



# CÂNCER E IMUNOMODULAÇÃO: BIOLOGIA BÁSICA E OPORTUNIDADES TERAPÊUTICAS

Ana Paula Lepique  
Department of Immunology  
Instituto de Ciências Biomédicas  
Universidade de São Paulo  
alepique@icb.usp.br

# PERSPECTIVA HISTÓRICA



Múmia de 2150 anos  
com indicação de osteosarcomas

Edwin Smith Papyrus  
descrição de oito tumores ou úlceras  
na mama removidas por  
cauterização e com a frase  
"não há tratamento"

Hipocrates (460-370 dc)  
*Carcinos e carcinoma*

Galen (130-200 ac)  
*Oncos*

Rudolf Virchow  
Patologista –utilizou microscópios  
Para estudo de tecidos tumorais

Pasteur (1859) and Koch (1876)  
Germ theory

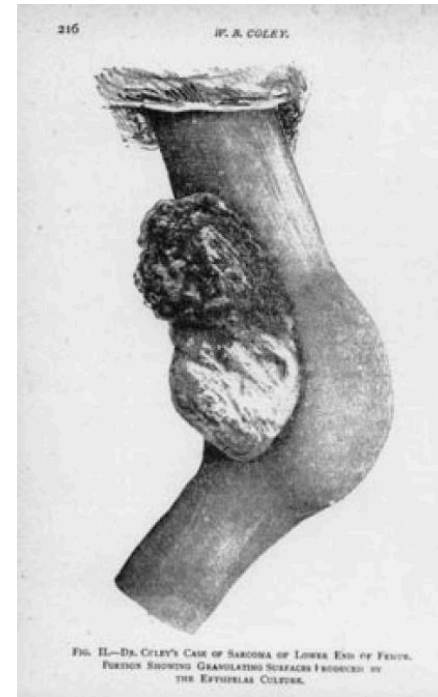
Metchnikoff (1883) e von Behring (1890):  
Imunologistas celulares x humorais

# PERSPECTIVA HISTÓRICA



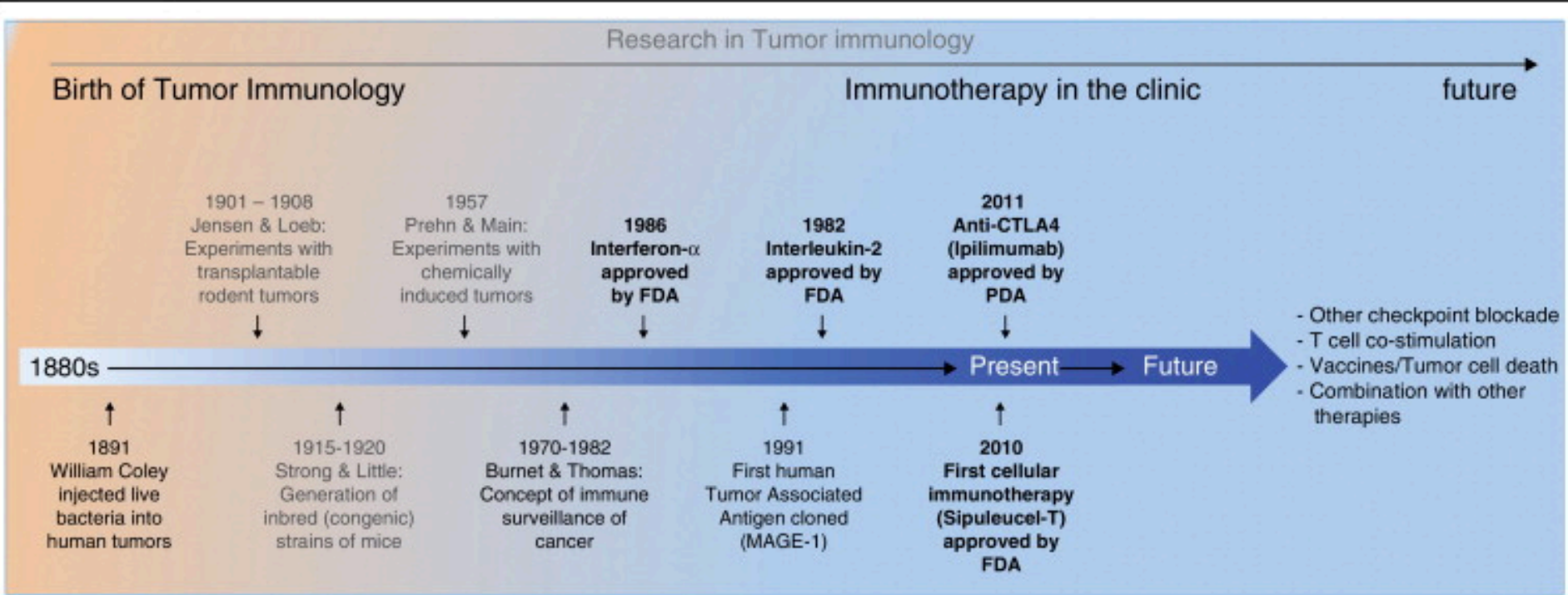
William Coley  
MSKCC – NY

Descoberta de caso de paciente com sarcoma de "round cells", com caso grave de erisipela, que eliminou o tumor



1891 – tratamento de pacientes com Sarcoma, com inoculação de *Streptococcus pyogenes* (Culturas cedidas por Kock) nos tumores

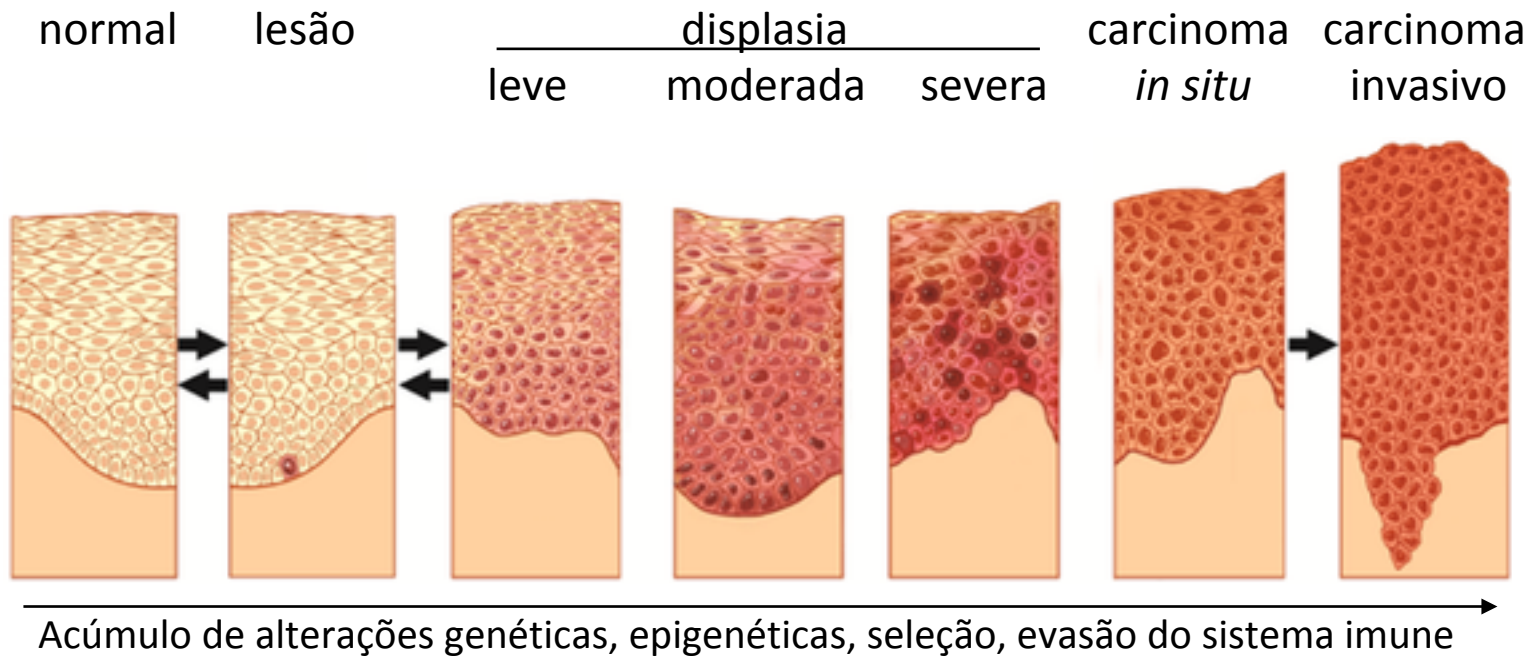
# PERSPECTIVA HISTÓRICA





# CÂNCER

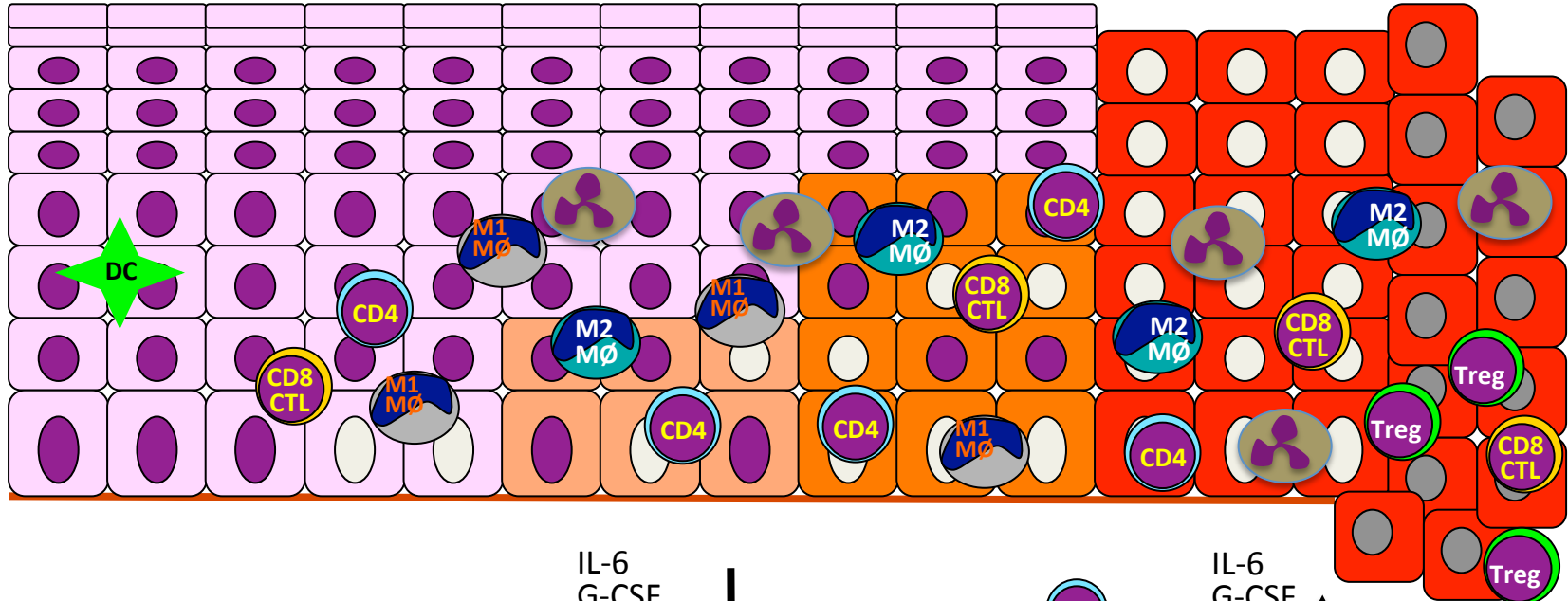
Câncer é uma coleção de doenças que podem acontecer em praticamente qualquer tecido humano, onde células ganham a capacidade de proliferação descontrolada e capacidade de invasão de outros tecidos. (NCI)



*"Tumors destroy man in a unique and appalling way, as flesh of his own flesh which has somehow been rendered proliferative, rampant, predatory and ungovernable. They are the most concrete and formidable of human maladies, yet despite more than 70 years of experimental study they remain the least understood."*

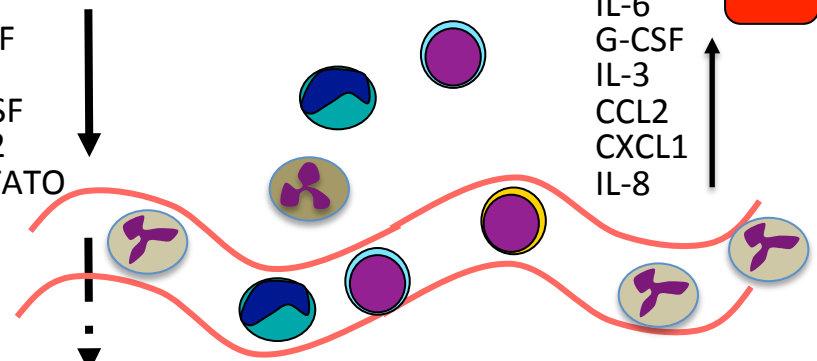
*Francis Peyton Rous, Nobel lecture 1966.*

# MICROAMBIENTE TUMORAL



IL-6  
G-CSF  
IL-3  
M-CSF  
PGE2  
LACTATO

IL-6  
G-CSF  
IL-3  
CCL2  
CXCL1  
IL-8



SINALIZAÇÃO SISTÊMICA

TEMPO, PROGRESSÃO DA DOENÇA

# MECANISMOS DE CARCINOGENESE

## DIRETOS

Mutação pontual

ganho ou perda de função do produto

alteração da atividade da região promotora

Deleção

perda de fragmentos de genes supressores de tumor, de regiões reguladoras;

Inserção

região promotora forte a montante de proto-oncogene

Translocação

geração de novo produto com atividade alterada, ex. Bcr/Abl

Alterações epigenéticas

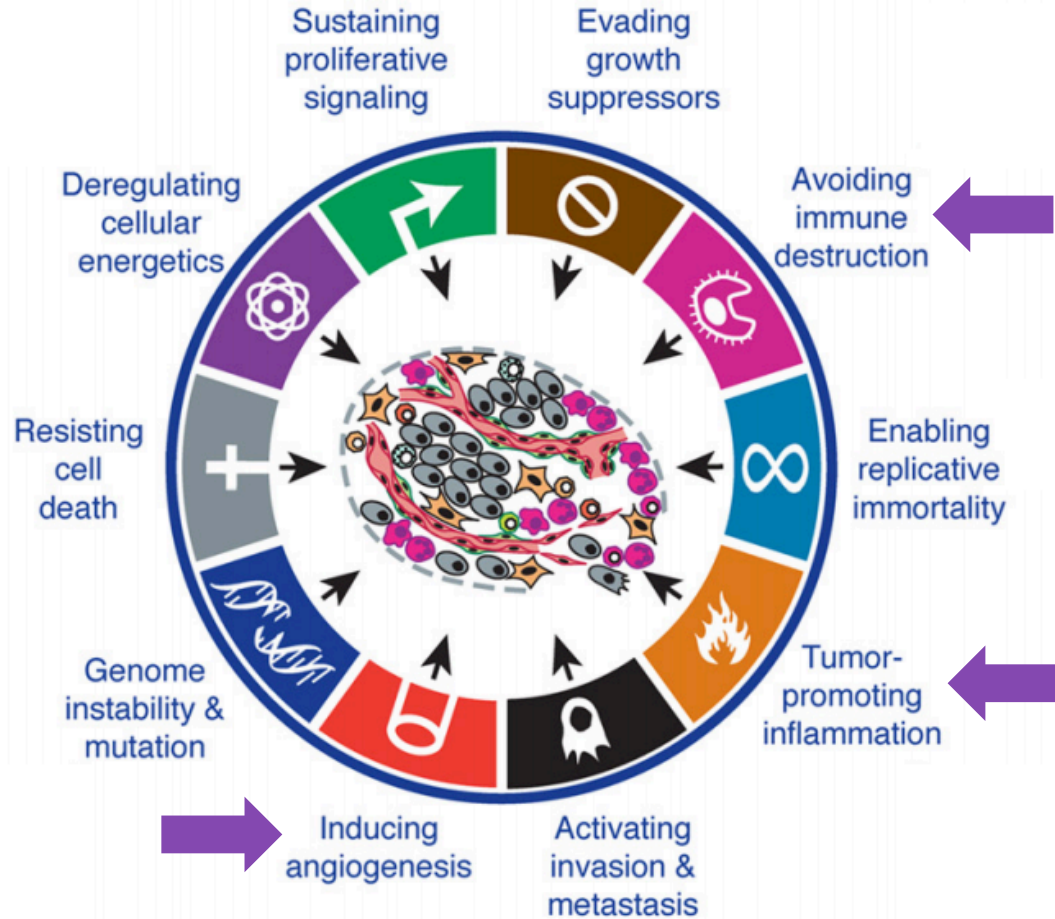
## INDIRETOS

Inflamação causando estresse oxidativo – mutação

Inflamação levando à produção de citocinas e fatores de crescimento

Angiogênese mediada por células inflamatórias

# THE HALLMARKS OF CANCER

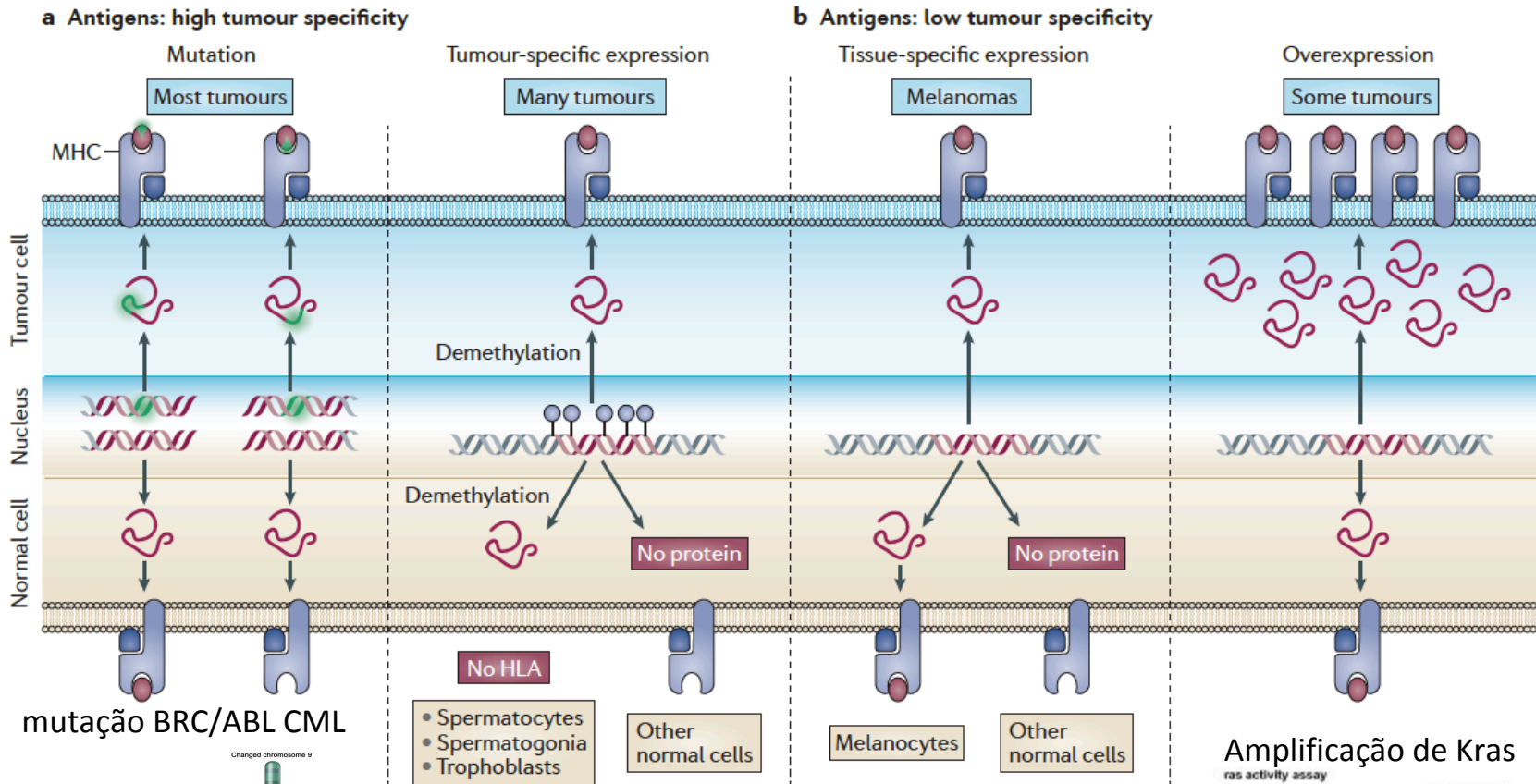


*Hanahan & Weinberg, 2011*

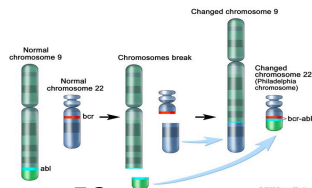
# RESPOSTAS IMUNES CONTROLAM O CRESCIMENTO DE TUMORES

- Indivíduos imunossuprimidos ou imunodeficientes apresentam maior risco de desenvolvimento de neoplasias do que indivíduos imunocompetentes;
- Sistema imune reconhece antígenos tumorais, mesmo que a causa do tumor não seja infecção;

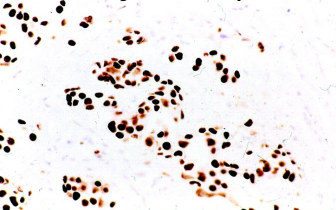
# ANTÍGENOS TUMORAIS



mutação BRC/ABL CML



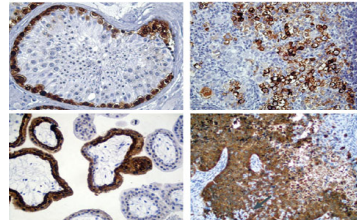
Mutação em p53



No HLA  
• Spermatocytes  
• Spermatogonia  
• Trophoblasts

Other normal cells

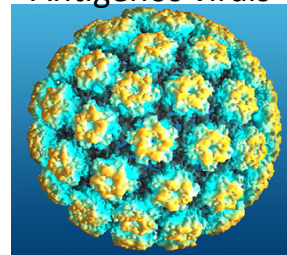
Antígenos câncer/testis



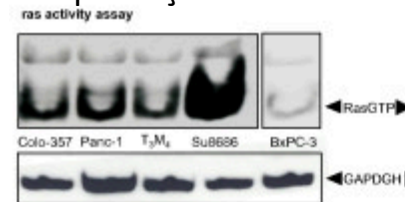
Simpson A et al. Nat Rev 2005;5:615.

Melanocytes  
Other normal cells

Antígenos virais



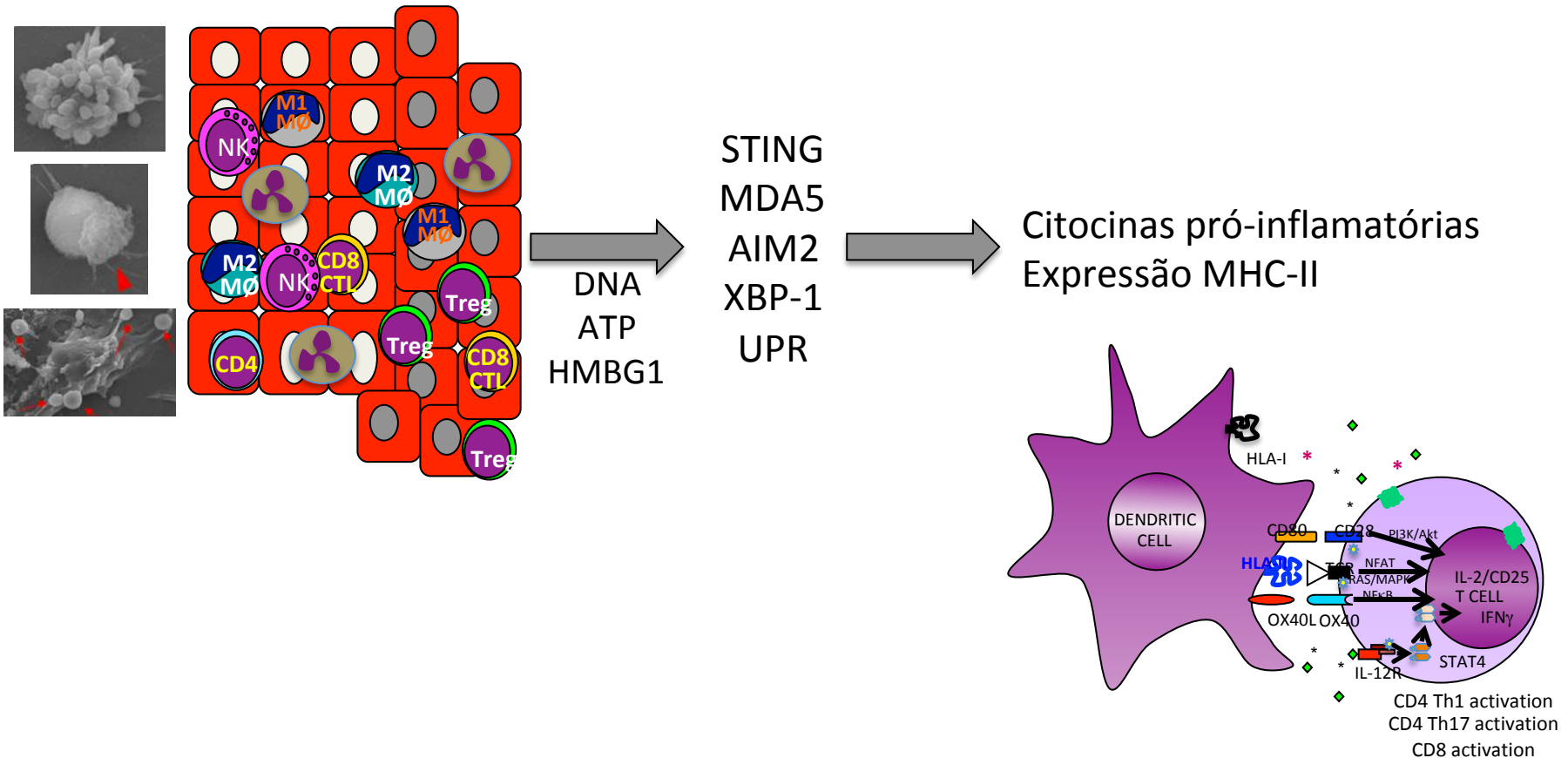
Amplificação de Kras





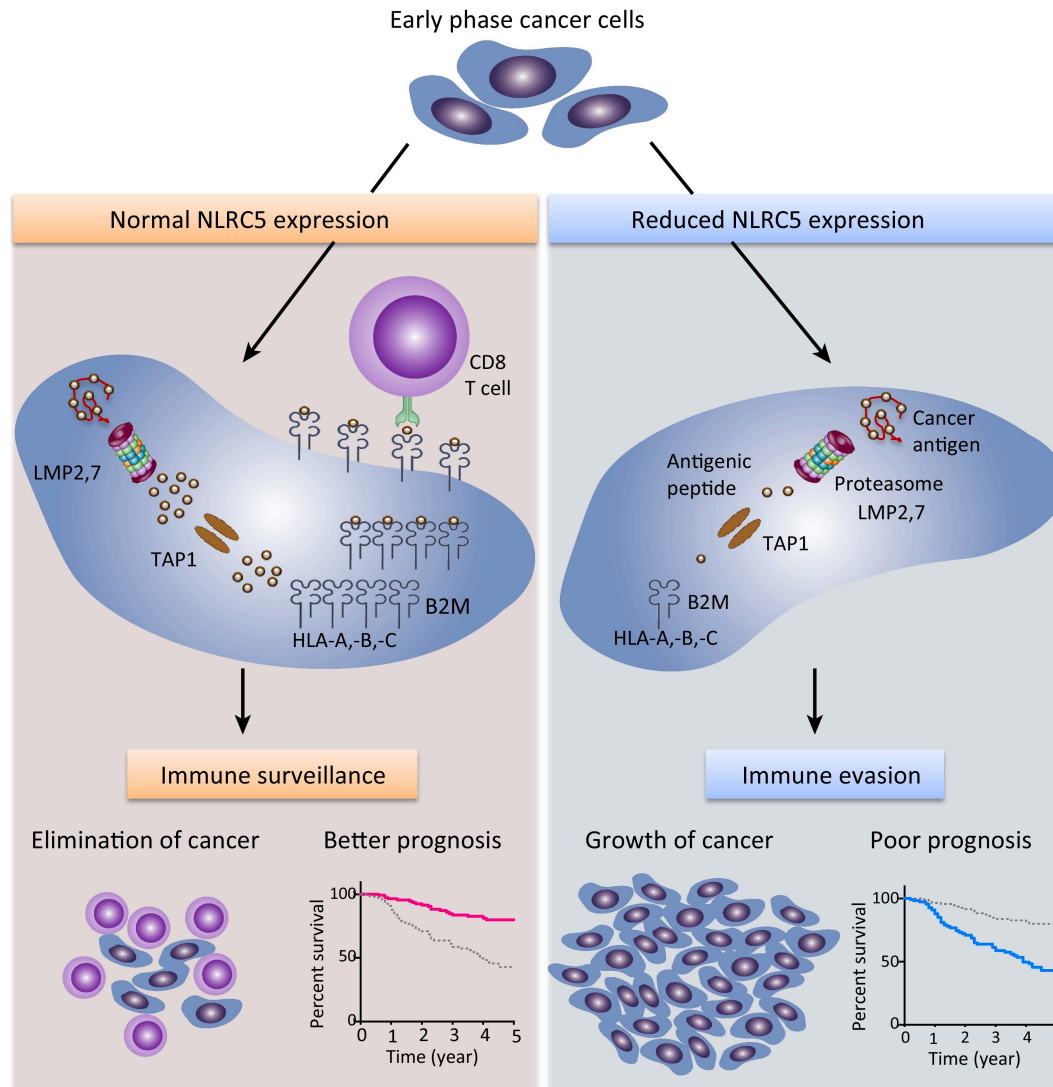
# SINAIS INFLAMATÓRIOS NO MICROAMBIENTE TUMORAL

## ATIVAÇÃO DE APCs

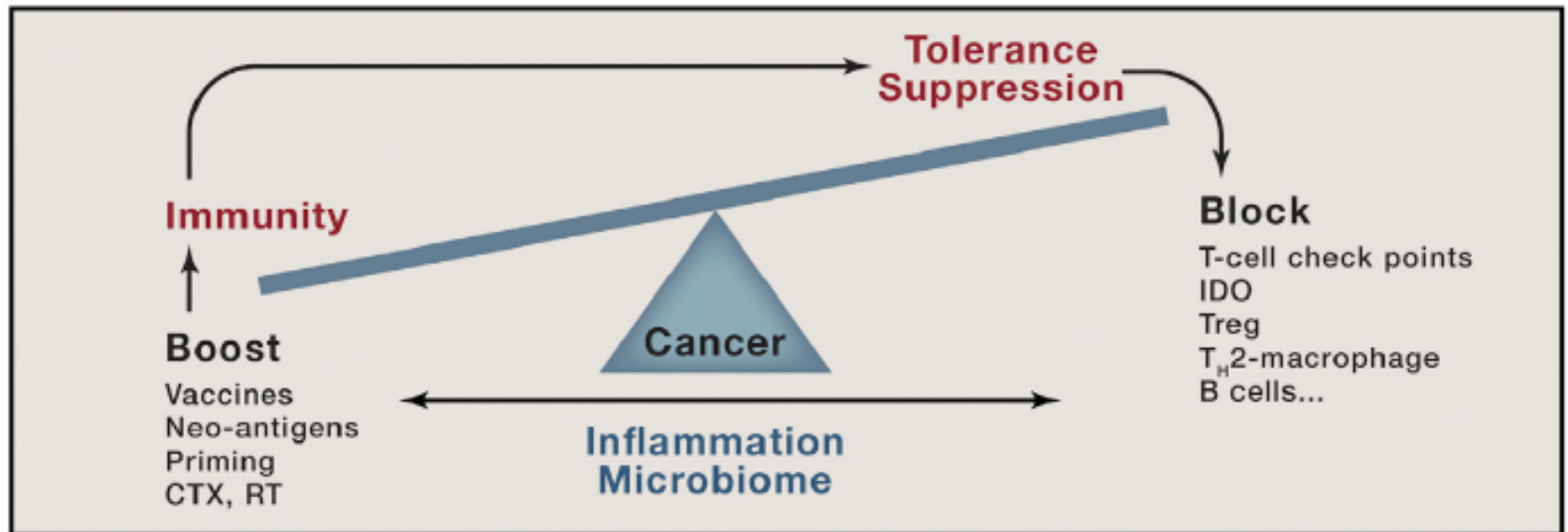


# SINAIS INFLAMATÓRIOS NO MICROAMBIENTE TUMORAL

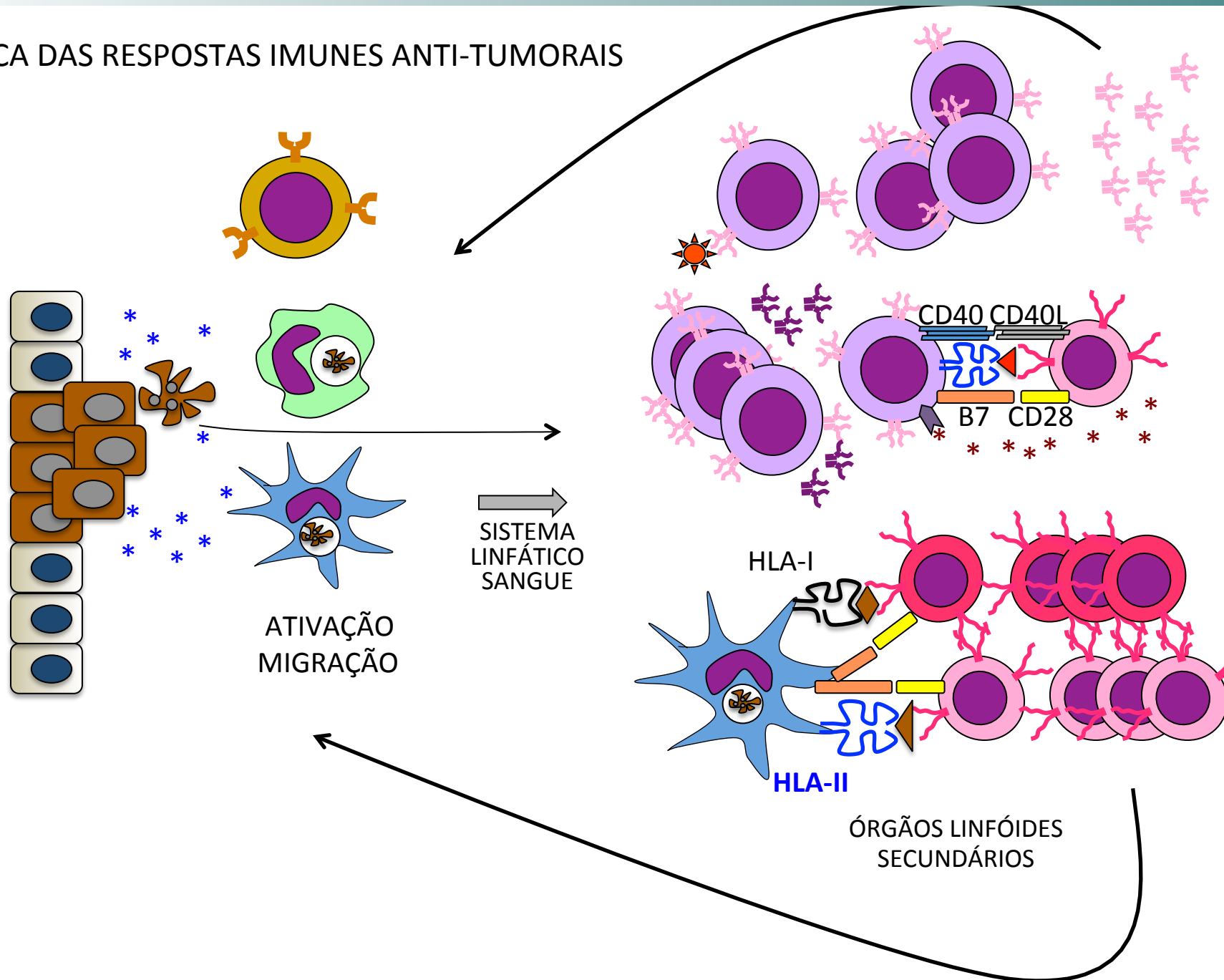
## AUMENTO DO RECONHECIMENTO DE ALVOS



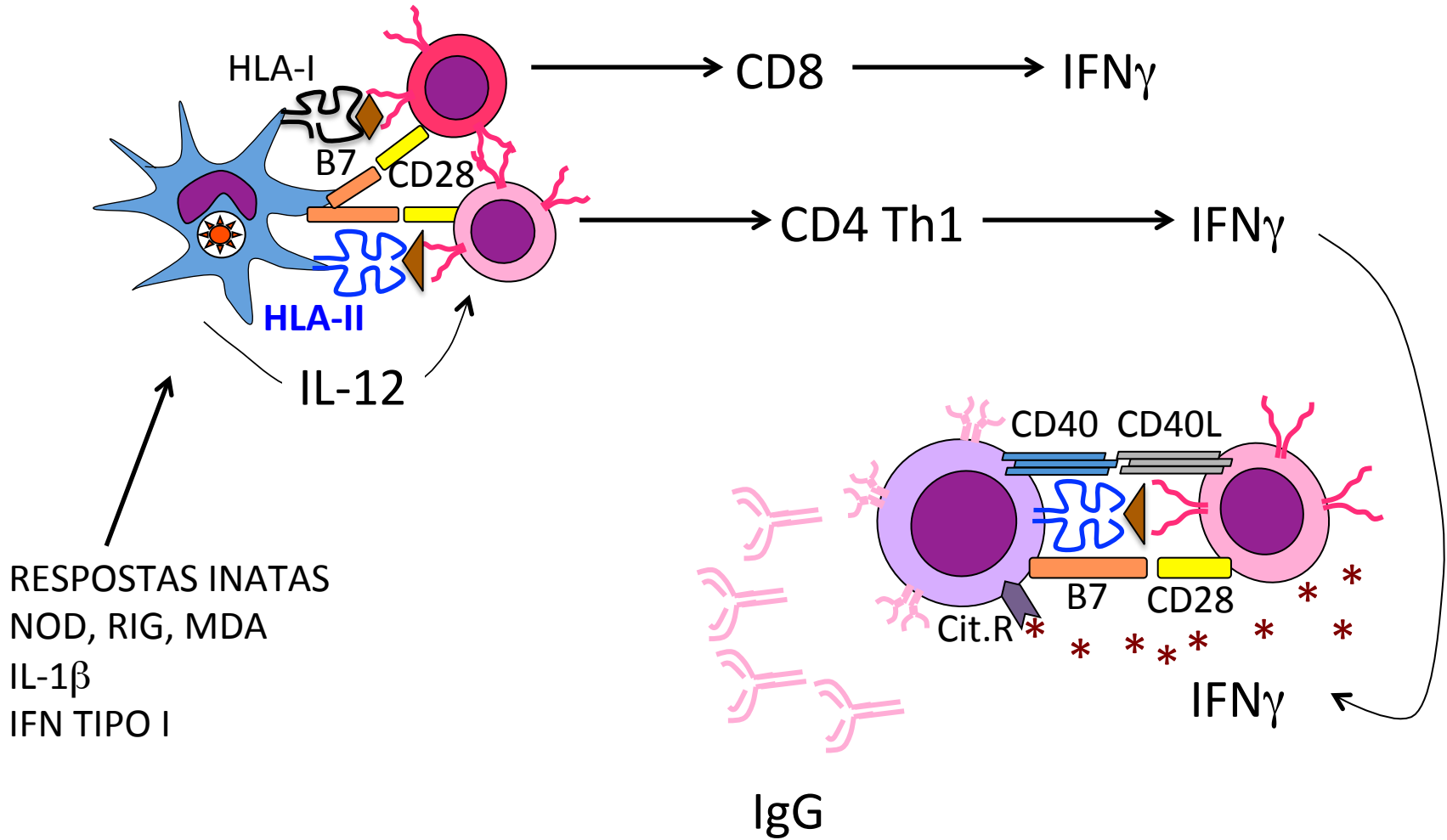
# INFLAMAÇÃO E RESPOSTAS IMUNES ADAPTATIVAS



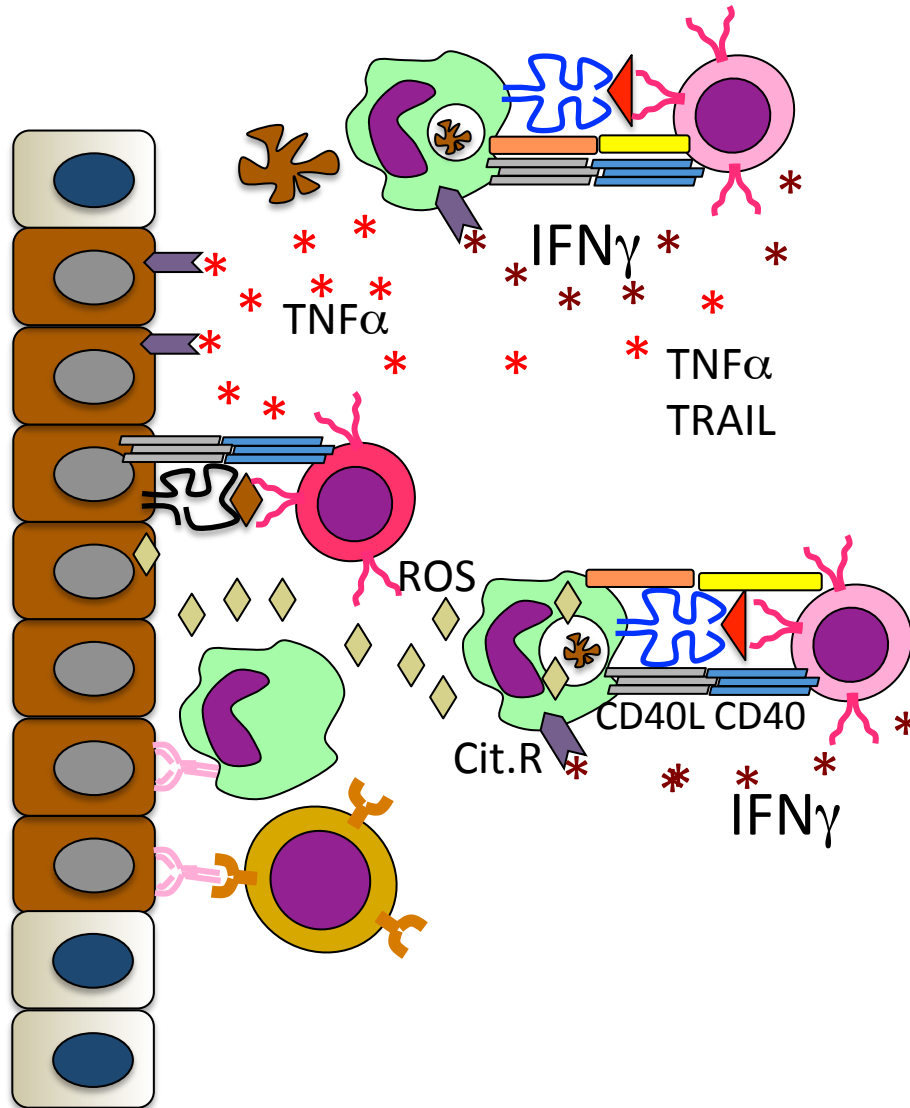
# DINÂMICA DAS RESPOSTAS IMUNES ANTI-TUMORAIS



# ACTIVATION ANTI-VIRAL (TUMOR) IMMUNE RESPONSES

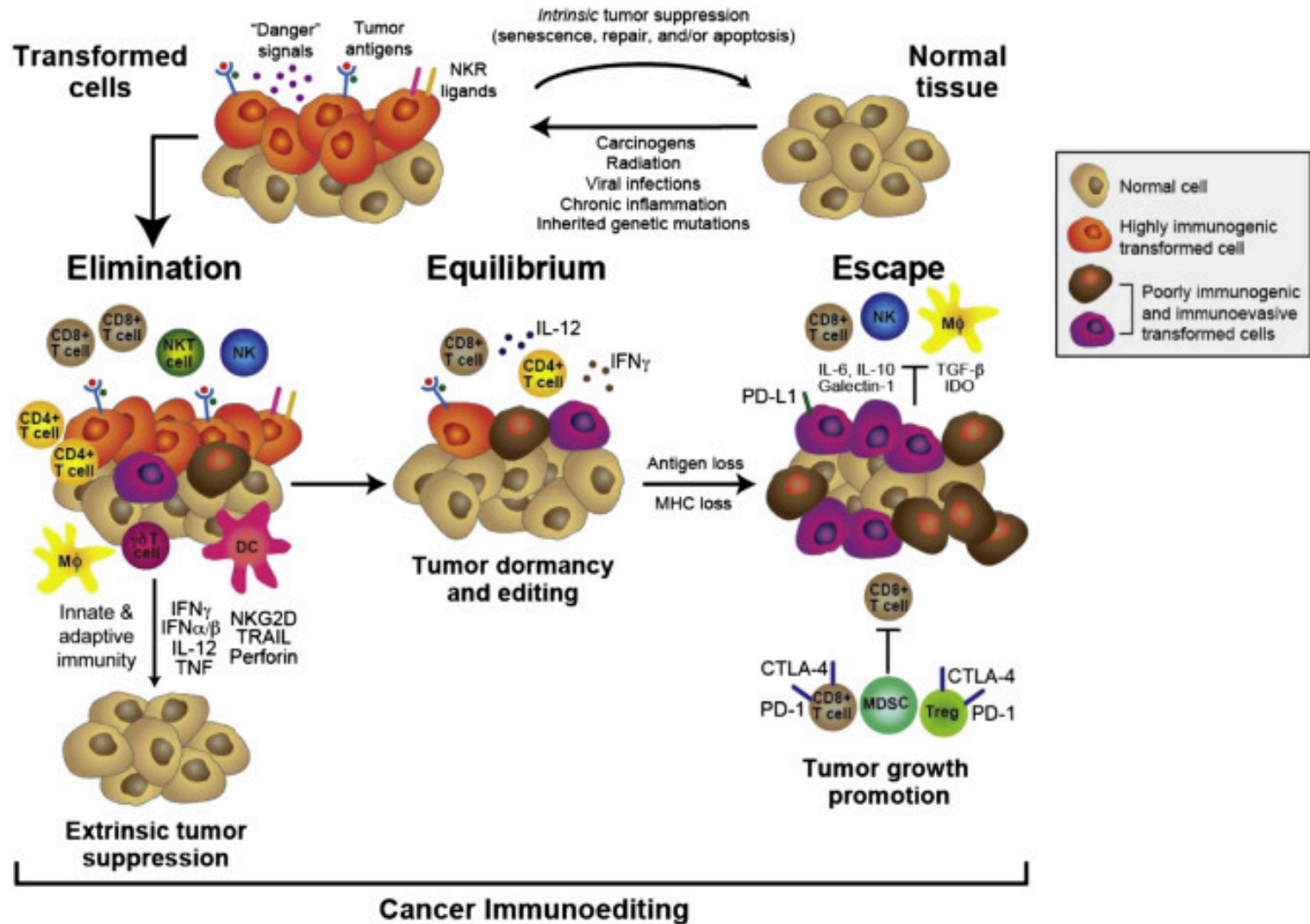


# RESPOSTAS IMUNES ADAPTATIVAS CONTRA TUMORES





# IMUNOEDIÇÃO E ESCAPE

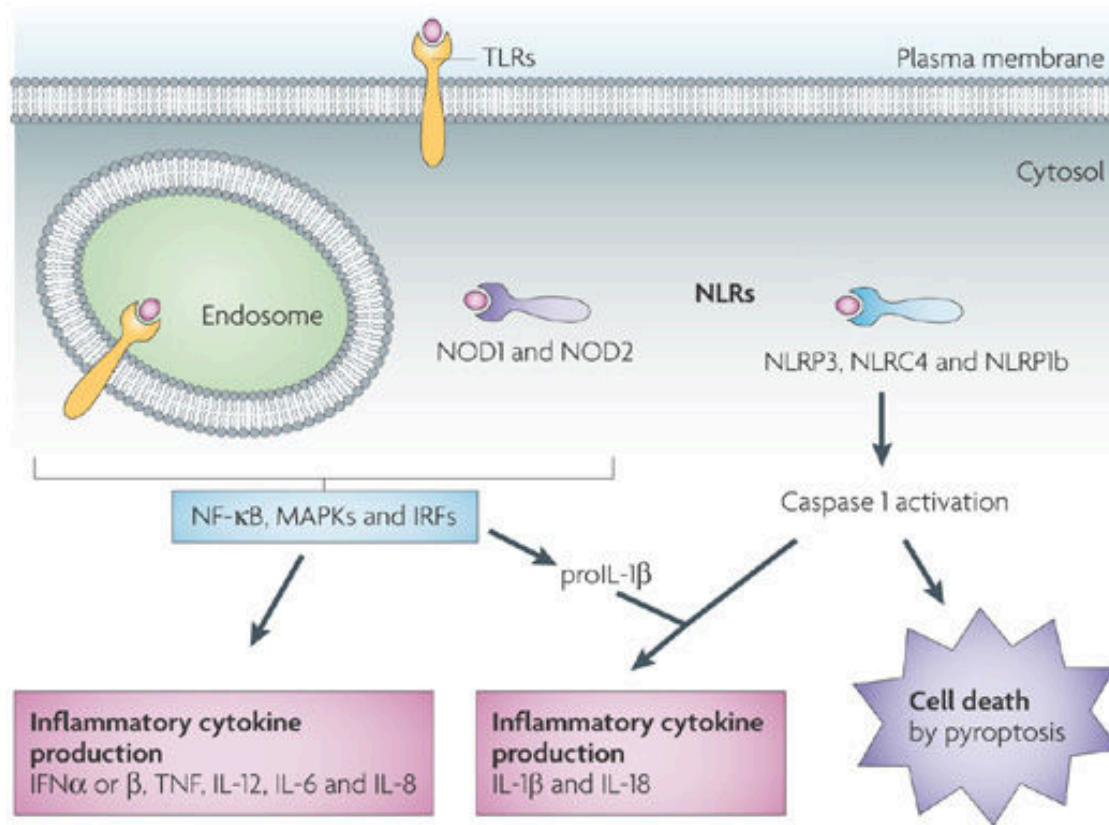


"We may one day be able to use immunotherapy to artificially induce equilibrium and convert cancer into a chronic but controllable disease."

Mark Smith, Peter MacCallum Cancer Center, Australia

# INFLAMAÇÃO COMO INICIADOR OU PROMOTOR DE CARCINOGENÊSE

# PIROPTOSE E INFLAMASSOMO



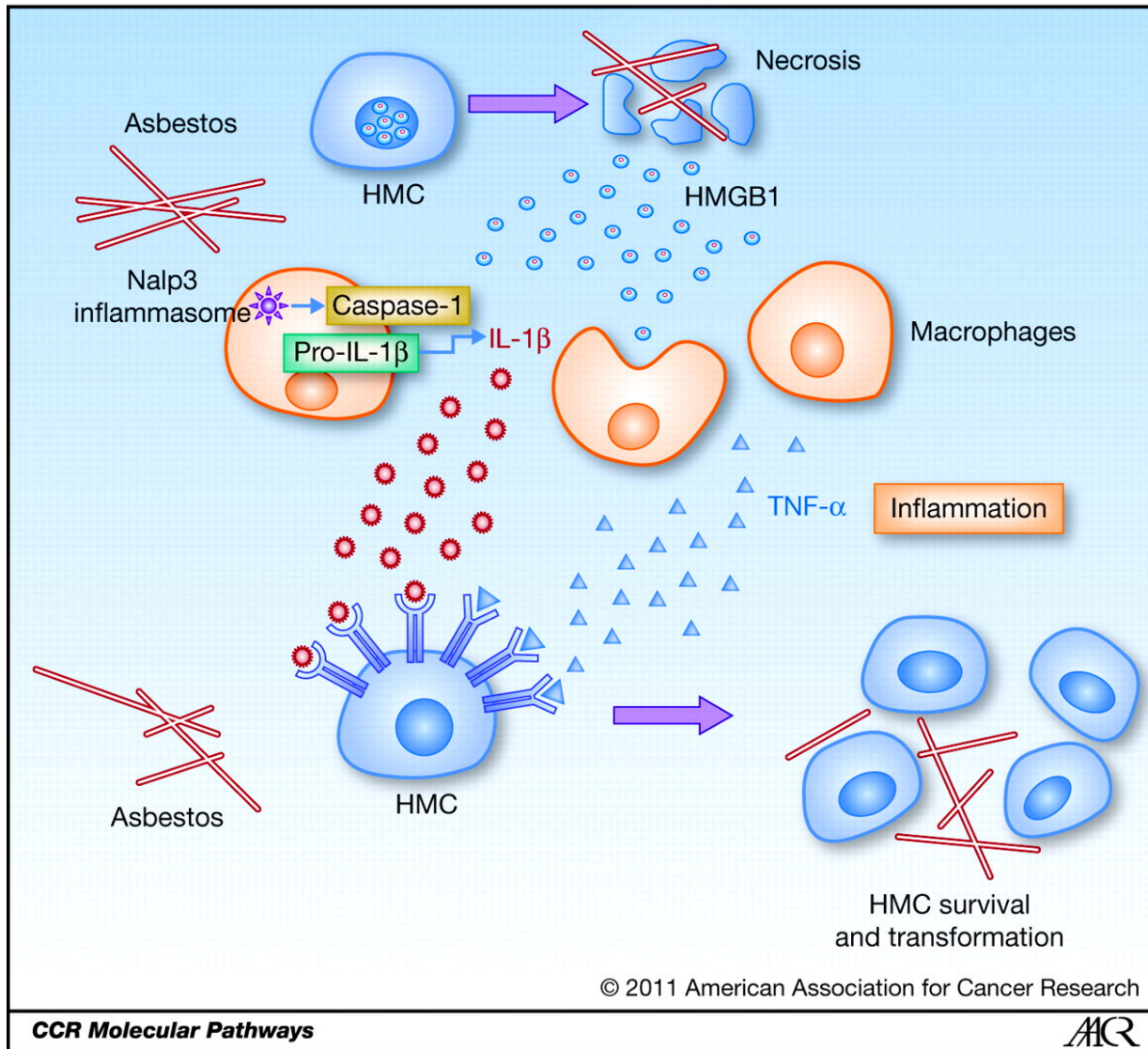
Nature Reviews | **Microbiology**

Pyroptosis: host cell death and inflammation

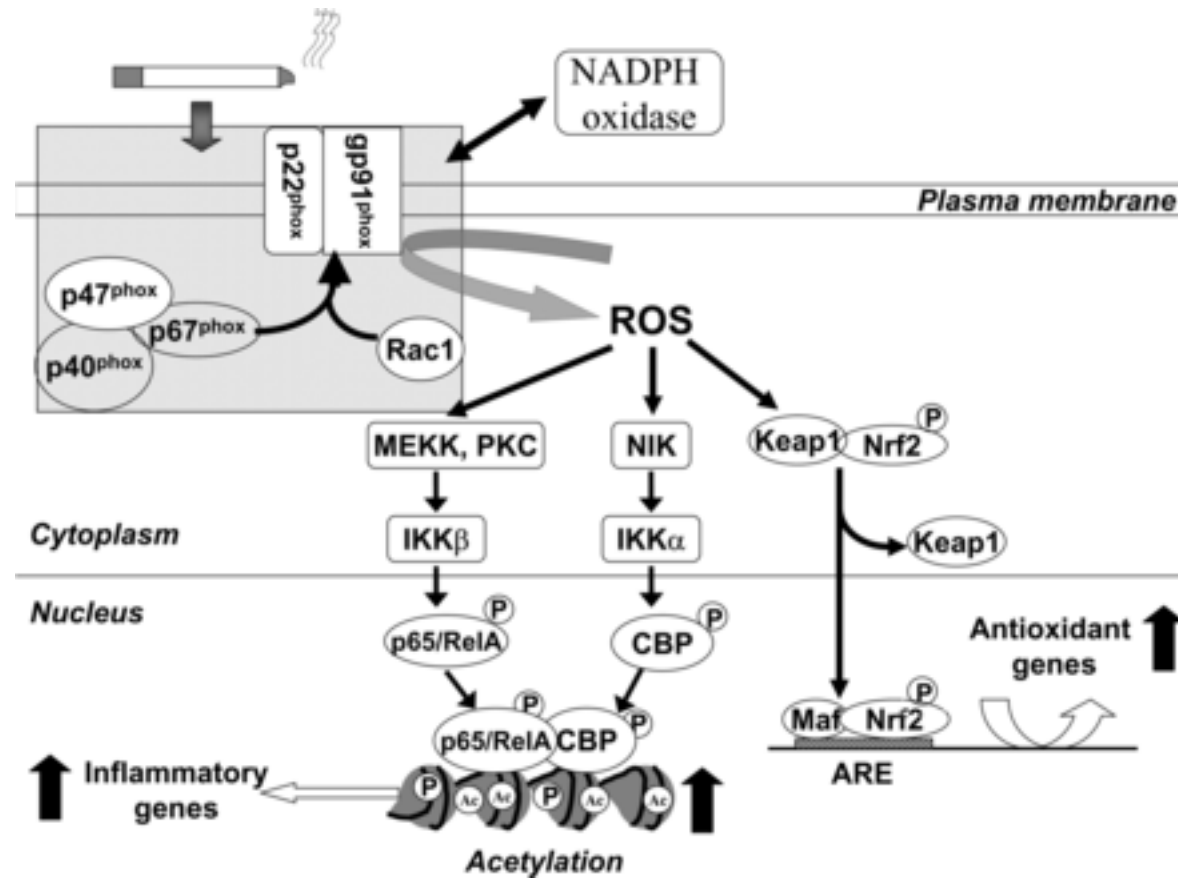
Tessa Bergsbaken, Susan L. Fink & Brad T. Cookson

Nature Reviews Microbiology 7, 99-109 (February 2009)

# ASBESTOS E MESOTELIOMA

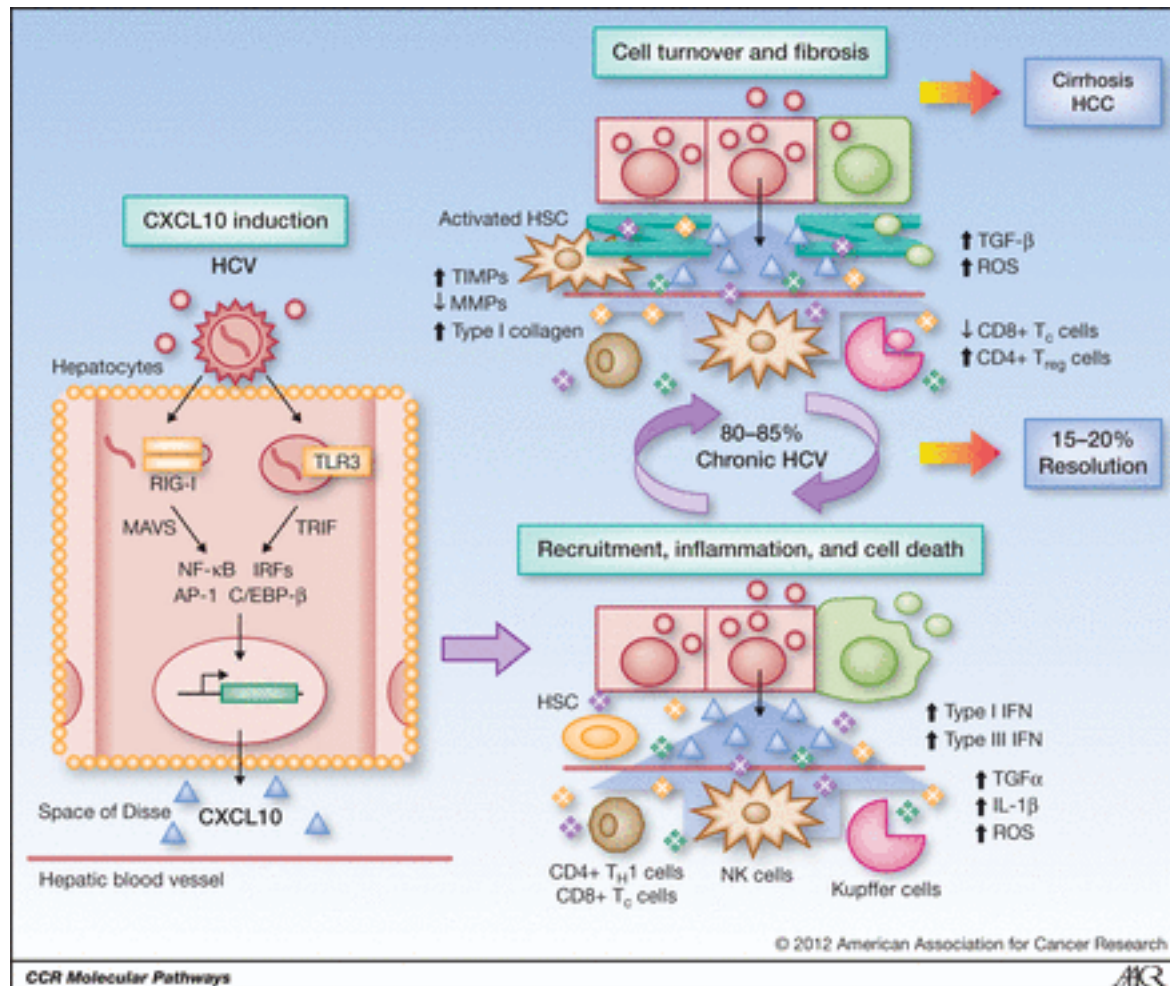


# ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO



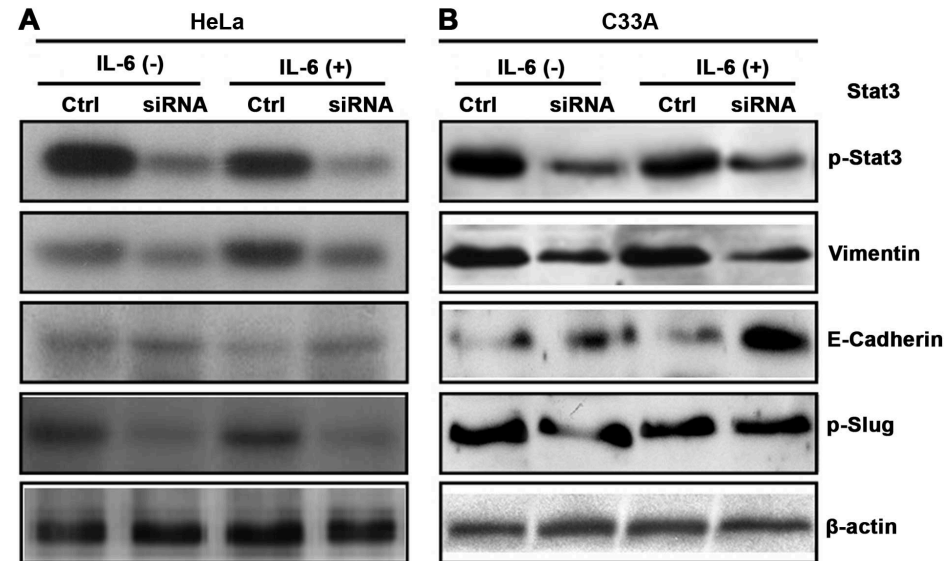
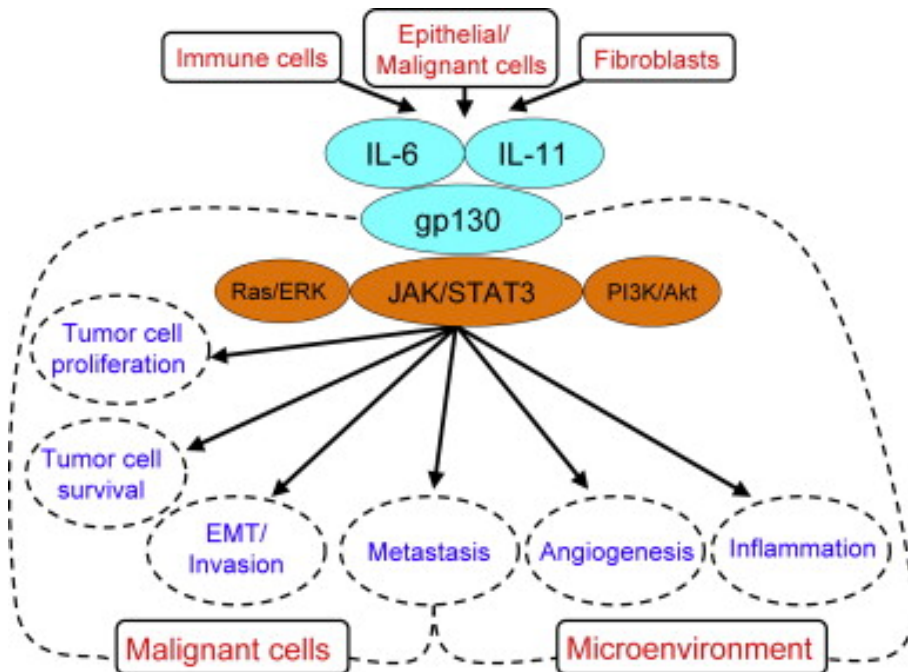
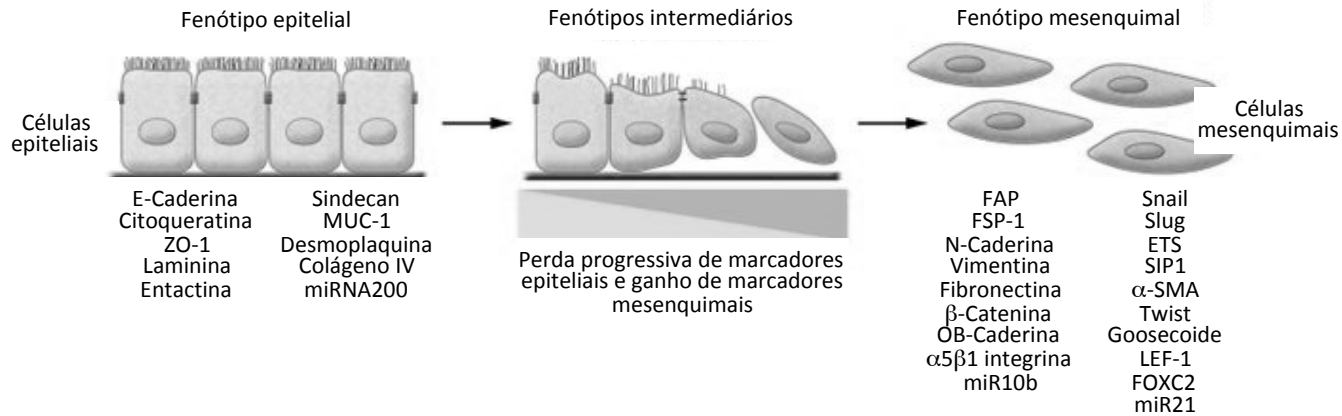


# INFECÇÃO CRÔNICA, INFLAMAÇÃO E CÂNCER

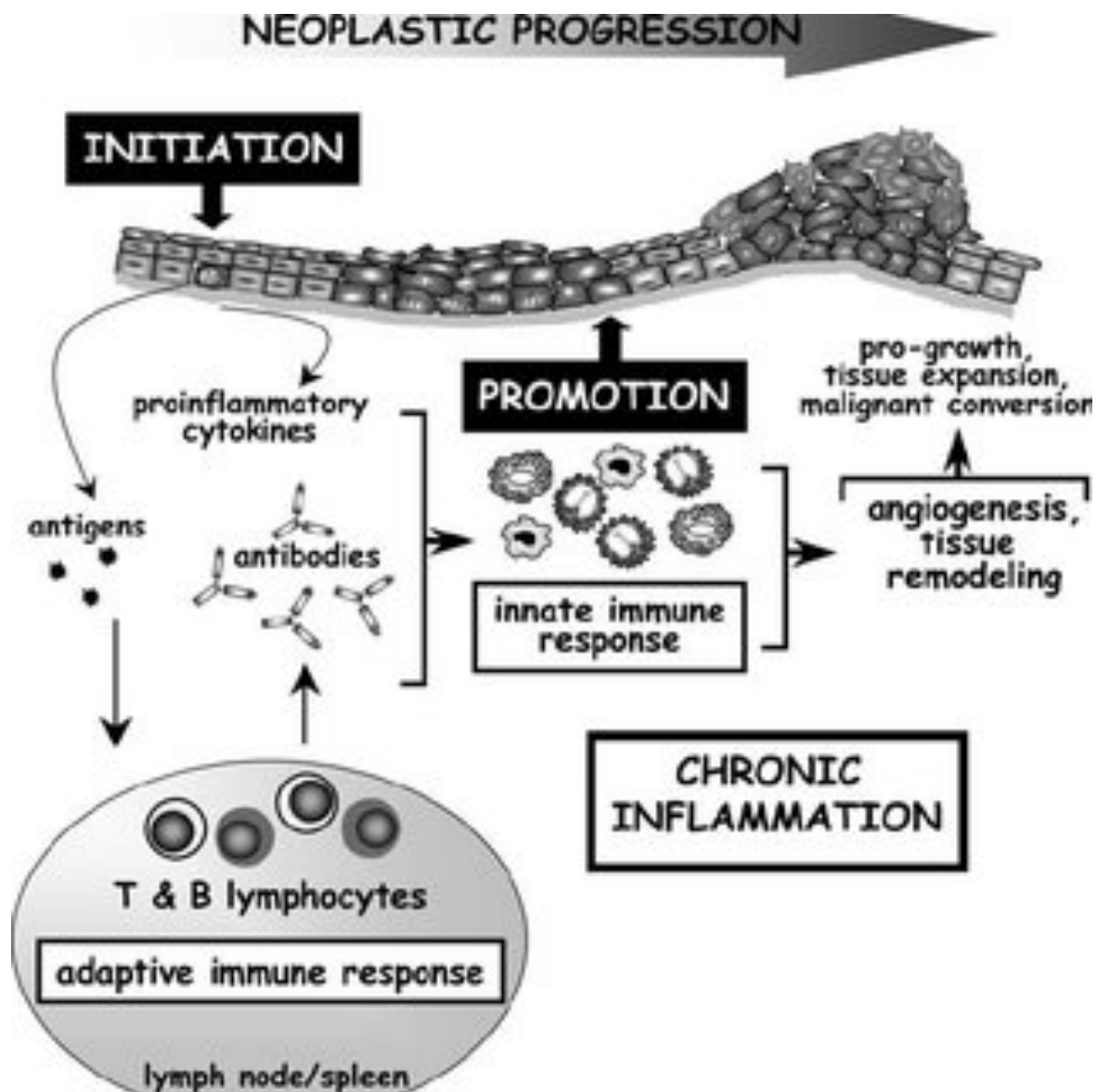




# IL-6/STAT3, INFLAMAÇÃO E TEM



# Anticorpos e inflamação



# ESCAPE

- Células tumorais – comportamento de tecido imunoprivilegiado
- Microambiente tumoral
  - Indução de fenótipo tolerogênico em APCs
  - Recrutamento de células reguladoras
  - Hipóxia e metabolismo levando a imunossupressão
- Efeitos sistêmicos
  - Disparo de respostas reguladoras
  - Produção de células mielóides com viés supressor
- Controle de respostas adaptativas – checkpoint blockade

# ESCAPE – células tumorais

Redução da apresentação por HLA-I (inibição da expressão de Tapasina, de subunidades do imunoproteasoma);

Expressão de HLA-G (inibição da atividade de CD8 e NK);

Resistência à apoptose mediada por TNF $\alpha$  e TRAIL;

Resistência ao efeito citostático de TGF $\beta$ ;

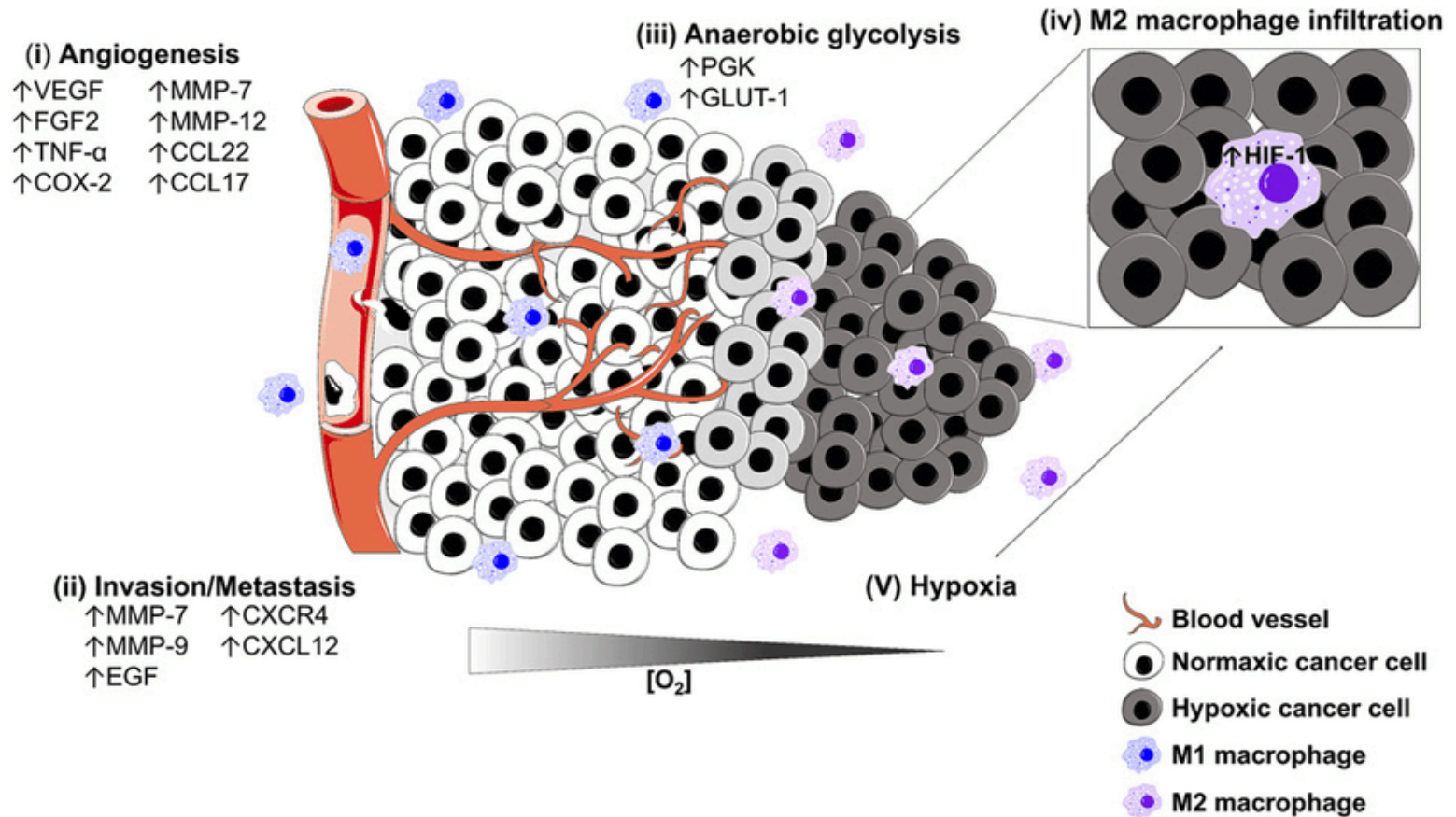
Secreção de citocinas reguladoras (IL-10 e TGF $\beta$ );

Secreção de quimiocinas que recrutam células T reguladoras e células mielóides (CCL20 e CCL2);

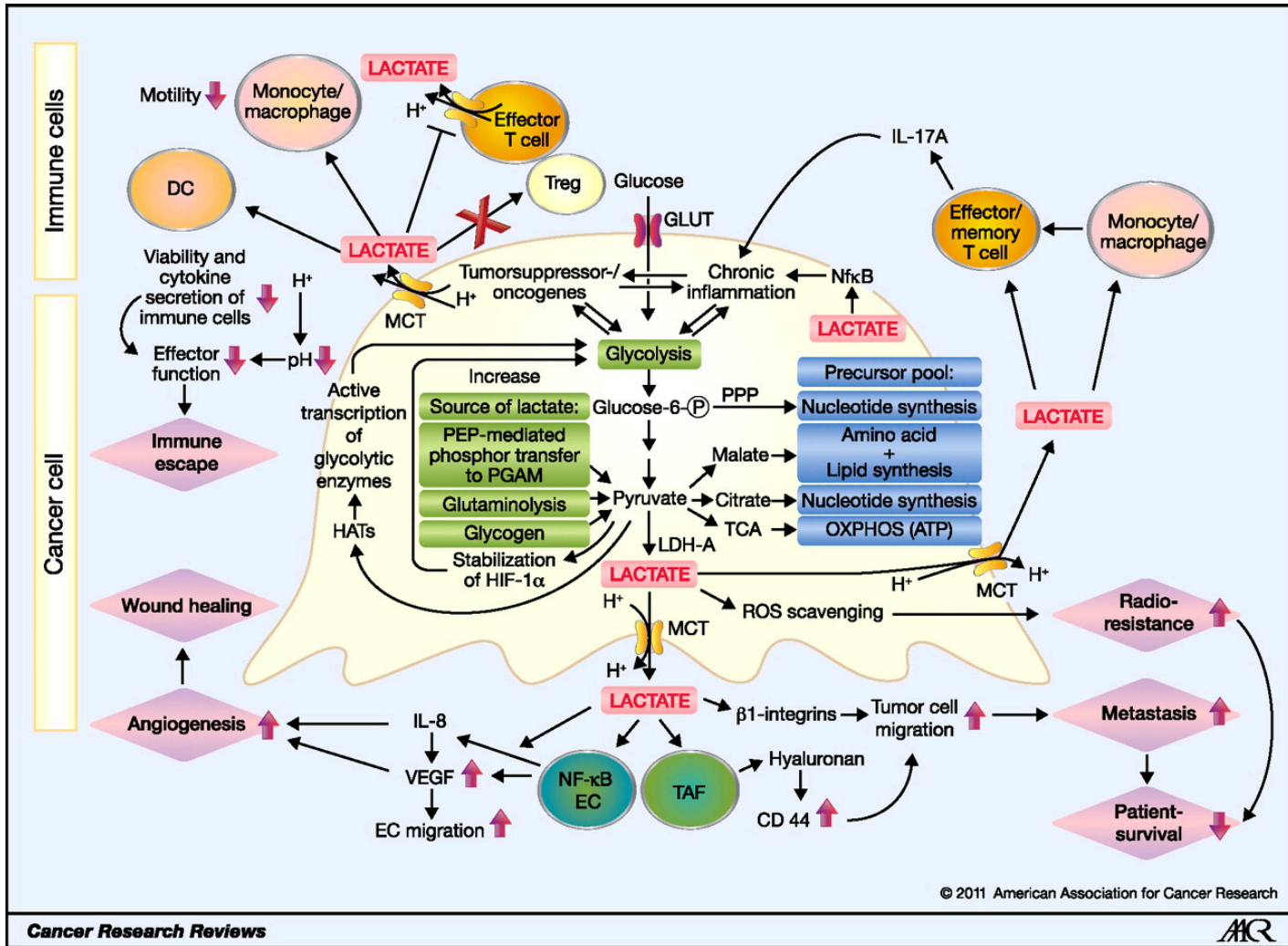
Expressão de IDO, TDO, produção de kinurenina (indução de fenótipo T Regulador), ativação de GCN2 por depleção de triptofano, indução de morte celular;

Expression of PD-L1.

# ESCAPE – Microambiente tumoral



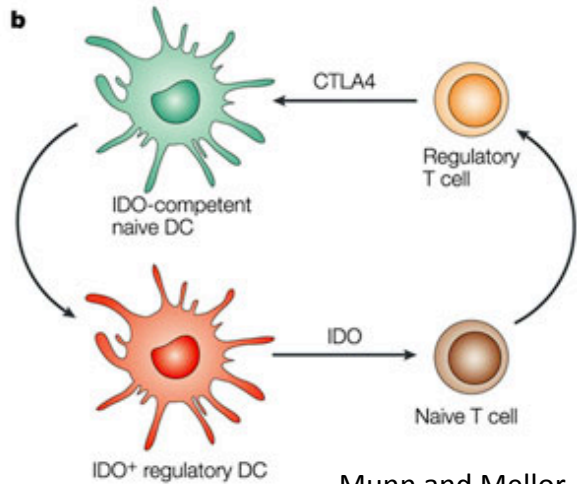
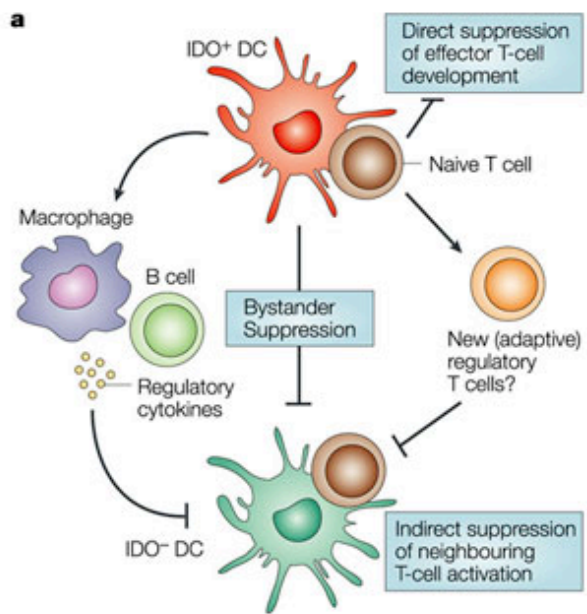
# ESCAPE – Microambiente tumoral





# ESCAPE – APCs tolerogênicas

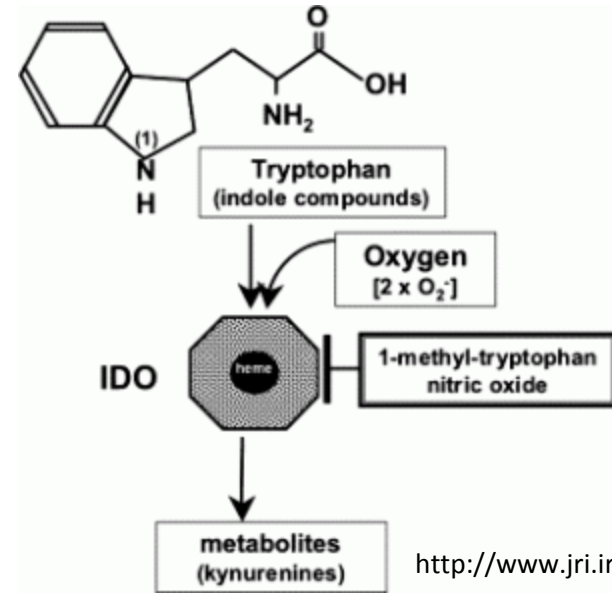
# ESCAPE – APCs tolerogênicas



Munn and Mellor

Nature Reviews | Immunology

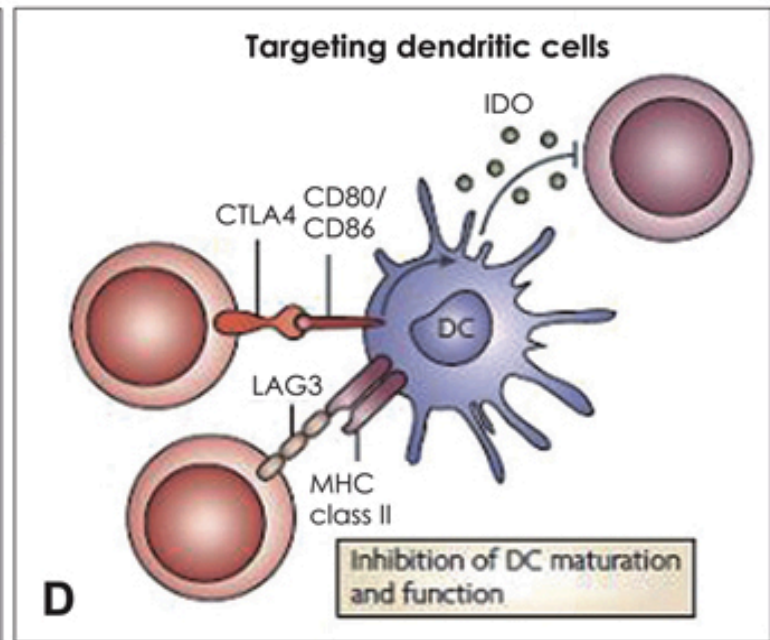
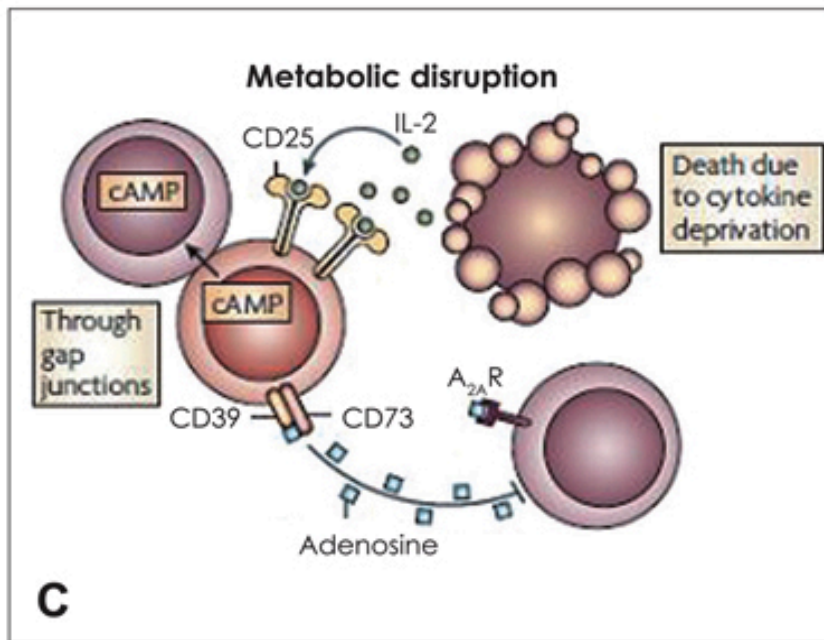
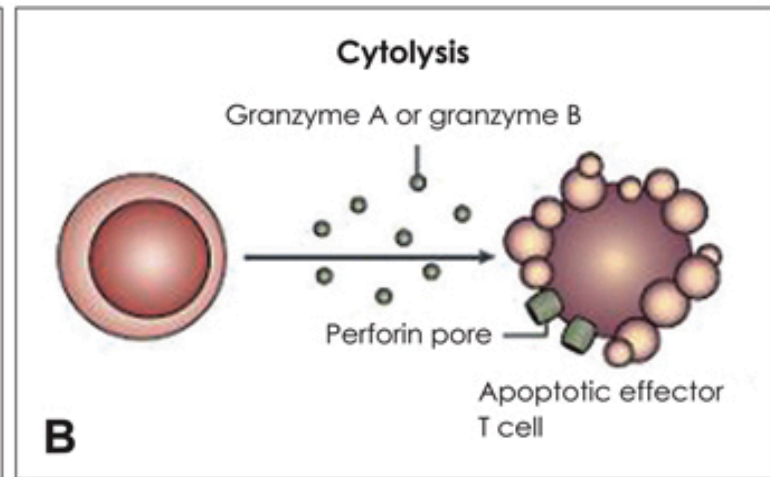
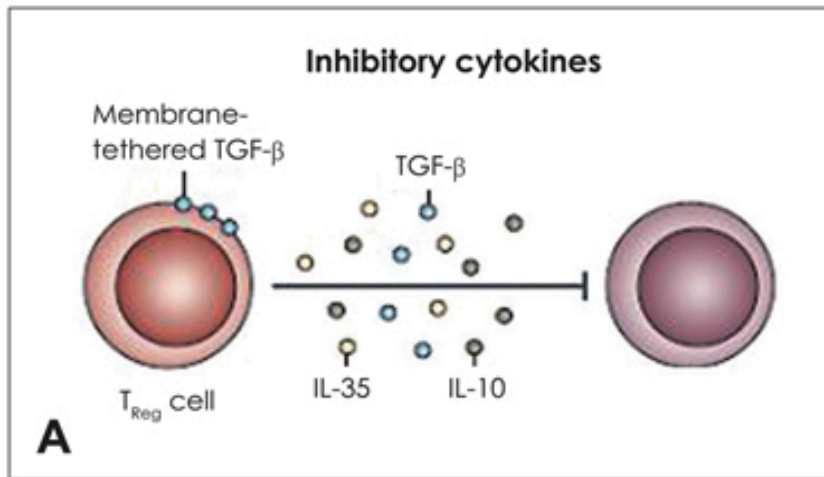
## INDOLEAMINA 2,3 DIOXIGENASE (E TDO)



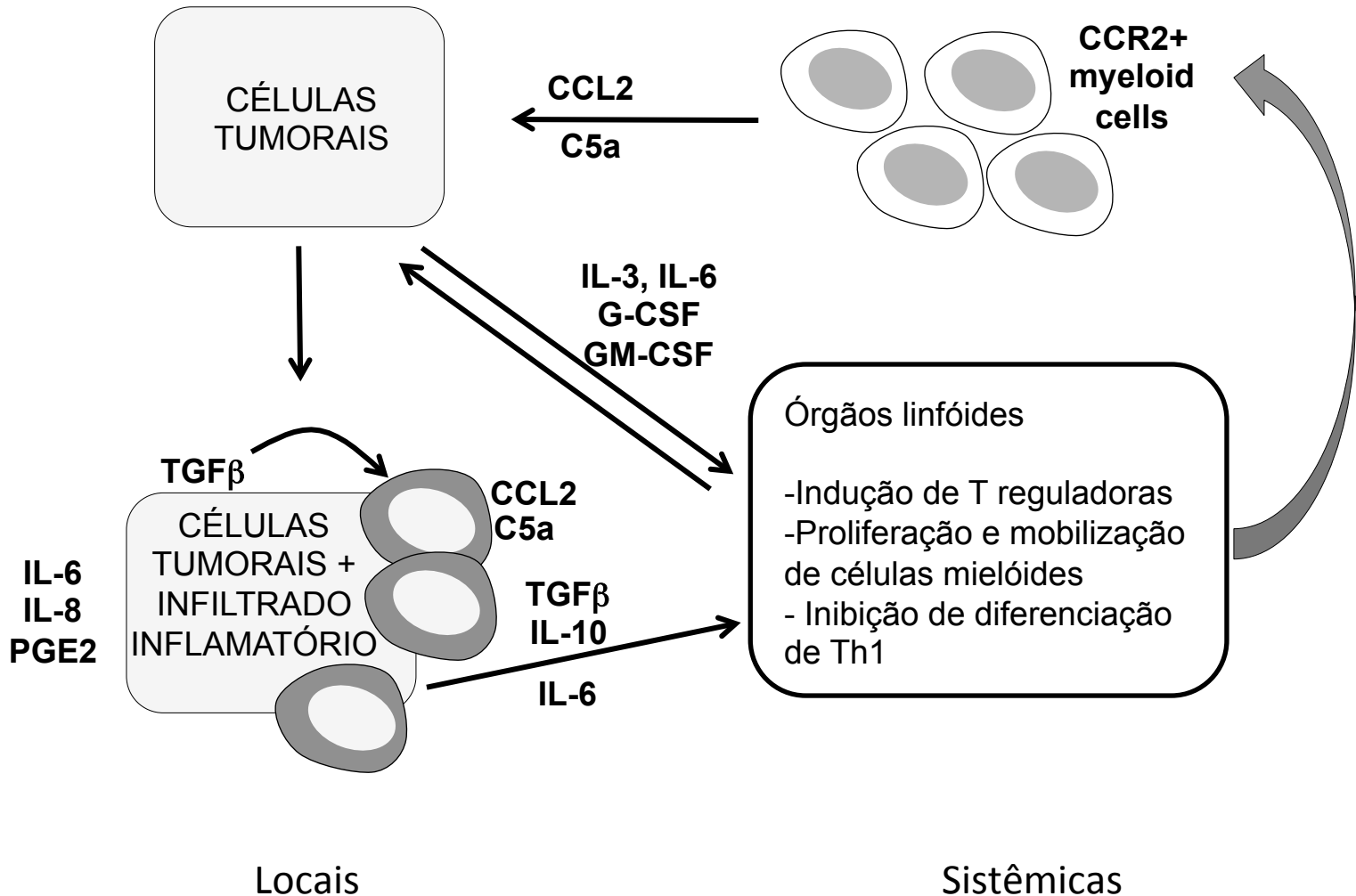
<http://www.jri.ir/article/382>

## INDUÇÃO DE CÉLULAS T REGULADORAS

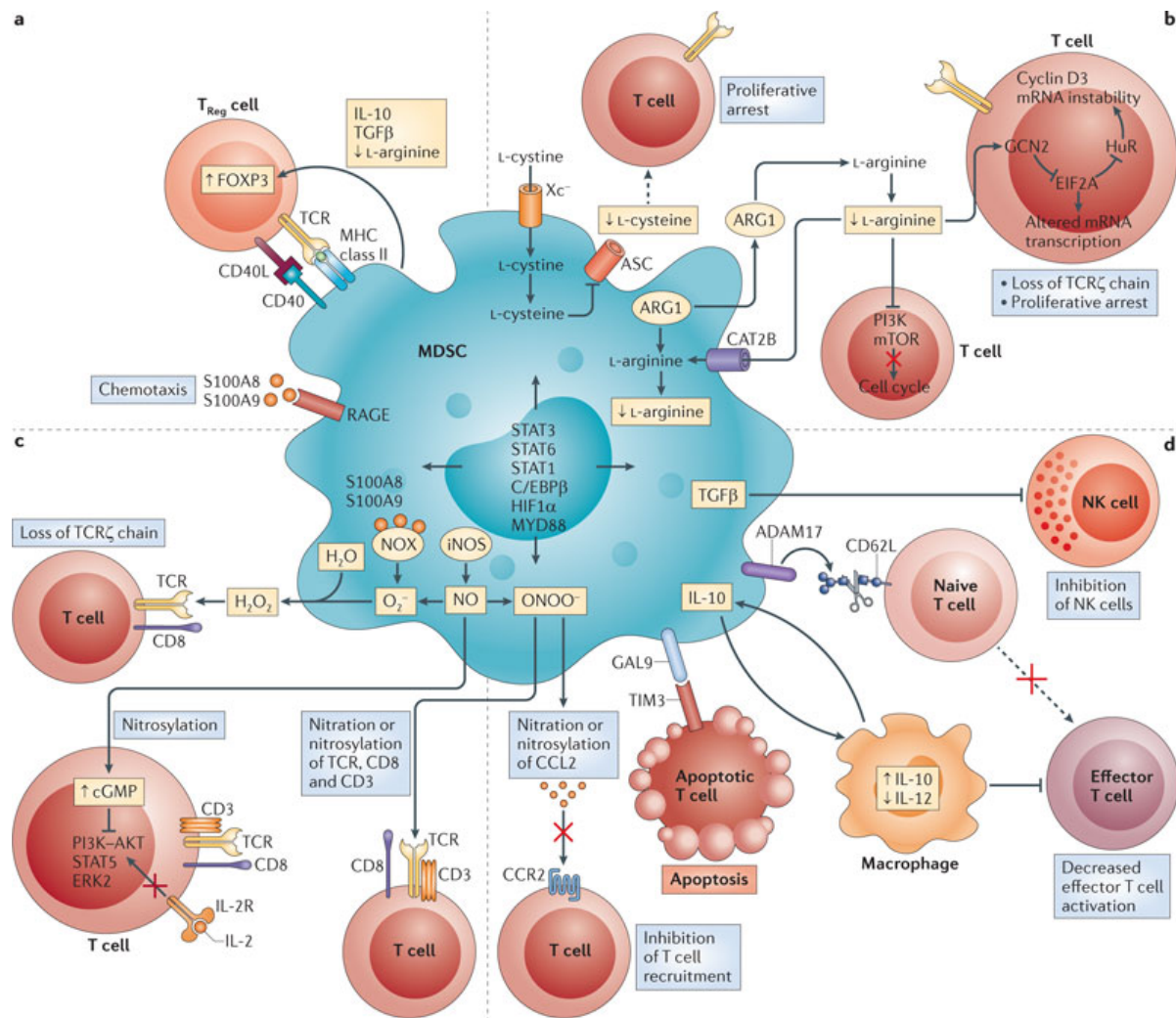
# ESCAPE – CÉLULAS T REGULADORAS



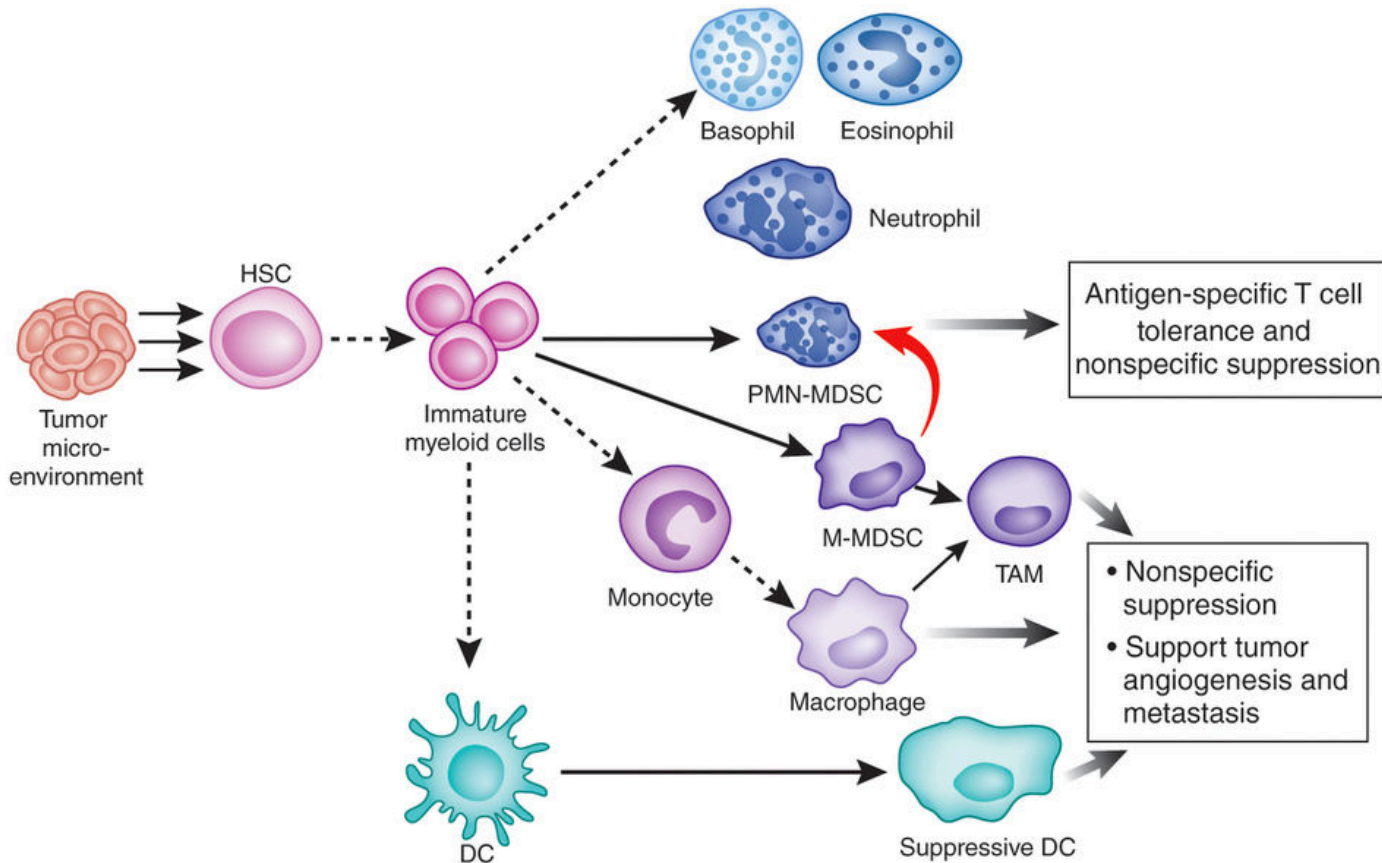
# ESCAPE – indução de respostas sistêmicas



# CÉLULAS MIELODERIVADAS SUPRESORAS



# ESCAPE - CÉLULAS MIELÓIDES



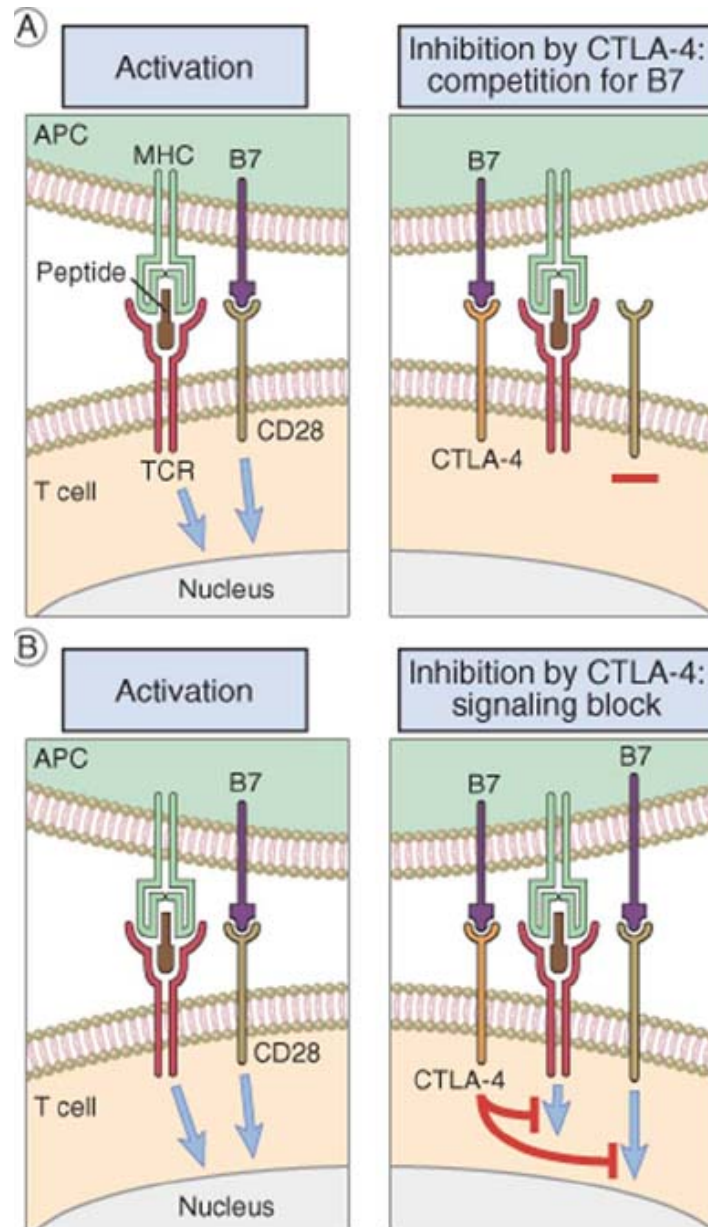
ESTRESSE OXIDATIVO  
CITOCINAS SUPRESSORAS  
ATIVIDADE DE ARGINASE  
EXPRESSÃO DE IDO  
EXPRESSÃO DE PD-L1



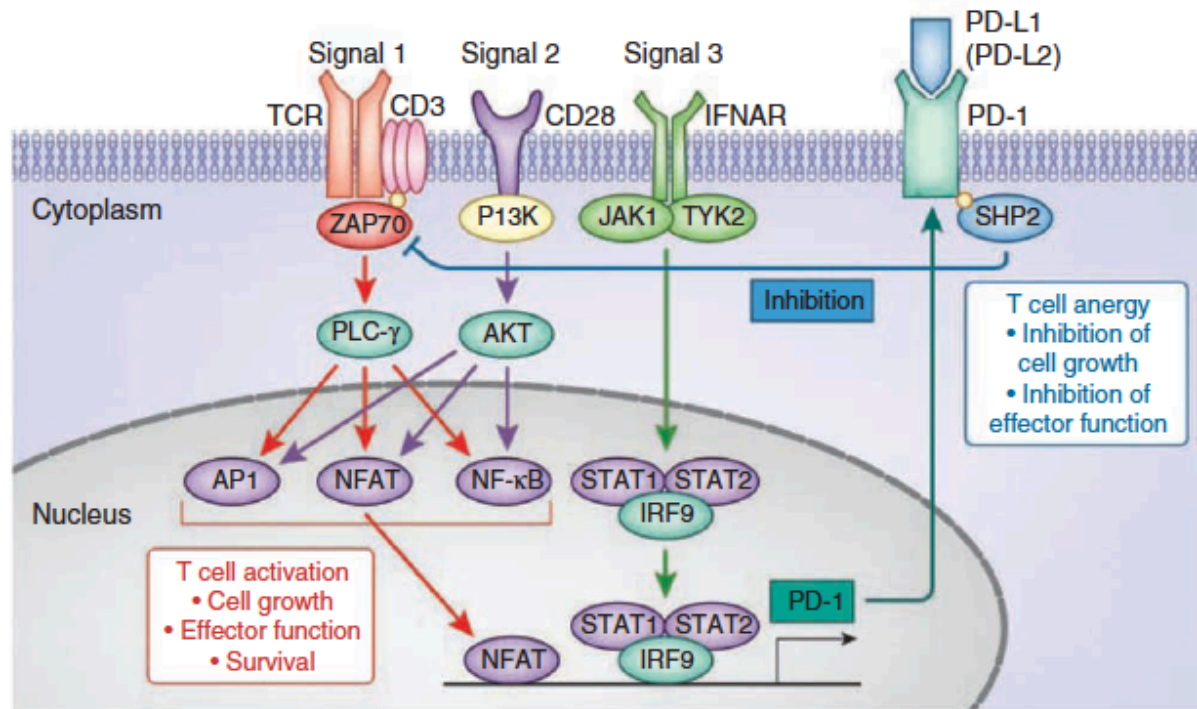
# CHECKPOINT BLOCKADES

# CTLA-4 - Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4

Activation of PPA2  
(serine/threonine  
phosphatase)

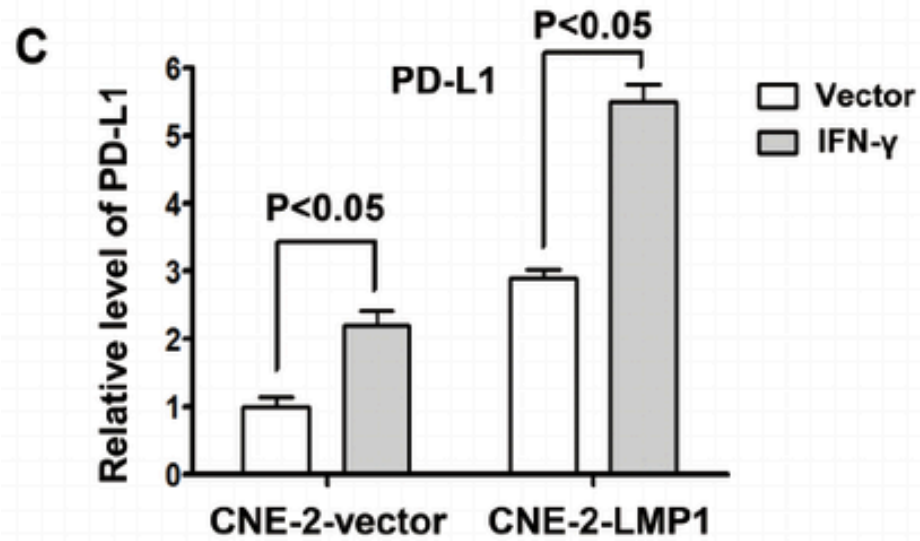
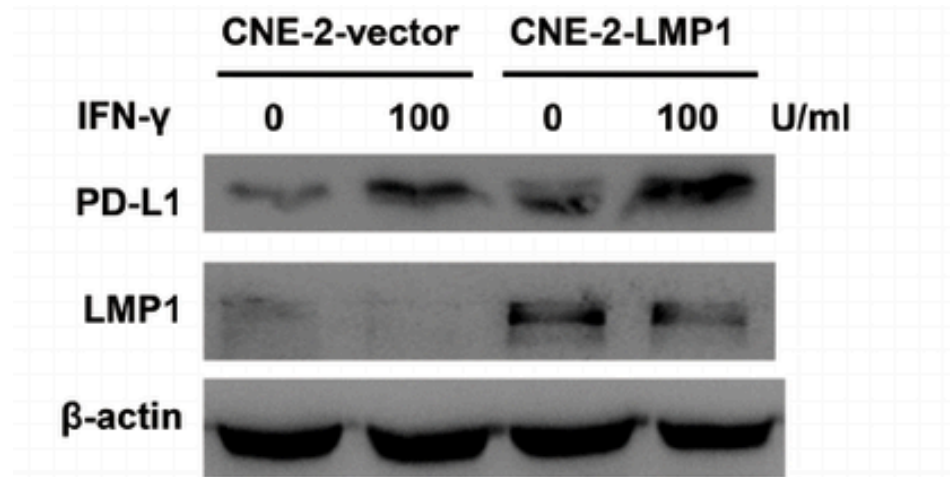


# PD-1/PD-1L – T CELL EXHAUSTION

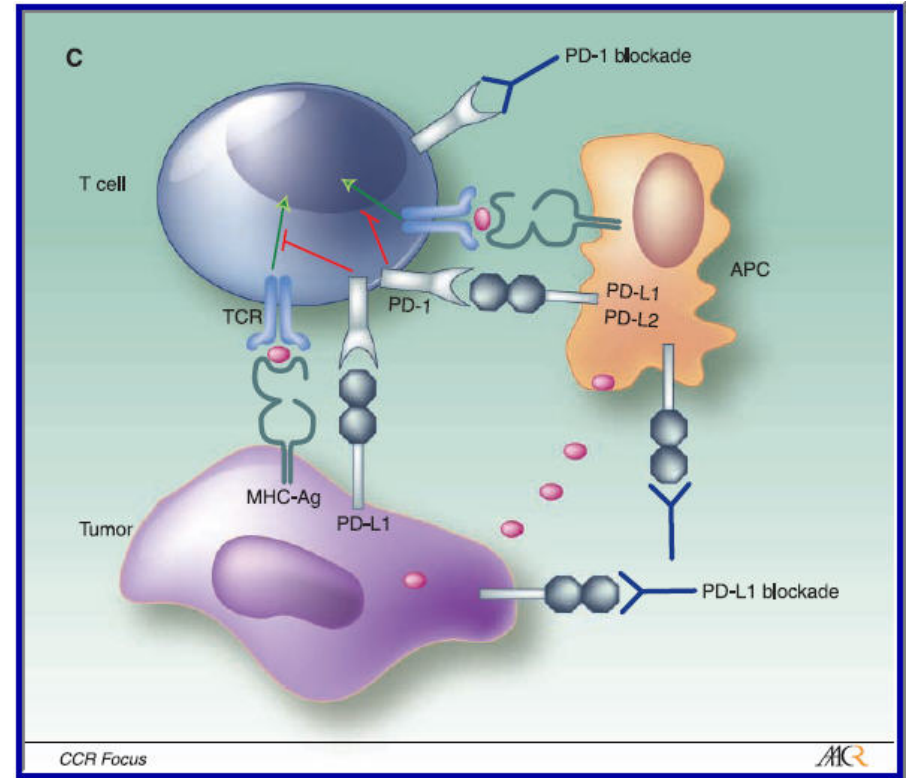
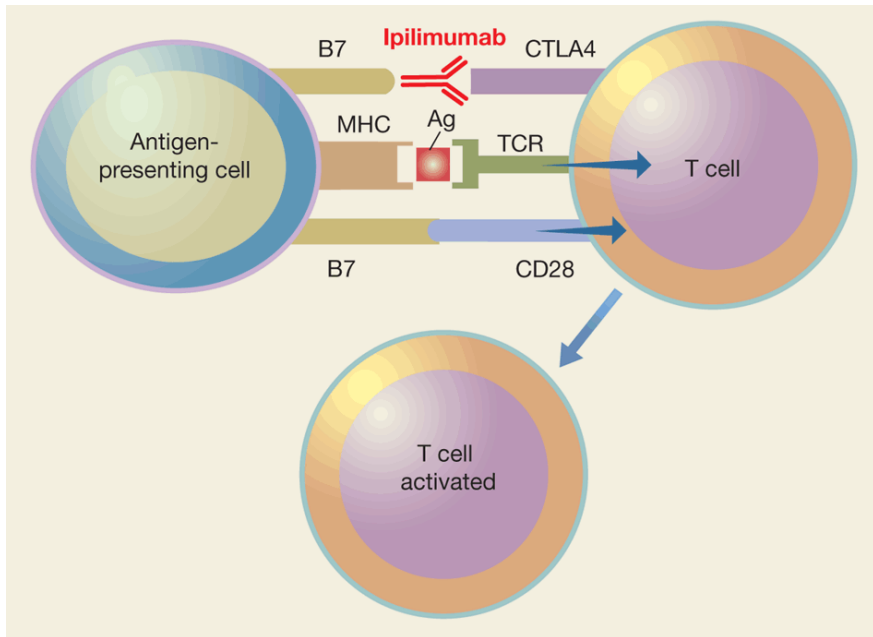


A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application

# IFN $\gamma$ INDUZ EXPRESSÃO DE PD-L1

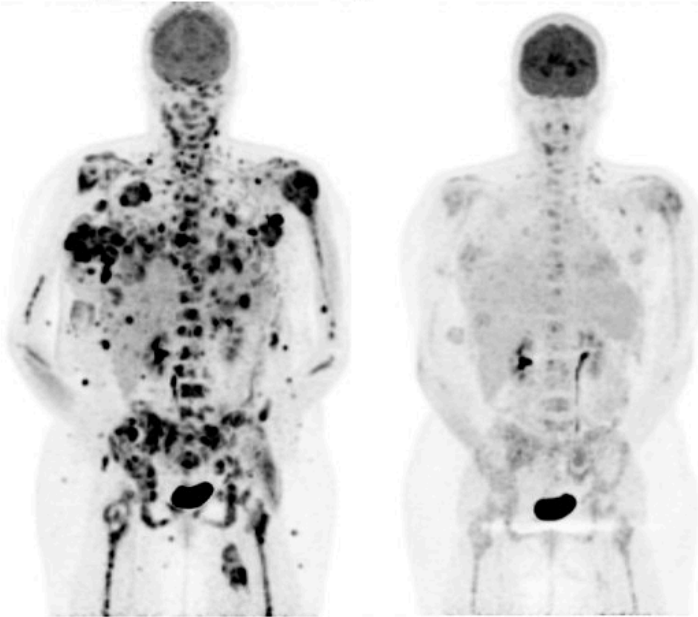


# OPORTUNIDADES TERAPÊUTICAS



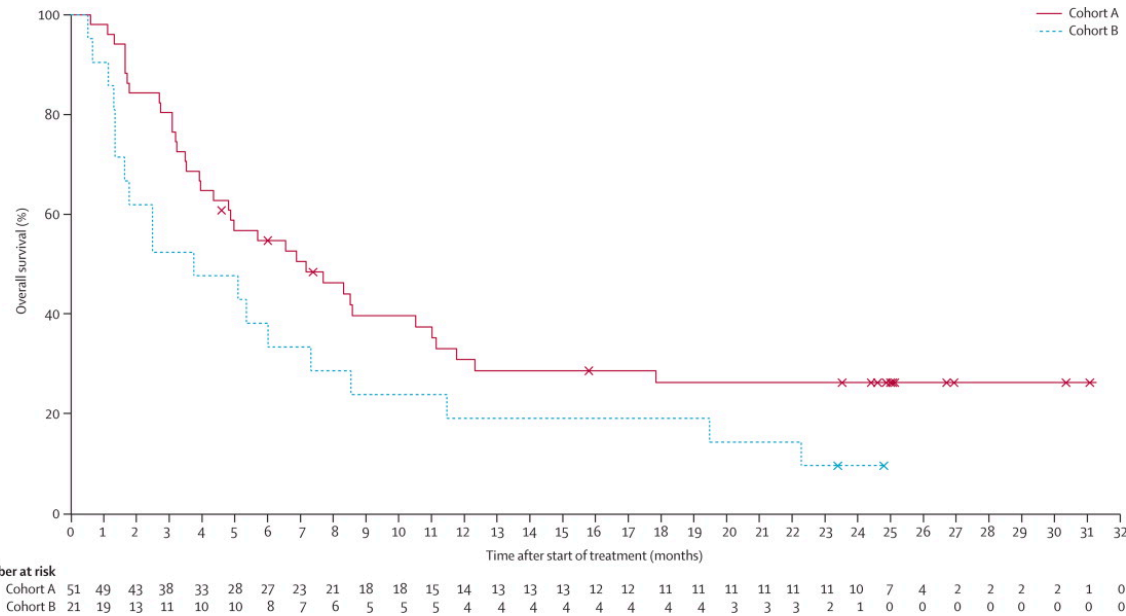
# IMPILIMUMAB (ANTI-CTLA-4)

## Targeted Therapy for Melanoma



Widespread mets on PET

After PLX4032

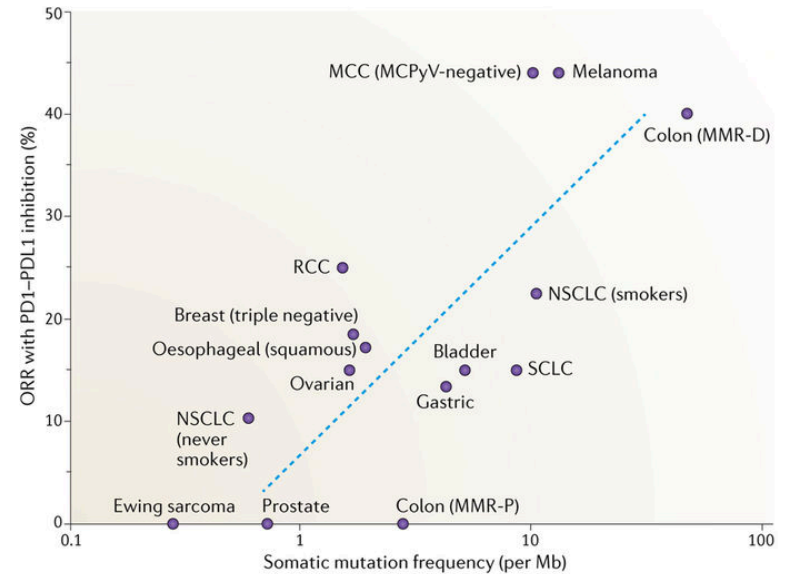
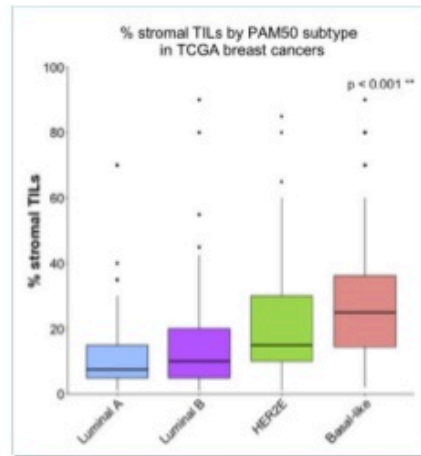
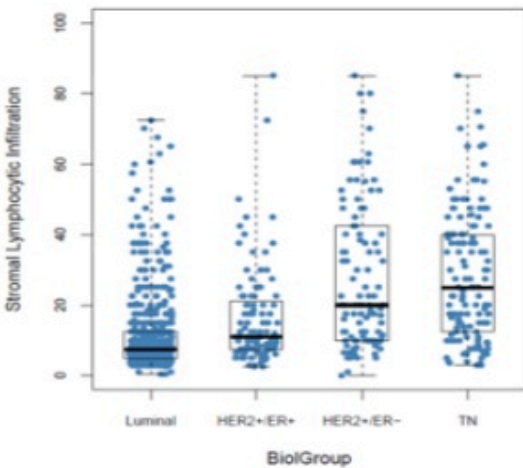


THE LANCET  
Oncology

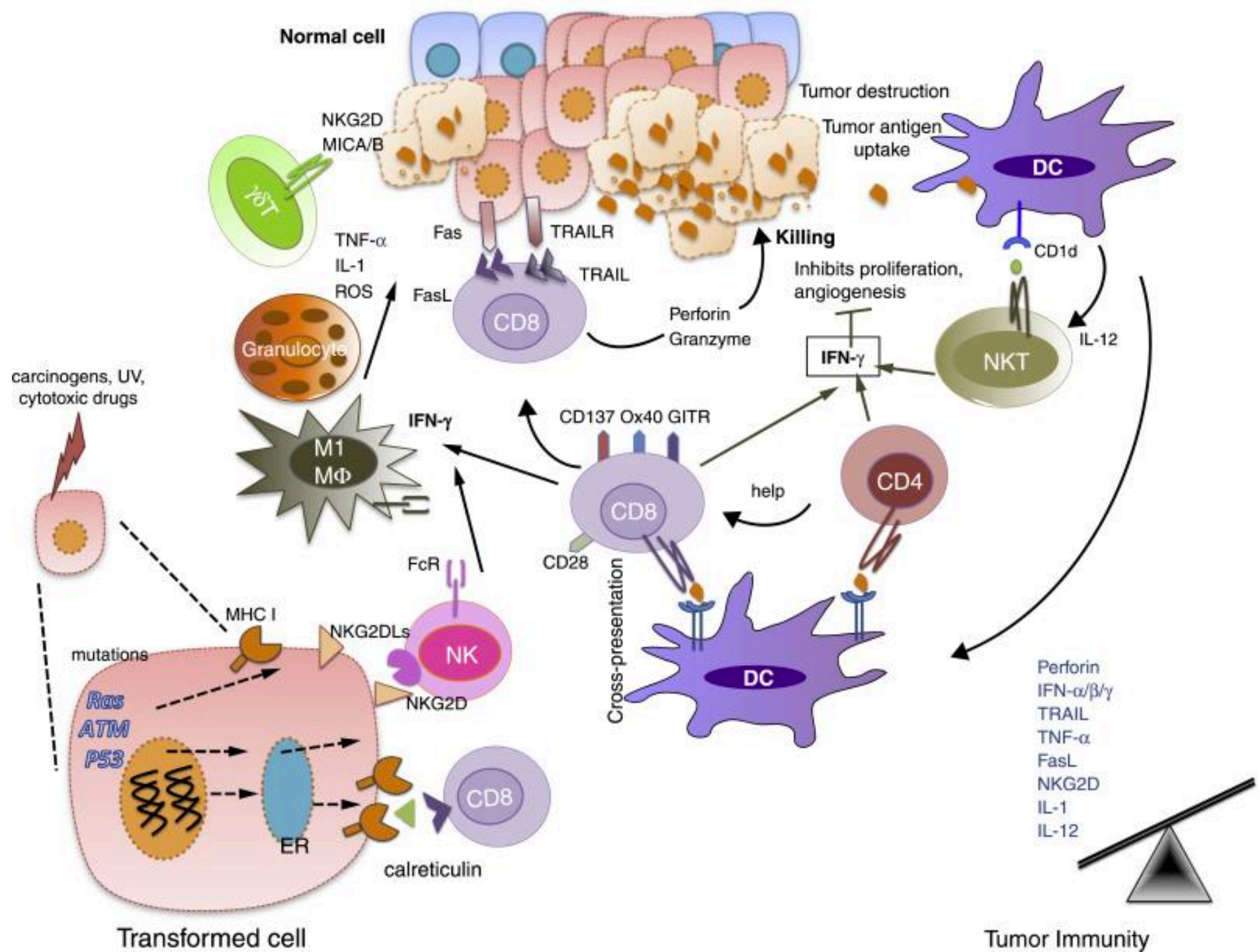
*Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial.*  
 Prof Kim Margolin, MD<sup>1</sup> Correspondence information about the author Prof Kim Margolin Email the author Prof Kim Margolin, Marc S Ernstoff, MD, Omid Hamid, MD, Donald Lawrence, MD, David McDermott, MD, Igor Puzanov, MD, Jedd D Wolchok, MD, Prof Joseph I Clark, MD, Mario Sznol, MD, Theodore F Logan, MD, Jon Richards, MD, Tracy Michener, PharmD, Agnes Balogh, MS, Kevin N Heller, MD, F Stephen Hodi, MD

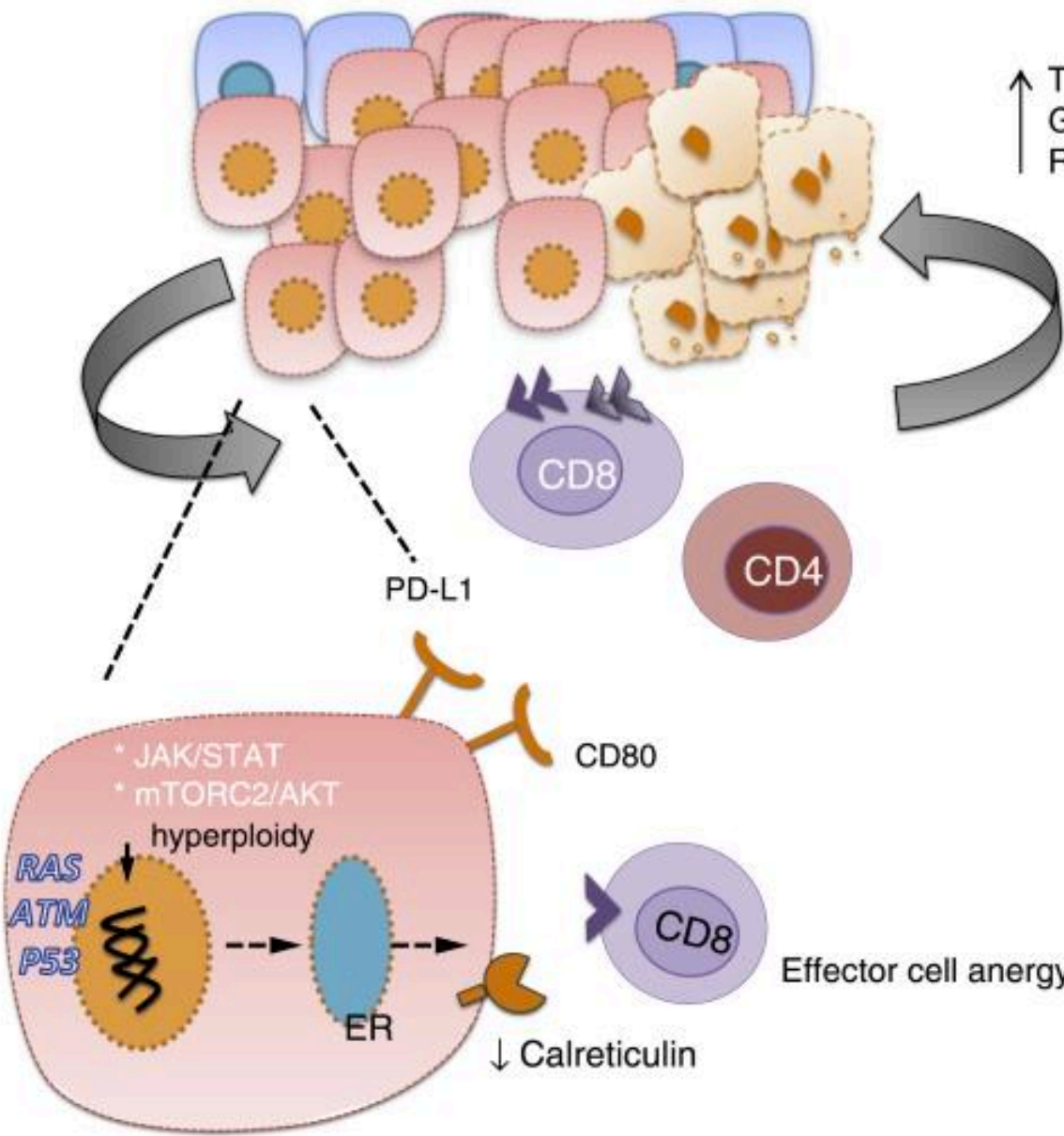


# TUMORES COM MAIOR INFILTRAÇÃO POR LINFÓCITOS T E MAIOR FREQUÊNCIA DE MUTAÇÕES SÃO MELHORES CANDIDATOS PARA TRATAMENTO COM ANTICORPOS CONTRA CHECKPOINT BLOCKADE



Loi S, et al. J Clin Oncol 2013;Onc 2016  
Luen, et al. Breast, 2016  
Stanton, Adams, Disis. JAMA



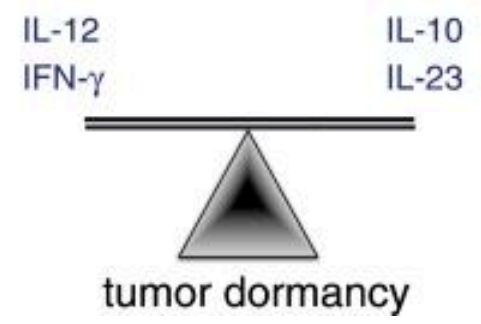


↑ Tumor cell variants  
Genetic and epigenetic changes  
Resistance to immune detection

Detection of equilibrium phase  
Drivers of equilibrium phase  
Tumor antigens at the equilibrium phase  
Targeting tumors at the equilibrium phase

NK cells,  
IL-4, IL-17A,  
IFN- $\alpha/\beta$   
IFNAR1

X



?





# RESUMO

- Tumores são reconhecidos pelo sistema imune;
- As respostas inflamatórias são essenciais para o disparo de respostas imunes antitumorais;
- As respostas inflamatórias crônicas podem ser fator de risco para desenvolvimento de câncer
- Há vários mecanismos de evasão tumoral, diretos da célula tumoral ou disparados pelo microambiente tumoral;
- Câncer é uma doença crônica e leva a mecanismos de controle das respostas imunes que inibem as respostas antitumorais.

