas**
- **Diana terapéutica**
- **Expresión en situaciones no neoplásicas (diagnóstico diferencial)**

- CD → Complejo de diferenciación (cluster of differentiation)
- **CD30 → glucoproteína transmembrana, miembro 8 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF)**
- Dominio extracelular: seis cadenas ricas en cisteína, plegadas para formar un puerto
- Dominio intracelular: cadenas ricas en treonina/serina, puerto que al fosforilarse activa vías de señalización intracelular



HISTORIA DEL CD30

- Descrito en 1982
- Grupo alemán
- Kiel → Ki-1
- Identificar células de Reed-Sternberg/Hodgkin
- Identificación de otro tipo de linfoma
- 1992 se clona el ADN que codifica CD30 → superfamilia de receptores de TNF

Letters to Nature

Nature 299, 65-67 (2 September 1982) | doi:10.1038/299065a0; Accepted 24

Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells

Ulrich Schwab*, Harald Stein*, Johannes Gerdes*, Hilmar Lemke*, Hartmut Kirchner†, Michael Schaad† & Volker Diehl†

1. *Institute of Biochemistry and Institute of Pathology, Christian Albrecht University, D-2300 Kiel, FRG

2. †Department of Haematology and Oncology, Medical School of Hannover, D-3000 Hannover 61, FRG

The origins of the neoplastic cells in Hodgkin's lymphoma¹, the Hodgkin (H) and Sternberg-Reed (SR) cells, are still obscure, and these cells appear to carry no markers found on any population of normal cells^{2,3}. However the recent establishment of permanent Hodgkin cell lines^{3,4} has led to the search for tumour-

Cell 1992 Feb 7;69(3):421-7

Molecular cloning and expression of a new member of the nerve growth factor receptor family that is characteristic for Hodgkin's disease.

Diehl V†, Lutz U, Himmelfarb M, Ebellink F, Sewil S, Stein H

Author information

Abstract

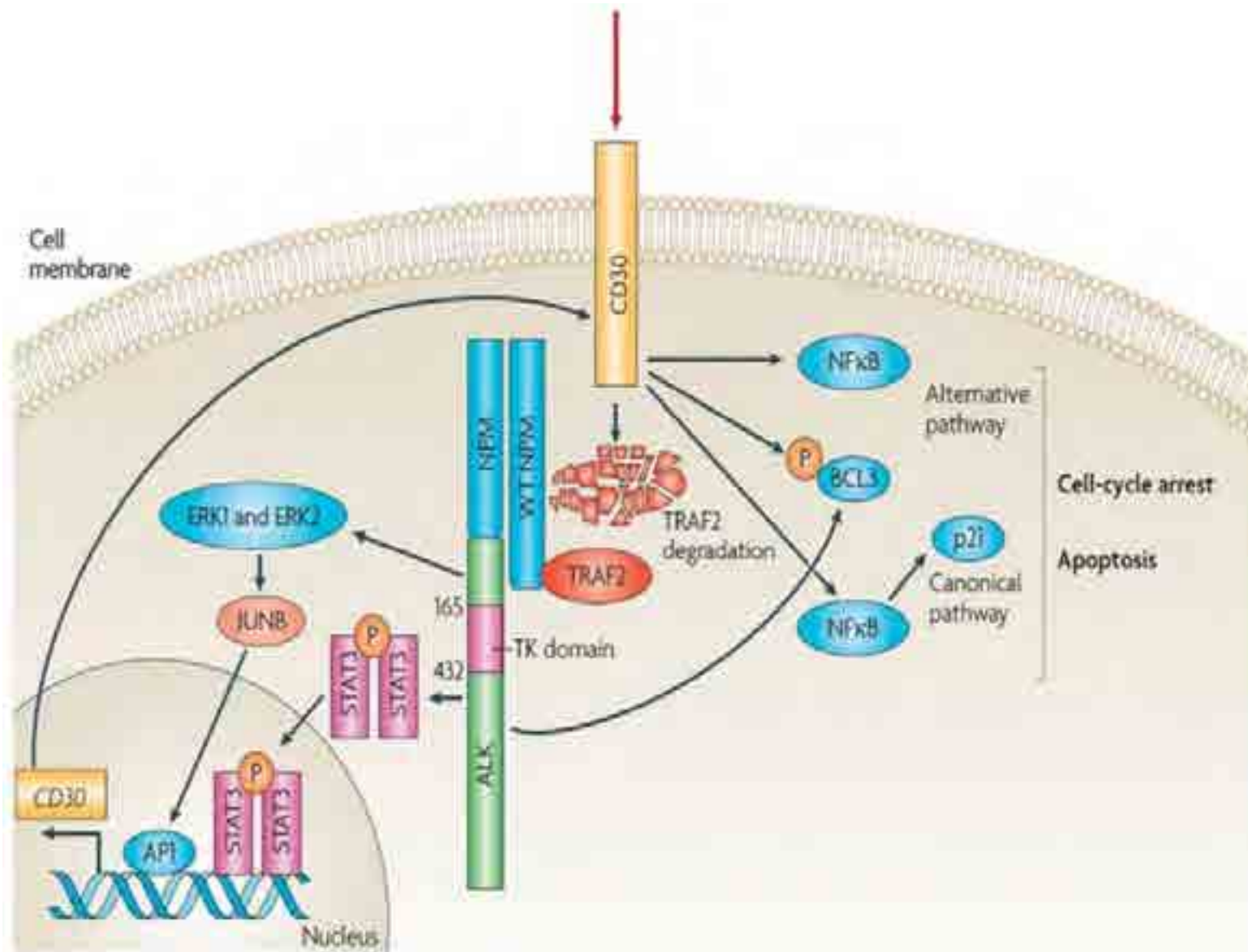
In man, Hodgkin's disease (HD) represents the most frequent lymphoma entity whose pathogenesis is still unknown. In order to contribute to the characterization of the molecular mechanisms of this disease, cDNAs coding for the HD characteristic antigen CD30 were cloned from expression libraries of the human HUT-102 cell line using the monoclonal antibodies Ki-1 and Ber-H2. The open reading frame of the cDNA that can be translated from two mRNA species of 2.6 kb and 3.8 kb, respectively, predicts a 595 amino acid protein with leader, extracellular, single transmembrane, and intracellular domains. When expressed in COS-1 cells, the cDNA presented properties comparable to native CD30 antigen. The CD30 extracellular domain proved to be homologous to members of the nerve growth factor receptor superfamily. Six cysteine-rich motifs could be recognized within the putative ligand-binding domain.

FUNCION DEL CD30

- No existe una sola función
- Activación de CD30 causara un respuesta diferente:
 - Tipo de célula
 - Estado de diferenciación
 - Otros estímulos o citocinas
- General:
 - Proliferación
 - Activación
 - Diferenciación
 - Muerte celular

FUNCION

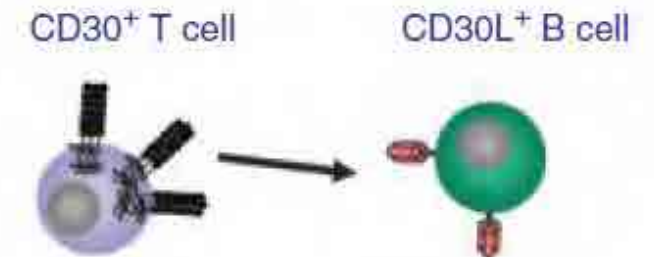
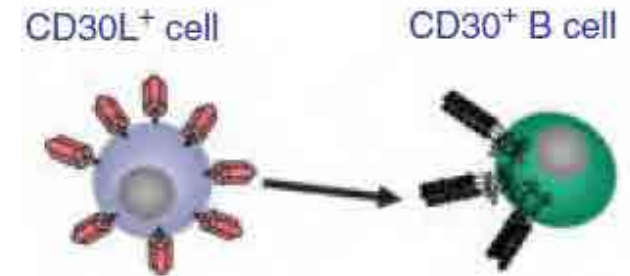
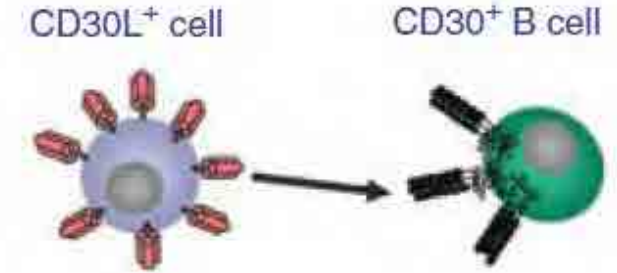
- Ligando CD30 → CD153
- Trimerización y fosforilación del CD30
- Dominio intracelular: cambio conformacional → unión a TRAF2 y TRAF5
- Activación de varias vías de señalización intracelular
- Activación constitutiva del factor nuclear κ B (NF- κ B)
- Proliferación e inhibición de la apoptosis
- CD30 detectado en el suero



EXPRESION

- Células T en respuesta a primer contacto con un antígeno
- Combinación de activación de CD3 (anti-CD3) y CD28 (IL-4)
- Segundo contacto con un antígeno también expresa CD30
- Útil en la formación de la memoria en los linfocitos B y T

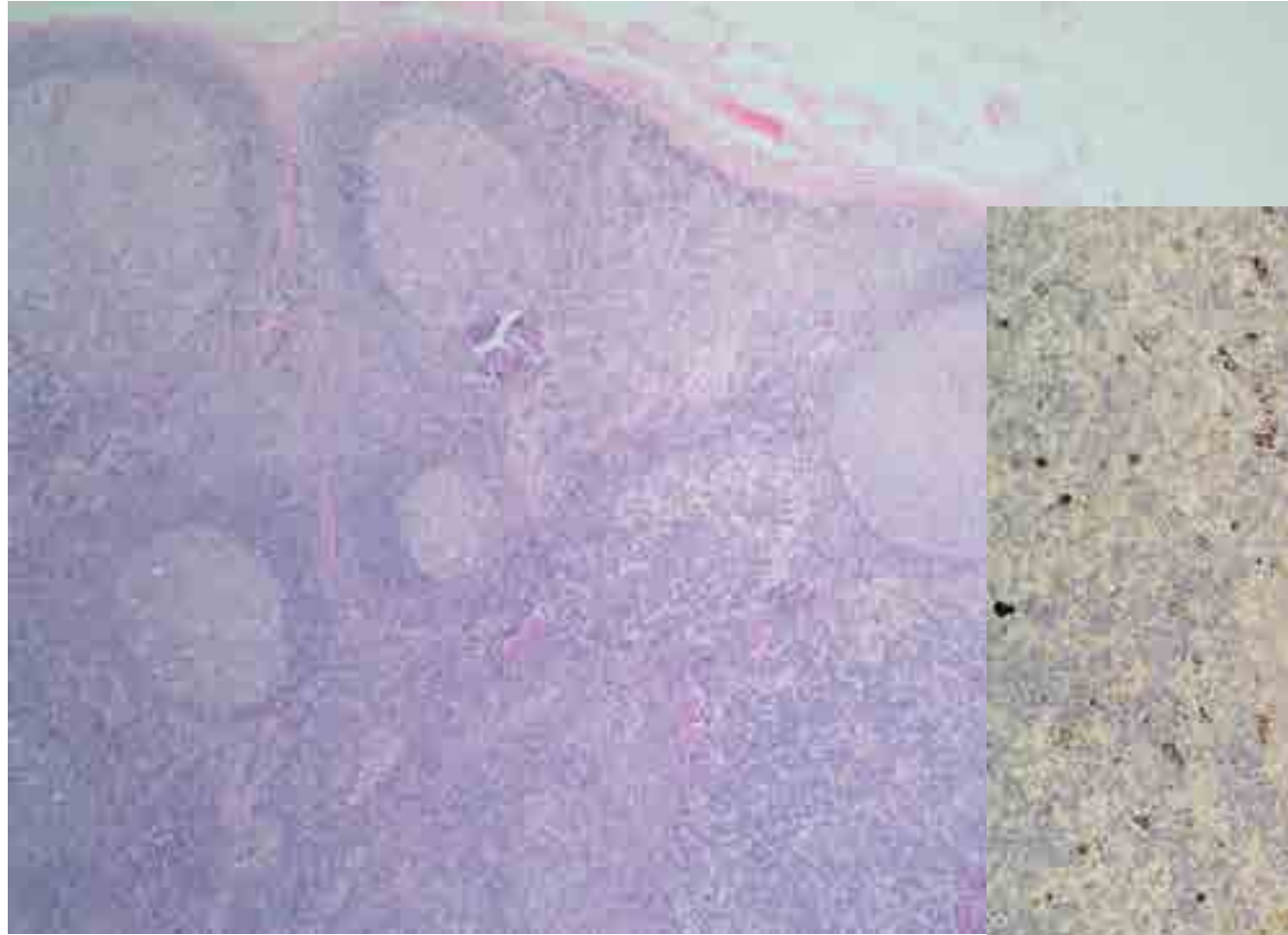
Cellular interactions and mechanism of signalling



EXPRESION NORMAL

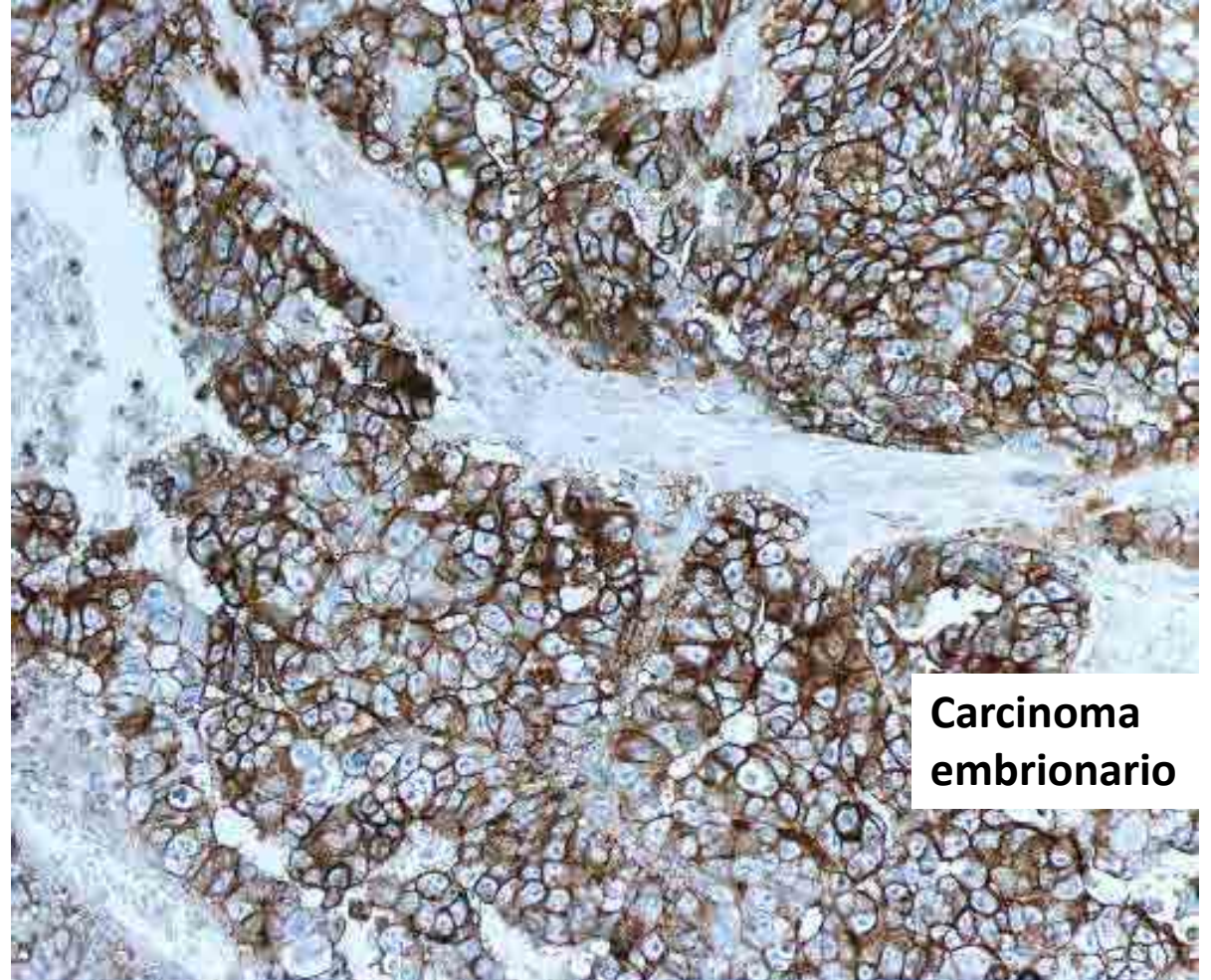
- Rara
- Algunos tejidos fetales
- Algunos epitelios estratificados
- Linfocitos B y T activados (inmunoblastos)= tanto en la circulación como en tejido
- Celulas plasmaticas
- Presencia de EBV
- Linfocitos T CD4 infectados por VIH
- Alta expresión en linfocitos T en procesos inflamatorios y autoinmunes:
 - EM
 - LES
 - AR
 - Dermatitis atópica
 - Asma

*No olvidar la morfología



EXPRESIÓN EN NEOPLASIAS NO LINFOIDES

- Melanoma
- Carcinoma embrionario
- Carcinoma nasofaringeo
- Carcinoma poco diferenciado
- Neoplasias vasculares
- Mesotelioma
- Sarcoma Mieloide
- Neoplasias Histiociticas



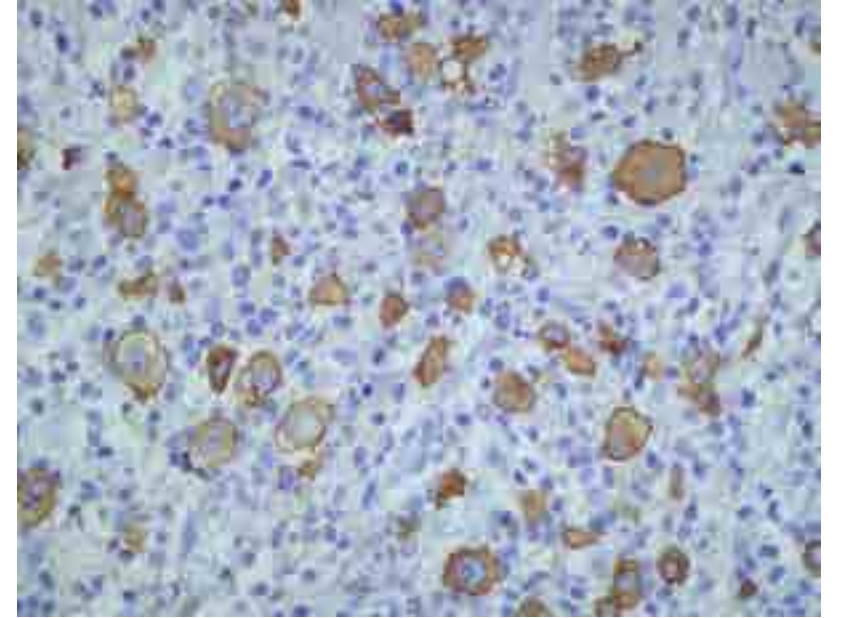
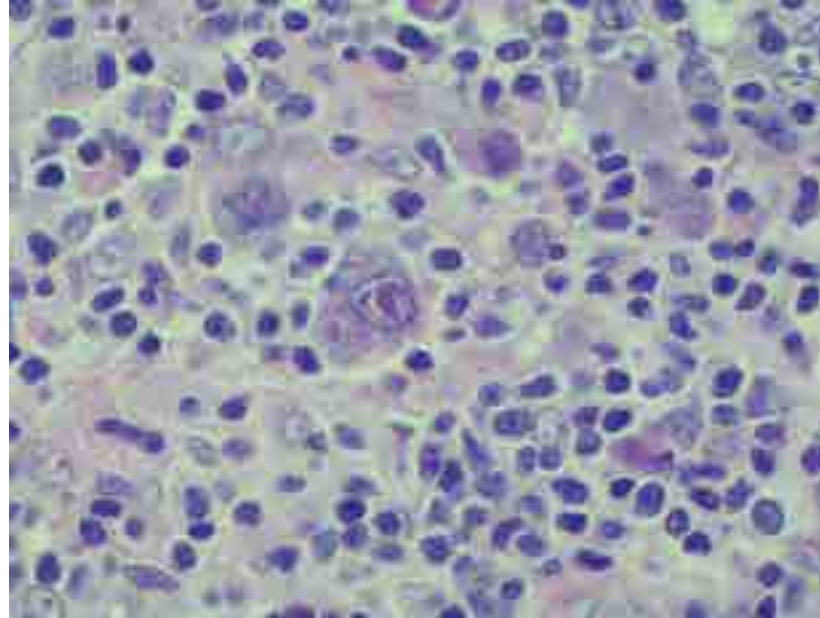
**Carcinoma
embrionario**

*Appl Immunohistochem Mol Morfol.*2014;22(5):358-62

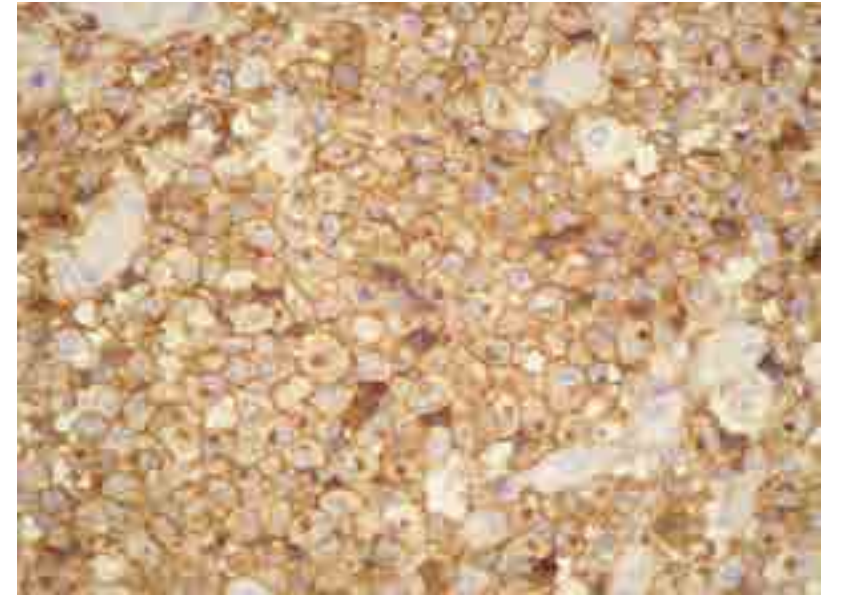
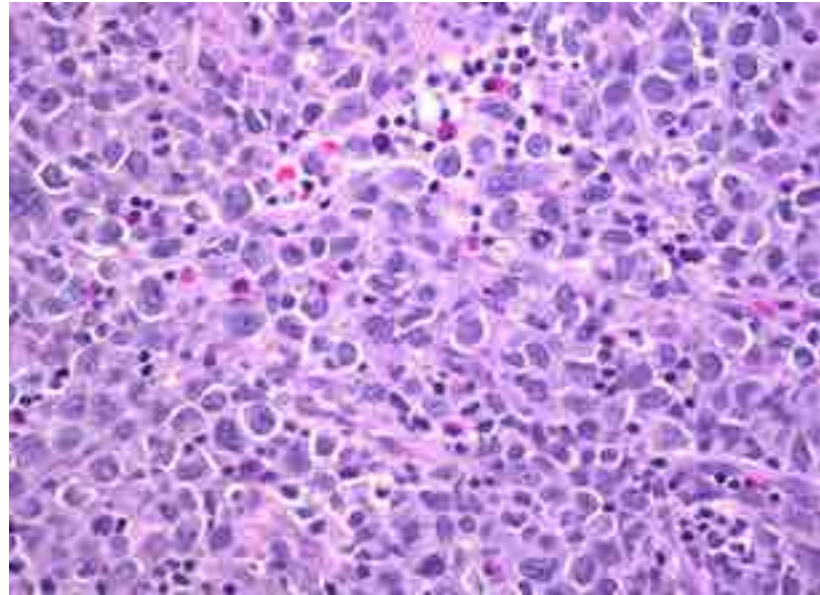
*Crit Rev Oncol Hematol.*2017;113:8-17

EXPRESIÓN EN NEOPLASIAS LINFOIDES

- Linfoma de Hodgkin Clásico



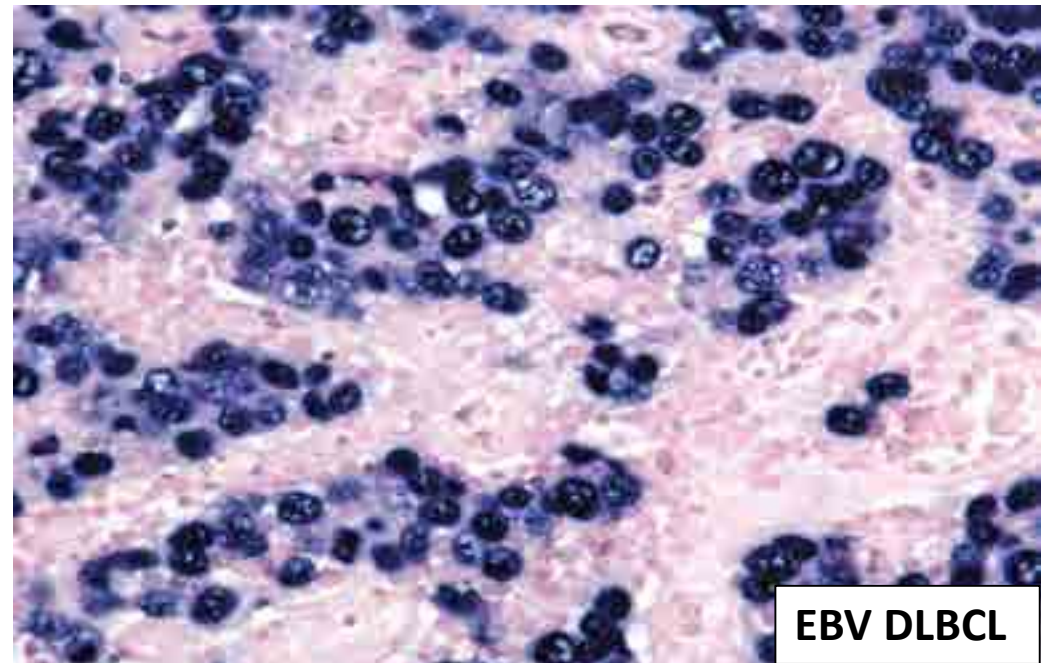
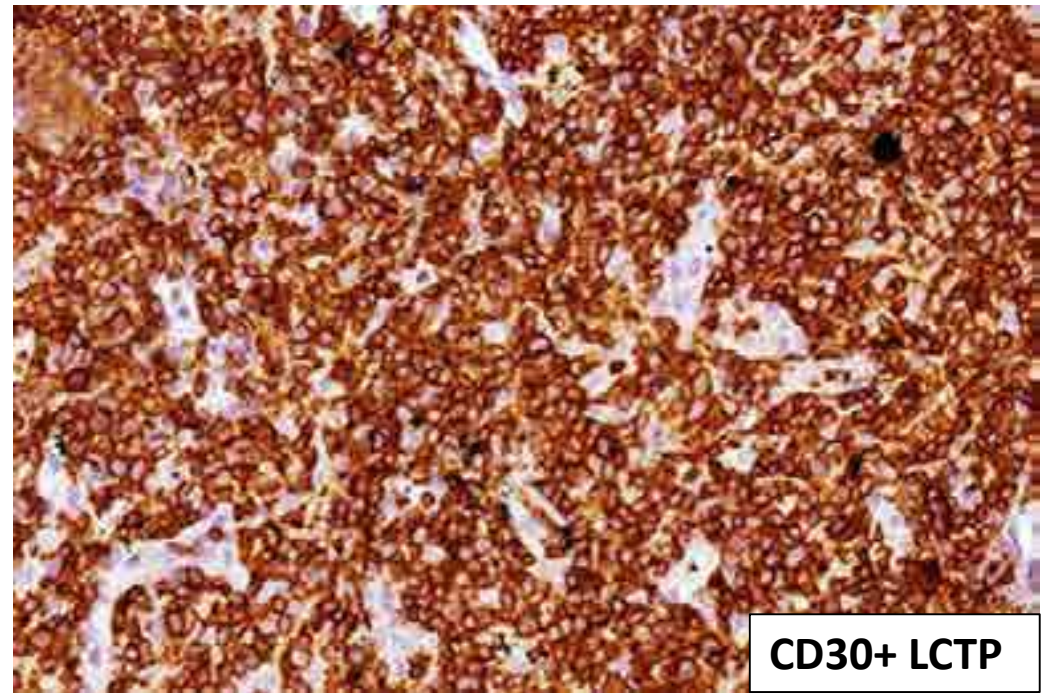
- Linfoma anaplásico de células grandes



OTRAS NEOPLASIAS LINFOIDES CD30+

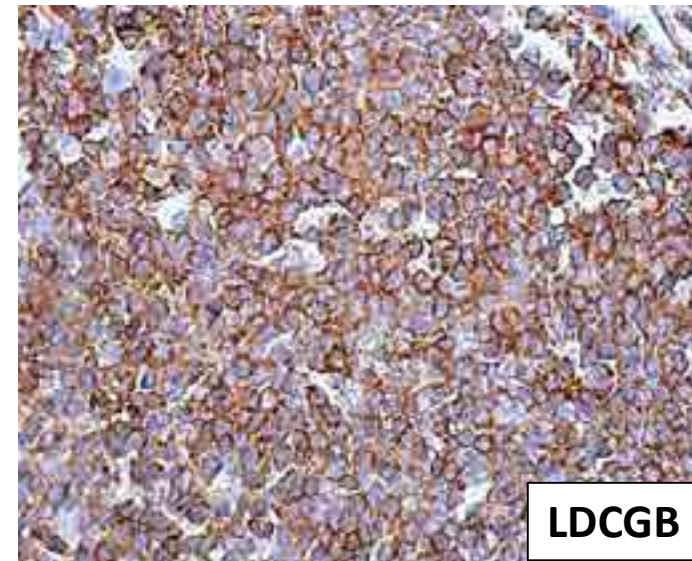
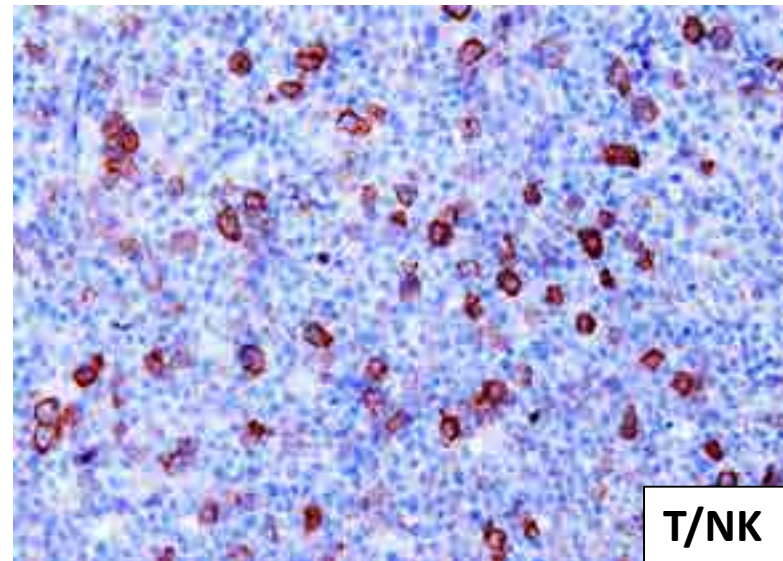
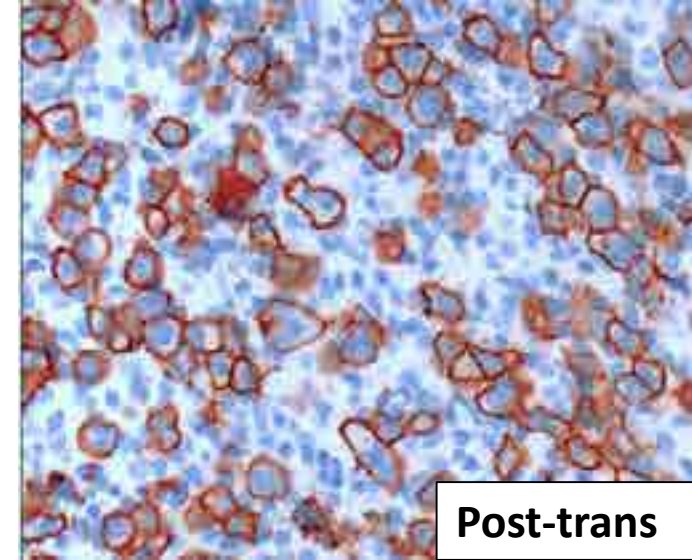
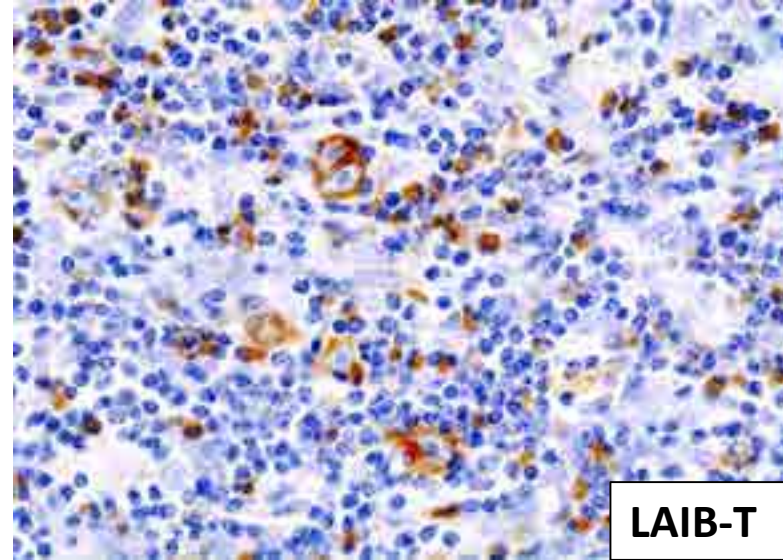
- **≈30% de linfomas T:**
 - 32 – 52% de los LCTP
 - Linfomas T asociados a enteropatía
 - Linfomas T/NK tipo nasal
- **15 – 20% de linfomas B:**
 - ≈ 26% LDCGB
 - Linfomas B asociados a VEB
 - Asociados a trasplante

Haematologica.2013;98(8):e81-e82
Med J Malaysia. 2006;61(4):416-421



EXPRESIÓN EN NEOPLASIAS LINFOIDES

- Varios (expresión no constante, variable o solo células aisladas):
 - LDCGB
 - Linfoma Angioinmunoblastico
 - Linfoma de células T/NK
 - Proceso linfoproliferativo postransplante
 - LCTP
 - LLA
 - Linfoma asociado a malabsorción



VALORACIÓN

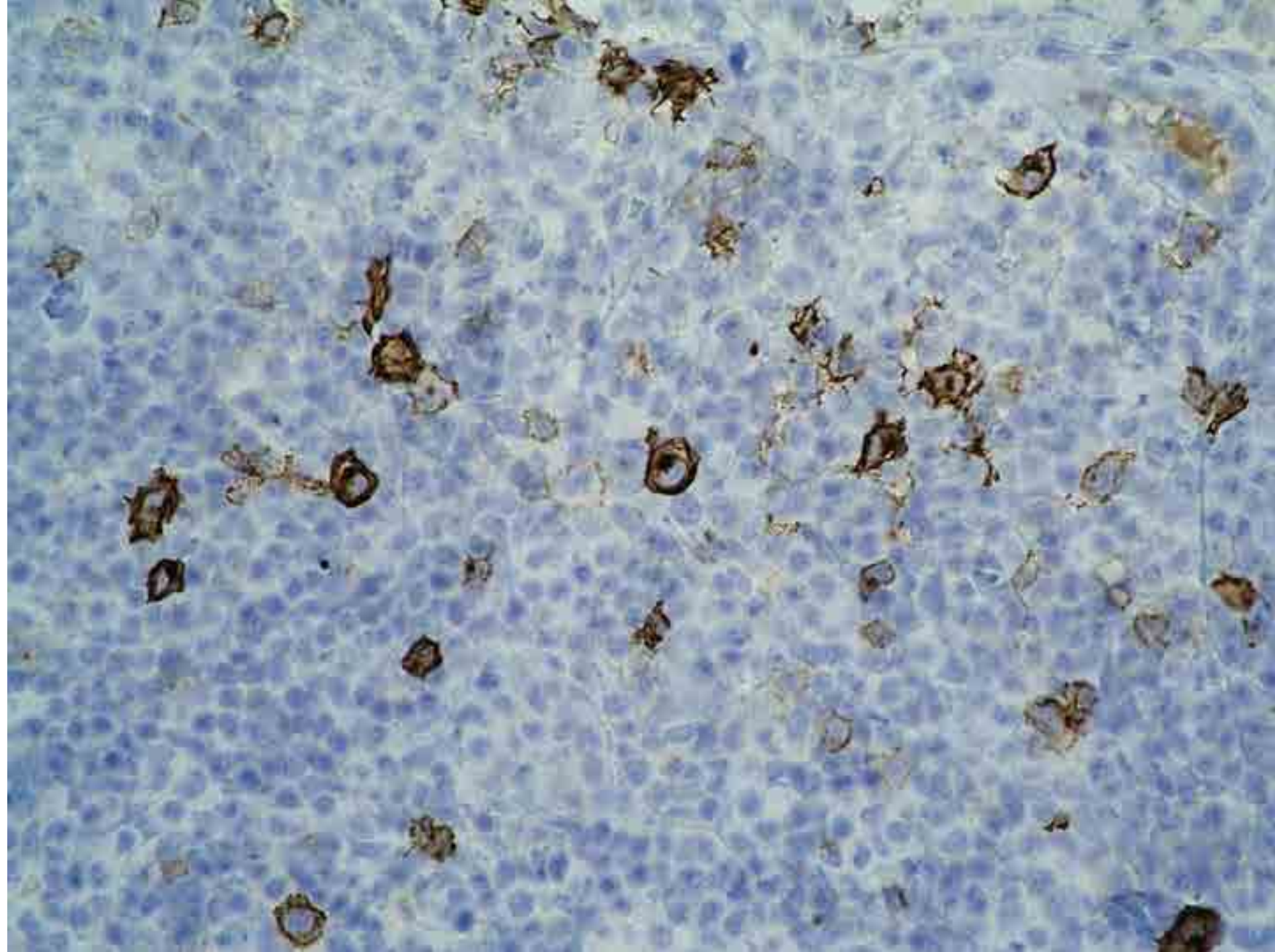
- **Inmunohistoquímica**
 - **Estudio de rutina mas utilizado por patólogos**
- **Citometria de flujo (nuevo)**
 - **Especímenes de sangre periférica y médula ósea**
- **Pruebas por ELISA**
 - **Niveles séricos de CD30**

Estudio	Utilidad	Pros	Contras
IHQ	Diagnóstico en la práctica clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Valoración de la expresión y la morfología morfológica - Uso estandarizado - Uso de controles - Valorar proporción de expresión 	<ul style="list-style-type: none"> - Artificios por fijación, necrosis procesamiento - Toma mas tiempo - Personas cualificadas en su valoración - Interpretacion influenciada por el método de tinción - Falsos positivos, falsos negativos.
CITOMETRIA DE FLUJO	<p>Diagnóstico en la práctica clínica.</p> <p>n sangre, médula ósea y fluidos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Operación estandarizada - Valoración de la fuerza de expresión - Valoración de la distribución y las poblaciones en las que se expresa - Valoración de la coexpresión y el fenotipo - Resultados rapidos - Mejor método para sangre y médula ósea 	<ul style="list-style-type: none"> - Solo células o tejido en fresco y viable - Requiere mas tejido del que generalmente se obtiene - Caro

Estudio	Utilidad	Pros	Contras
Elisa	Investigación	<ul style="list-style-type: none">- En varios especímenes a la vez- Eficiente- Dinámico- Varios especímenes a la vez	<ul style="list-style-type: none">- Correlación biológica y diagnóstica no es clara

VALORACIÓN

- Cinco anticuerpos monoclonales (en tejido parafinizado):
 - Ki-1, Ber-H2, Ber-H4 (tejido congelado), Ber-H6, Ber-h8
- Los mas usados y disponibles:
 - Ki-1 y Ber-H2
- Expresión:
 - Fuerte en la membrana citoplásmica
 - Débil en aparato de Golgi (proteínas precursoras)



RETOS PARA LA VALORACIÓN

- **Preeanalíticas:**
 - Tipo de tejido
 - Necrosis
 - Tamaño
 - Tipo de fijación

- **Analíticas:**
 - Control
 - Interpretación (entrenamiento del patólogo)



Cuándo utilizar el CD30

Patólogo experto, familiarizado con la tinción en el laboratorio de referencia

Sospecha de:

- Carcinoma embrionario
- Linfoma de Hodgkin clásico
- Linfoma anaplásico de células grandes
- Expresión de CD30 con significado pronóstico y/o terapéutico:
 - LDCGB (peor pronóstico)
 - LCTP (mejor pronóstico)
 - Linfoma de células T/NK tipo nasal

Mod Pathol.1999;12(9):903-906

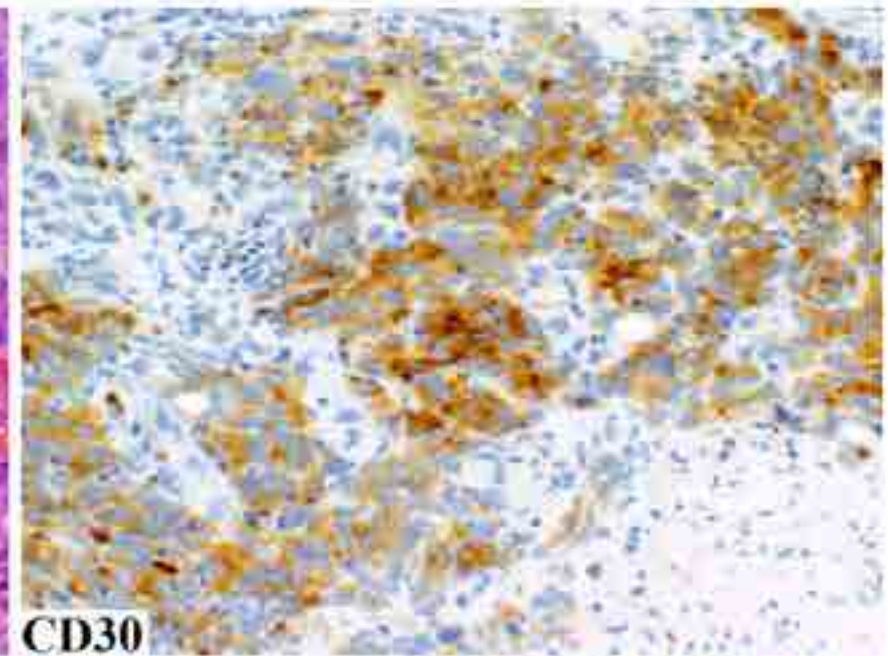
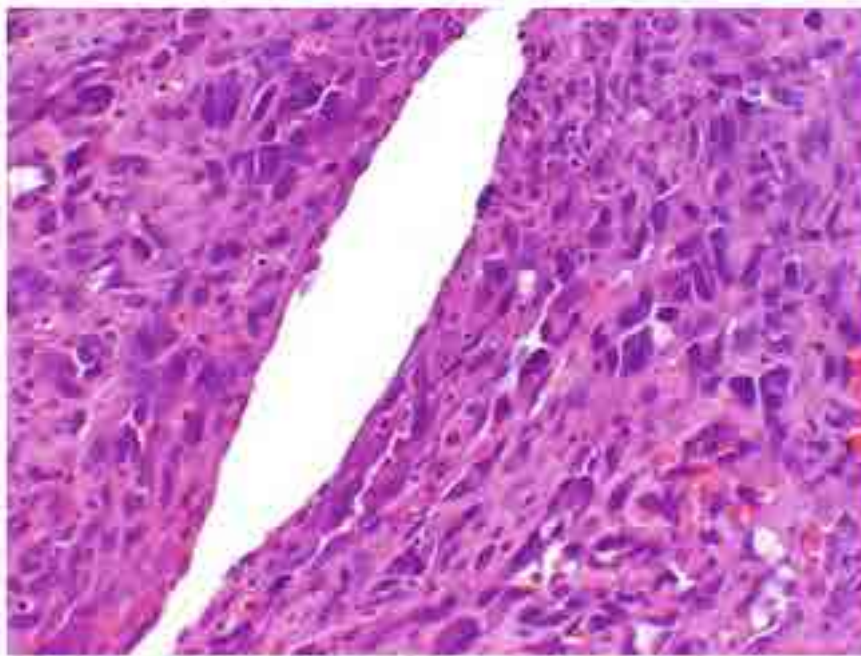
Leuk Lymphoma.2014;55(3):624-627

Patologías que ayuda a reconocer:

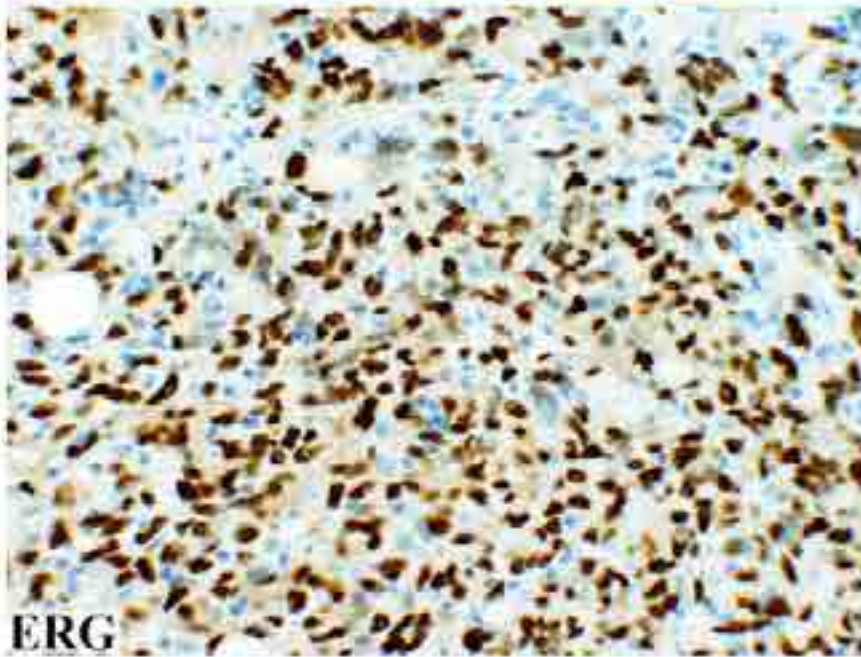
- Linfomas T primarios cutáneos
- Trastornos linfoproliferativo postransplante

Tener cuidado:

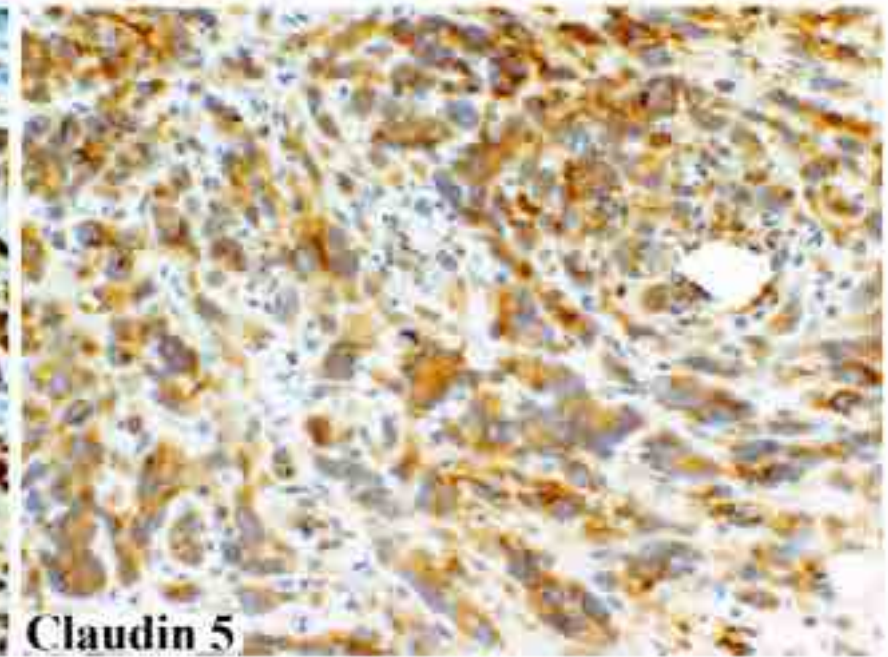
- Condiciones reactivas
 - HPCR con proliferación inmunoblastica
 - Infección por VEB
- Condiciones neoplásicas
 - LMA
 - Neoplasia de células cebadas
 - LLA



CD30



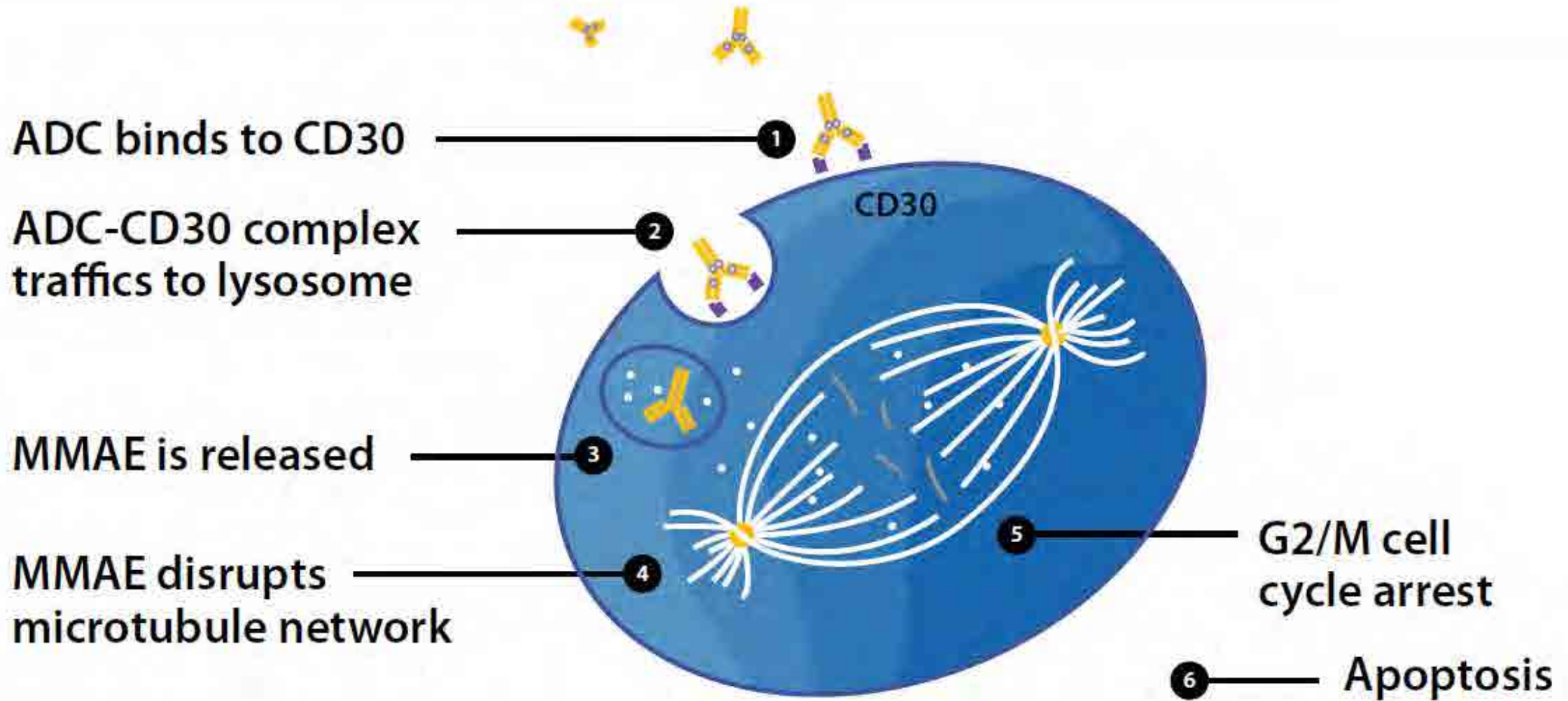
ERG



Claudin 5

RELEVANCIA TERAPÉUTICA

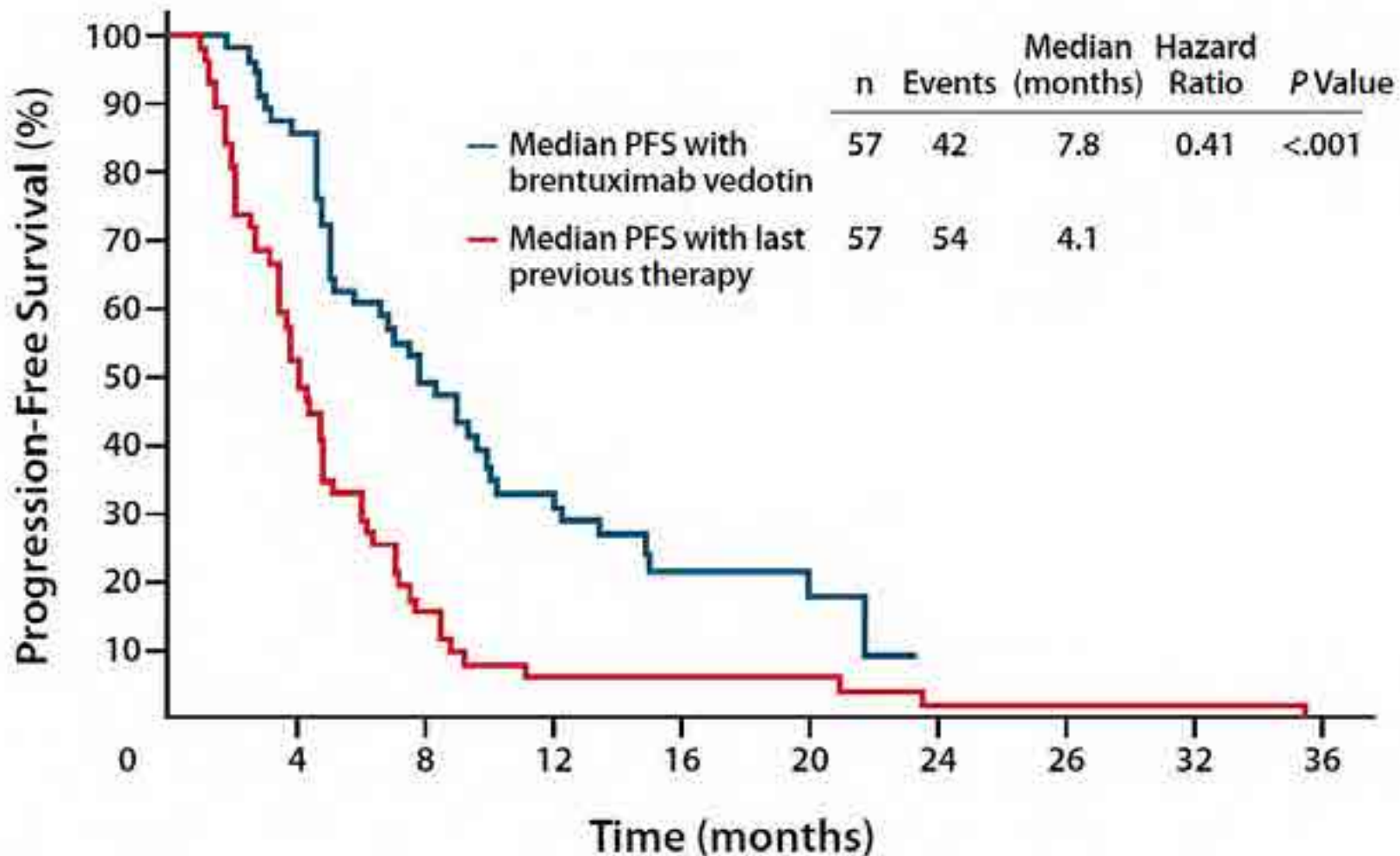
- **Blanco ideal para la terapia dirigida:**
 - Expresión específica en determinadas células y estadios de diferenciación
 - Bien definido grupo de neoplasias
- **Brentixumab Vedotin (SGN-35):**
 - Anticuerpo anti-CD30 desnudo combinado con un agente sintético antitubulina (Monometil auristatin E, MMAE)



RELEVANCIA CLÍNICA

- **FDA, dos indicaciones:**
- **Linfoma de Hodgkin Clásico: después de trasplante autólogo de células madre o dos regímenes multiagentes de quimioterapia sin respuesta.**
- **Linfoma anaplásico de células grandes: después de un régimen multiagente de quimioterapia sin respuesta.**

- **Estudios en proceso:**
- **Como terapia de primera línea**
- **Otro linfomas que expresan CD30**



No. at risk (events)

Brentuximab vedotin	57 (0)	46 (8)	25 (27)	16 (35)	8 (40)	5 (41)	0 (42)	0 (42)	0 (42)	0 (42)
Prior therapy	57 (0)	28 (27)	8 (46)	3 (51)	3 (51)	3 (51)	1 (53)	1 (53)	1 (53)	0 (54)

CONCLUSIONES

- **Marcador diagnóstico importante**
- **Diferenciar entre neoplasias**
- **Discernir entre procesos reactivos y neoplásicos (morfología)**
- **Conocer su correcta expresión en neoplasias y otras patologías para evitar errores en el diagnóstico**
- **Marcador predictivo y pronóstico**

MUCHAS GRACIAS