



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

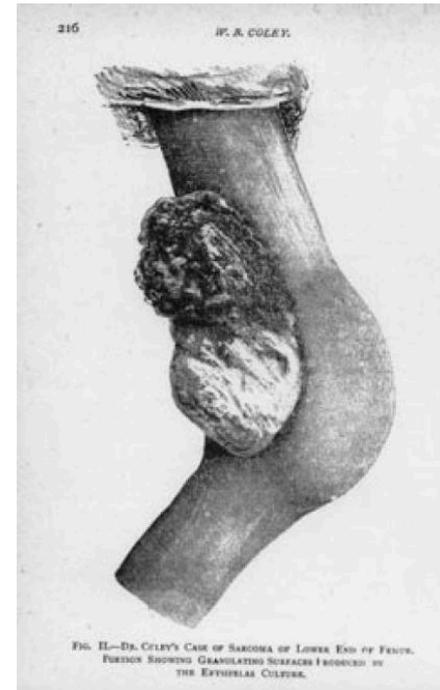
Metchnikoff (1883) e von Behring (1890):
Imunologistas celulares x humorais

PERSPECTIVA HISTÓRICA



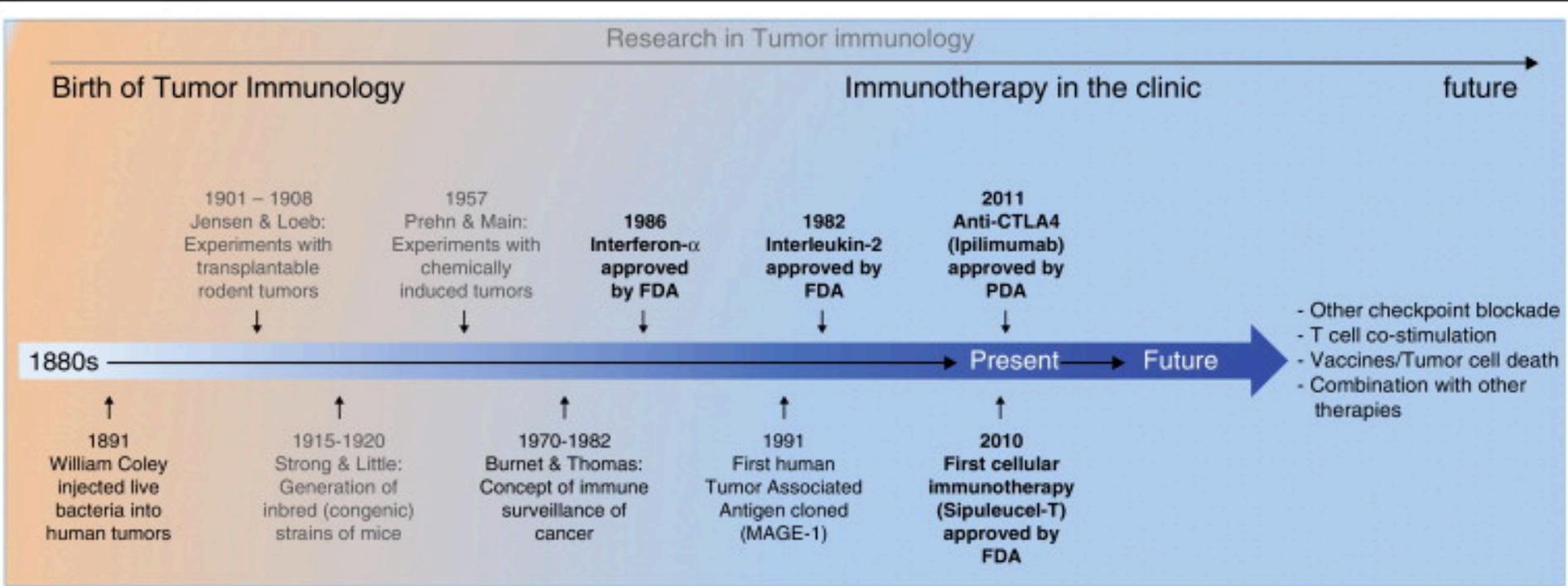
William Coley
MSKCC – NY

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



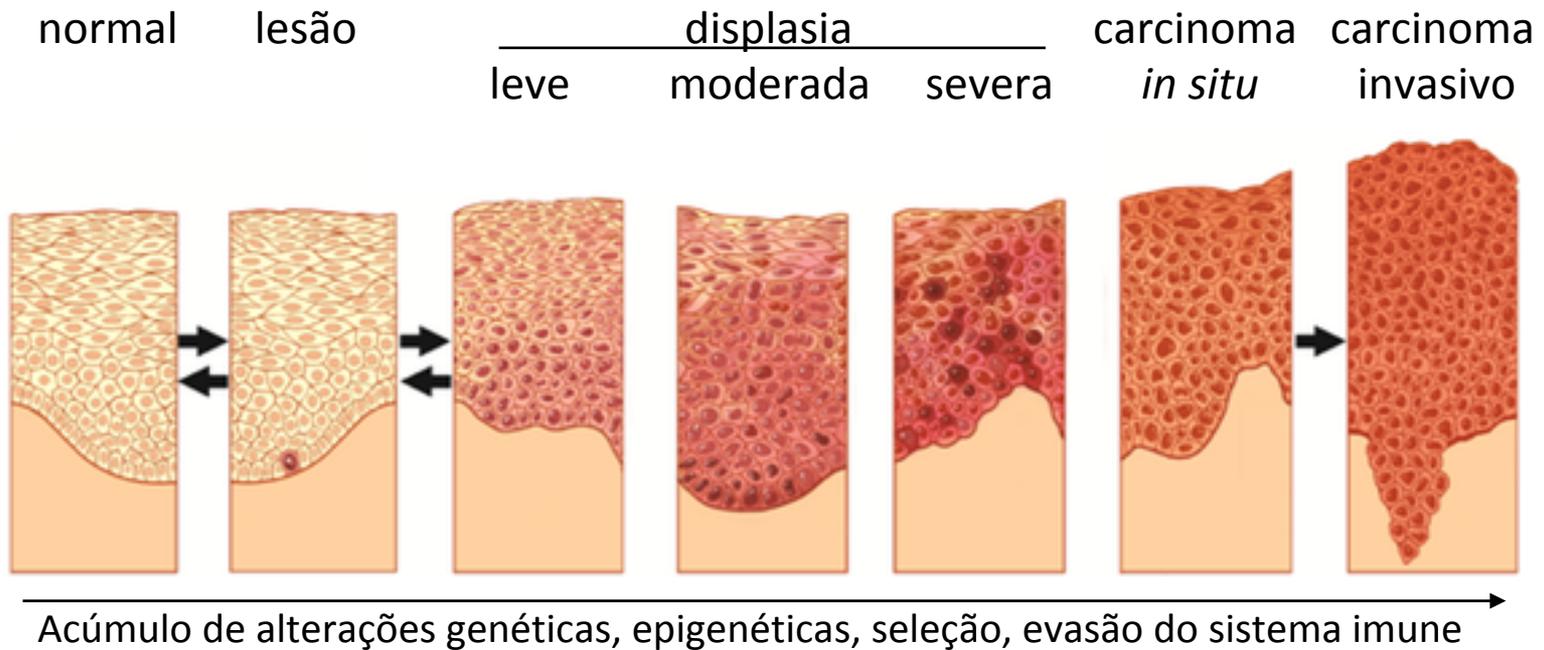
1891 – tratamento de pacientes com Sarcoma, com inoculação de *Streptococcus pyogenes* (Culturas cedidas por Kock) nos tumores

PERSPECTIVA HISTÓRICA



CÂNCER

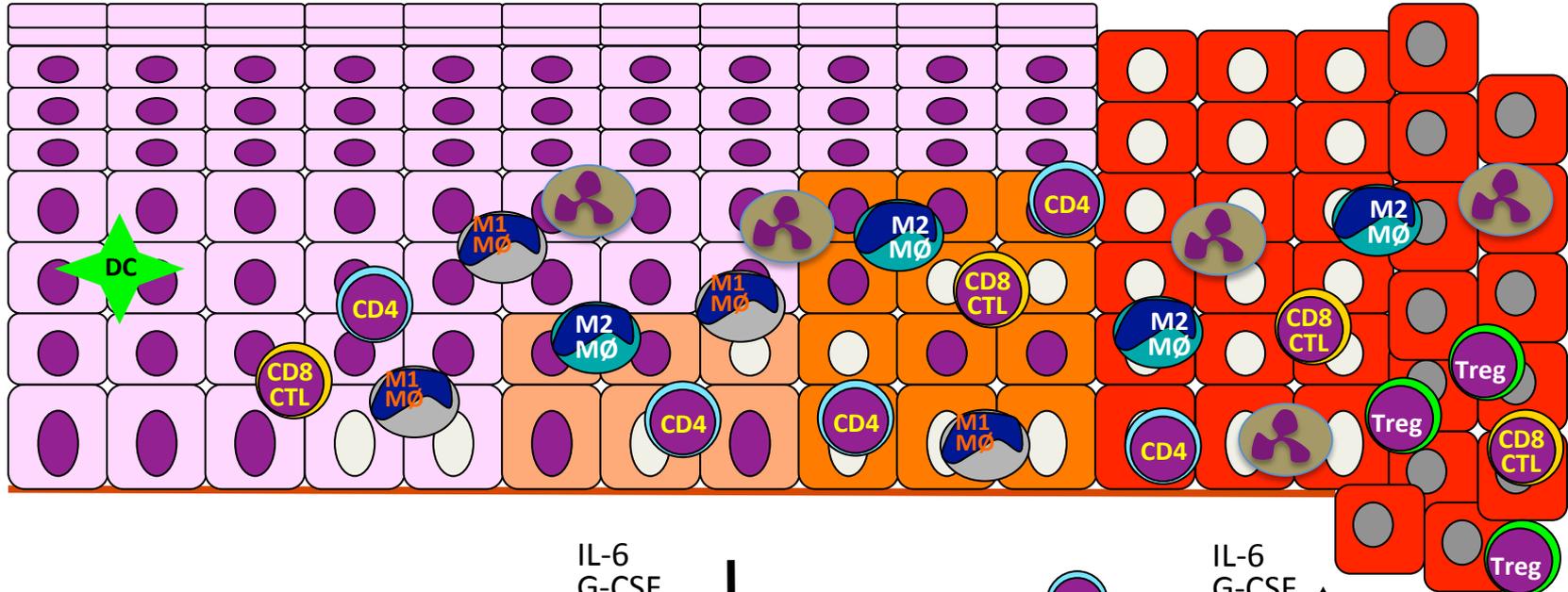
Câncer é uma coleção de doenças que podem acontecer em praticamente qualquer tecido humano, onde células ganham a capacidade de proliferação descontrolada e capacidade de invasão de outros tecidos. (NCI)



"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

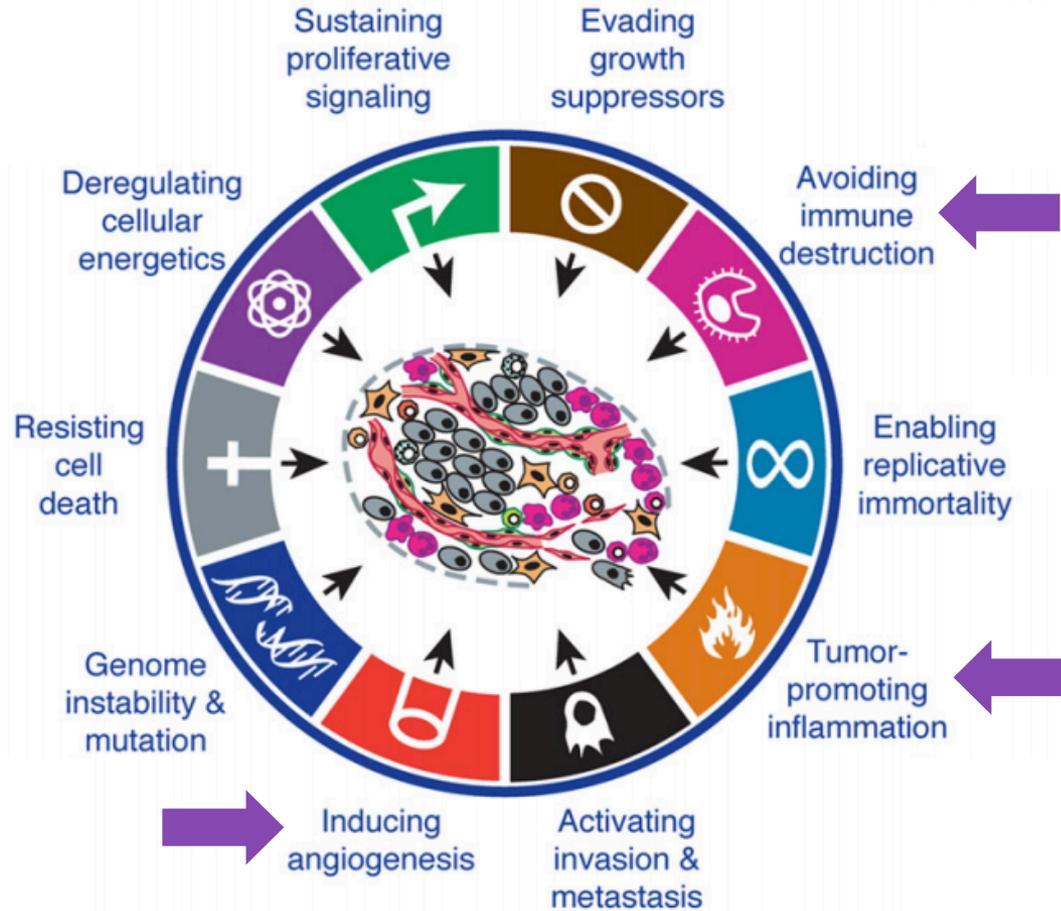
INDIRETOS

Inflamação causando estresse oxidativo – mutação

Inflamação levando à produção de citocinas e fatores de crescimento

Angiogênese mediada por células inflamatórias

THE HALLMARKS OF CANCER

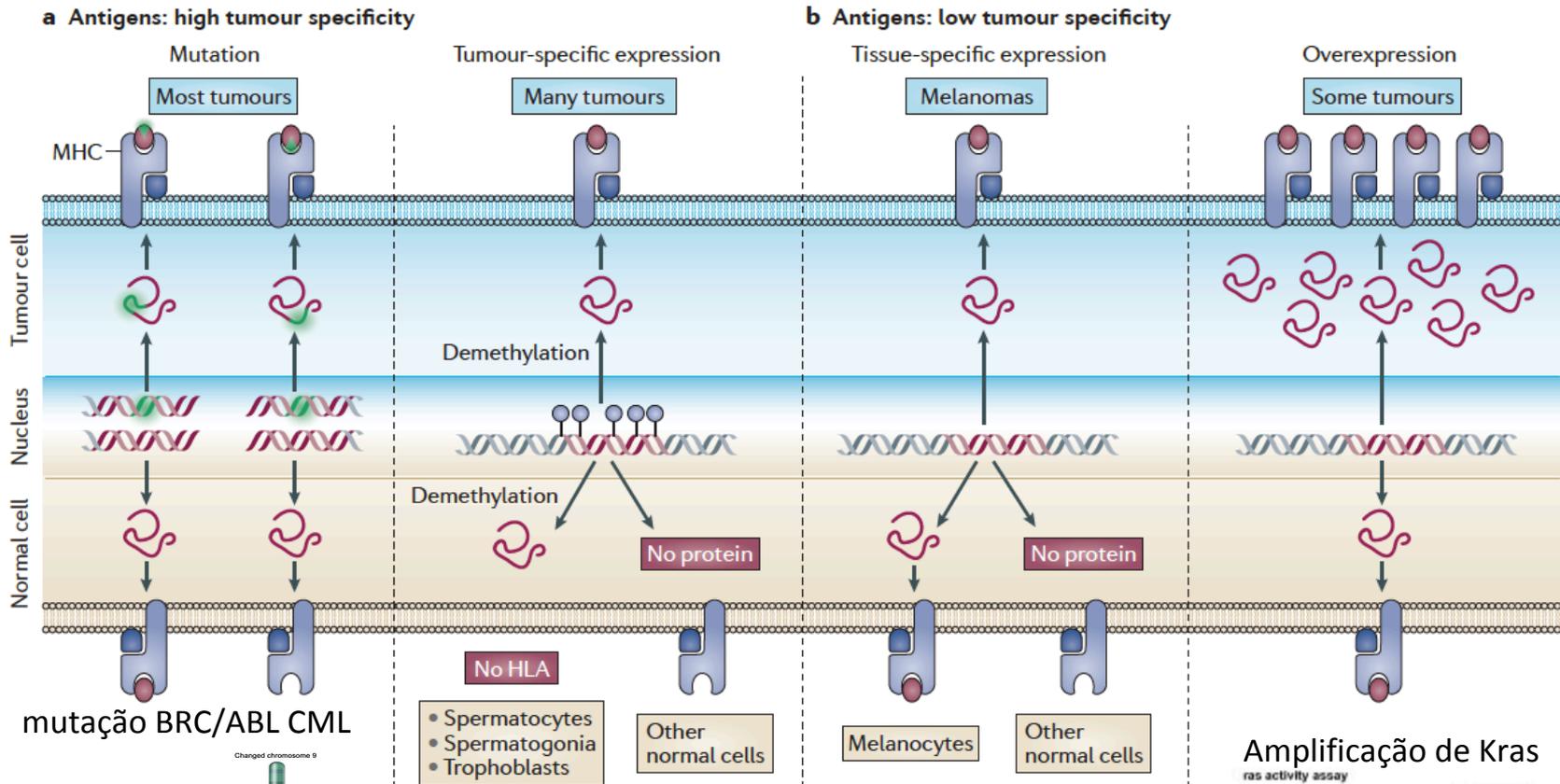


Hanahan & Weinberg, 2011

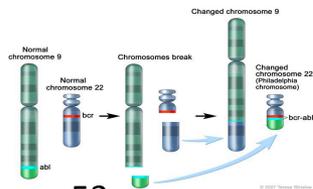
RESPOSTAS IMUNES CONTROLAM O CRESCIMENTO DE TUMORES

- 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



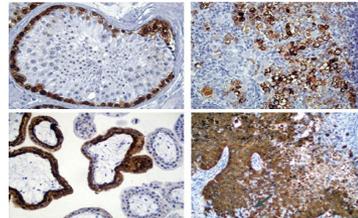
mutação BRC/ABL CML



Mutação em p53

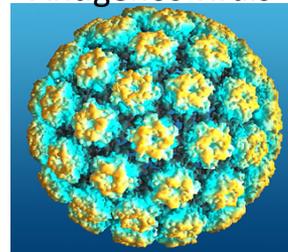


Antígenos câncer/testis



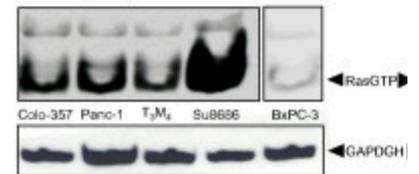
Simpson A et al. Nat Rev 2005;5:615.

Antígenos virais



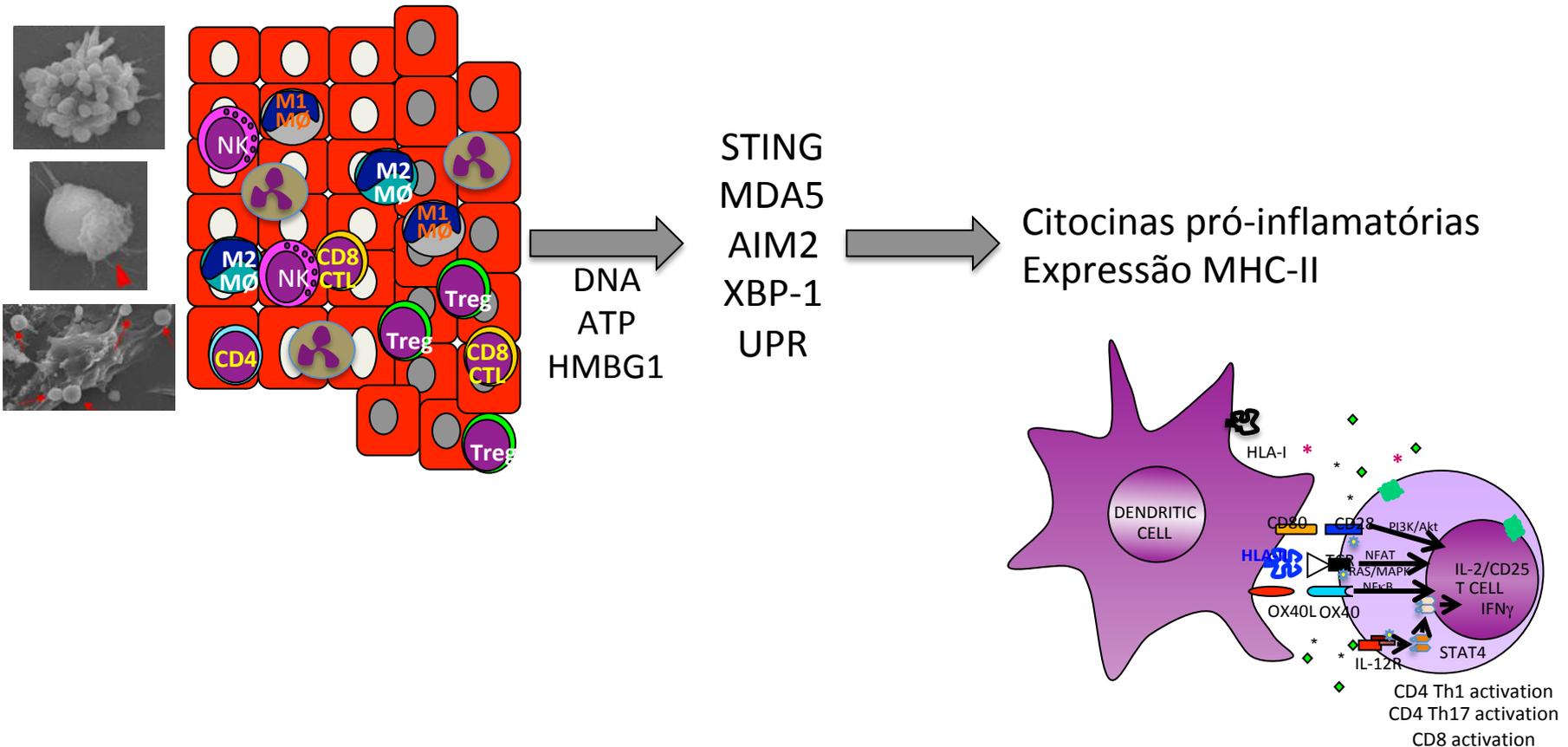
Amplificação de Kras

ras activity assay



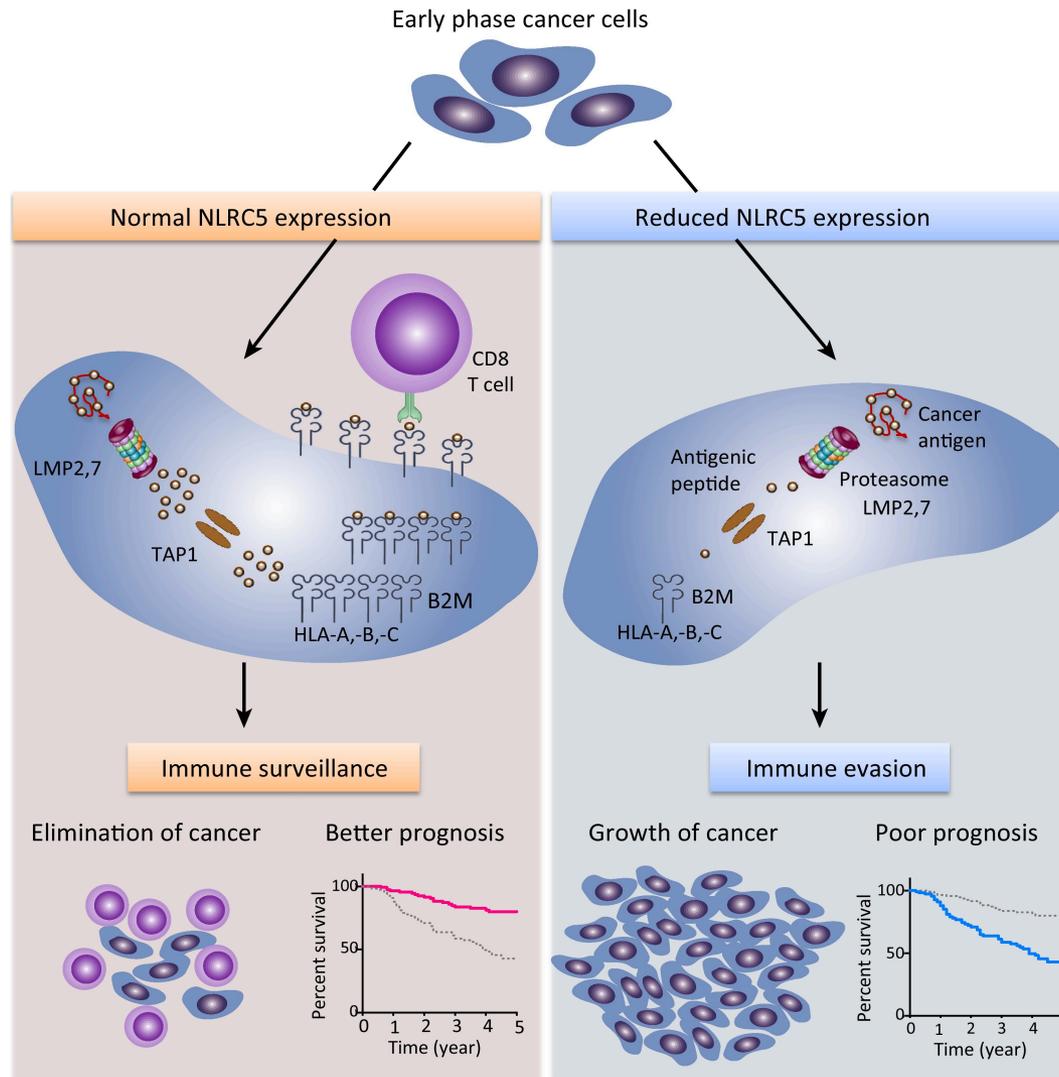
SINAIS INFLAMATÓRIOS NO MICROAMBIENTE TUMORAL

ATIVAÇÃO DE APCs

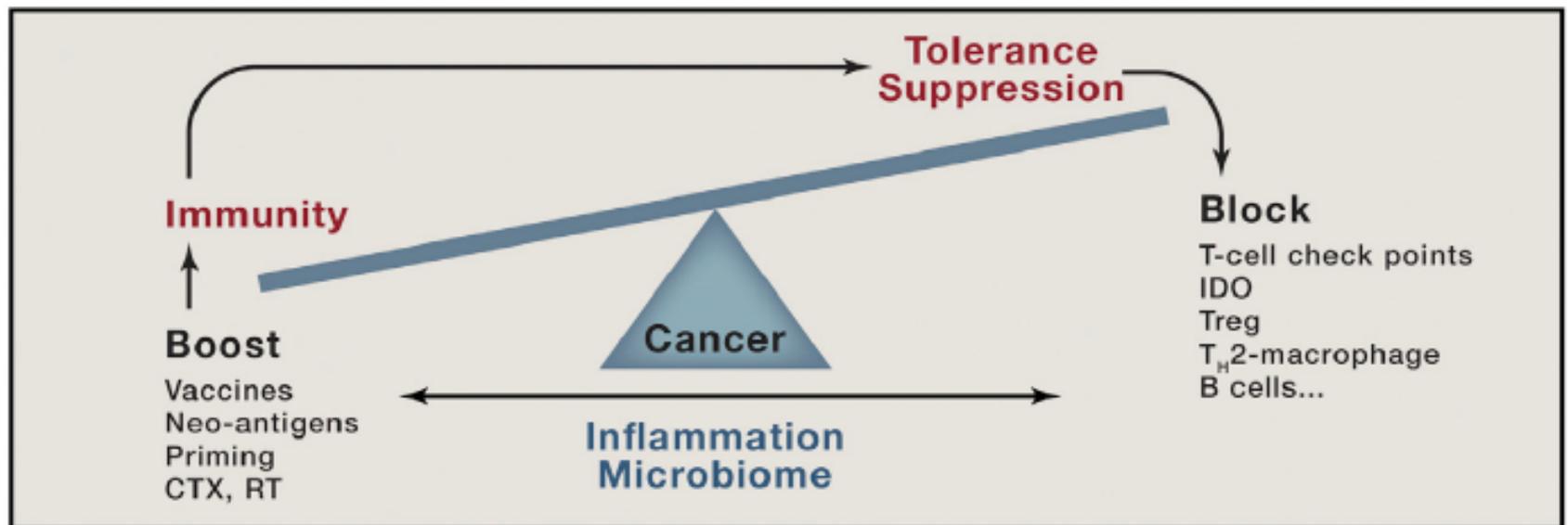


SINAIS INFLAMATÓRIOS NO MICROAMBIENTE TUMORAL

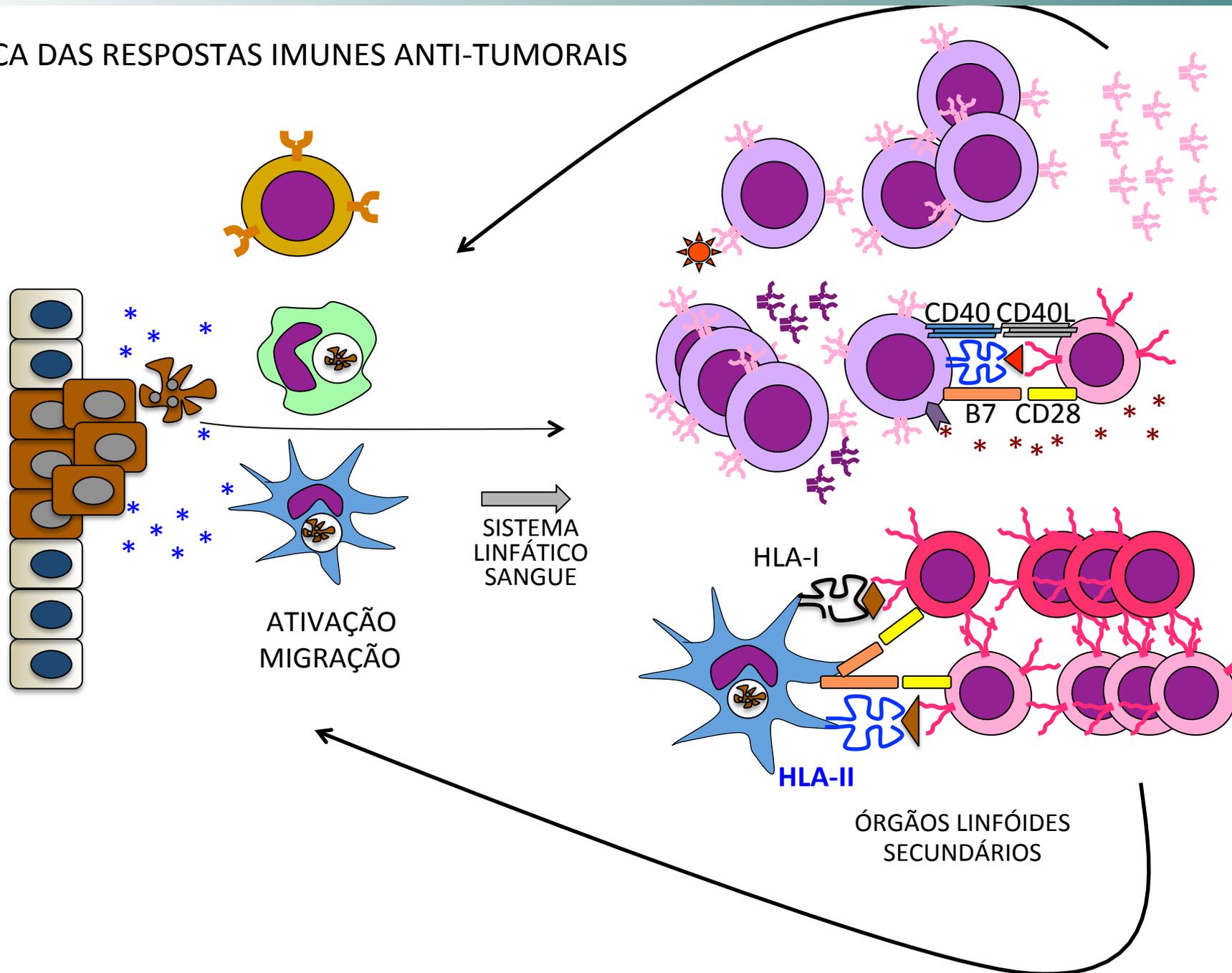
AUMENTO DO RECONHECIMENTO DE ALVOS



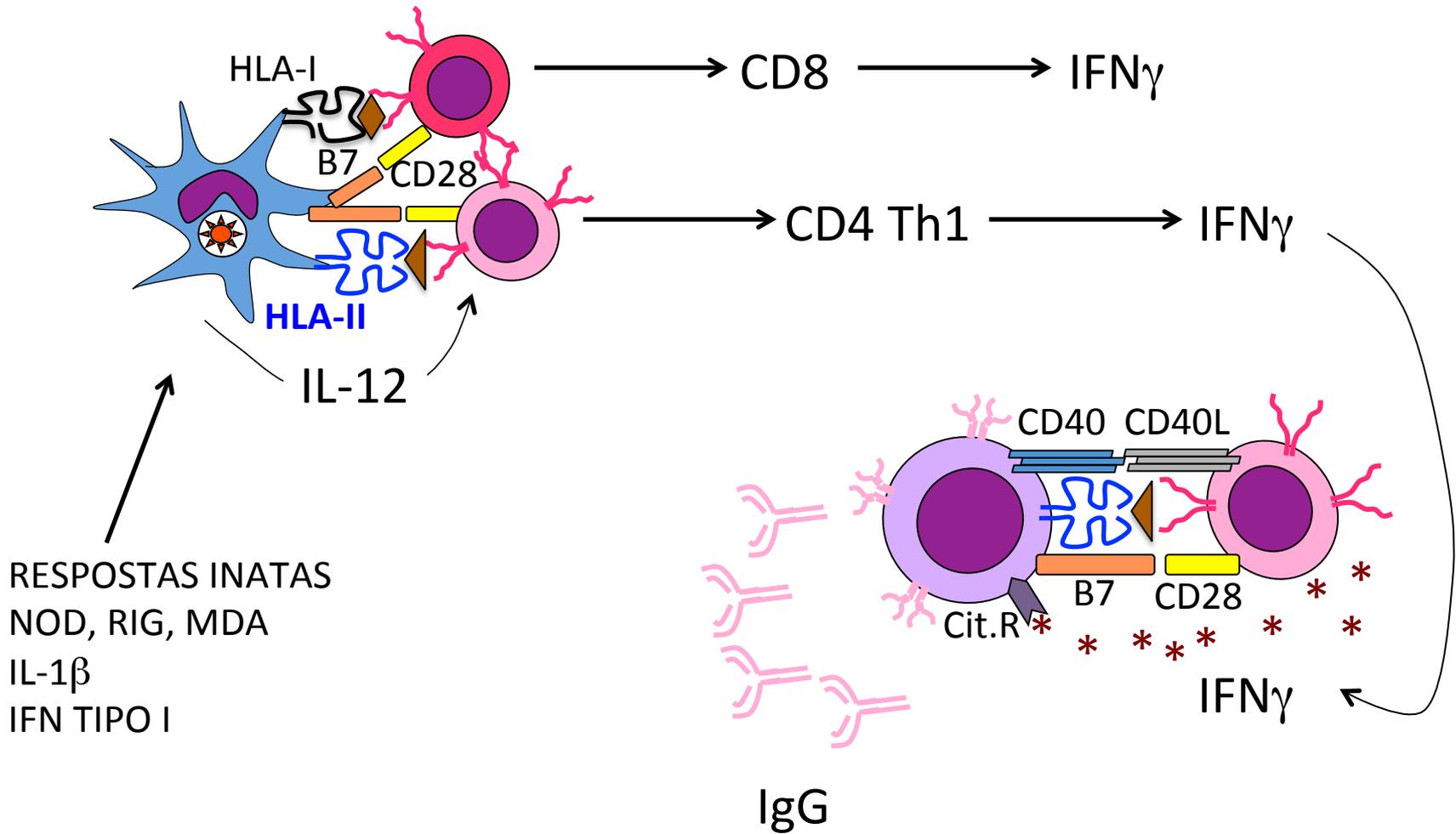
INFLAMAÇÃO E RESPOSTAS IMUNES ADAPTATIVAS



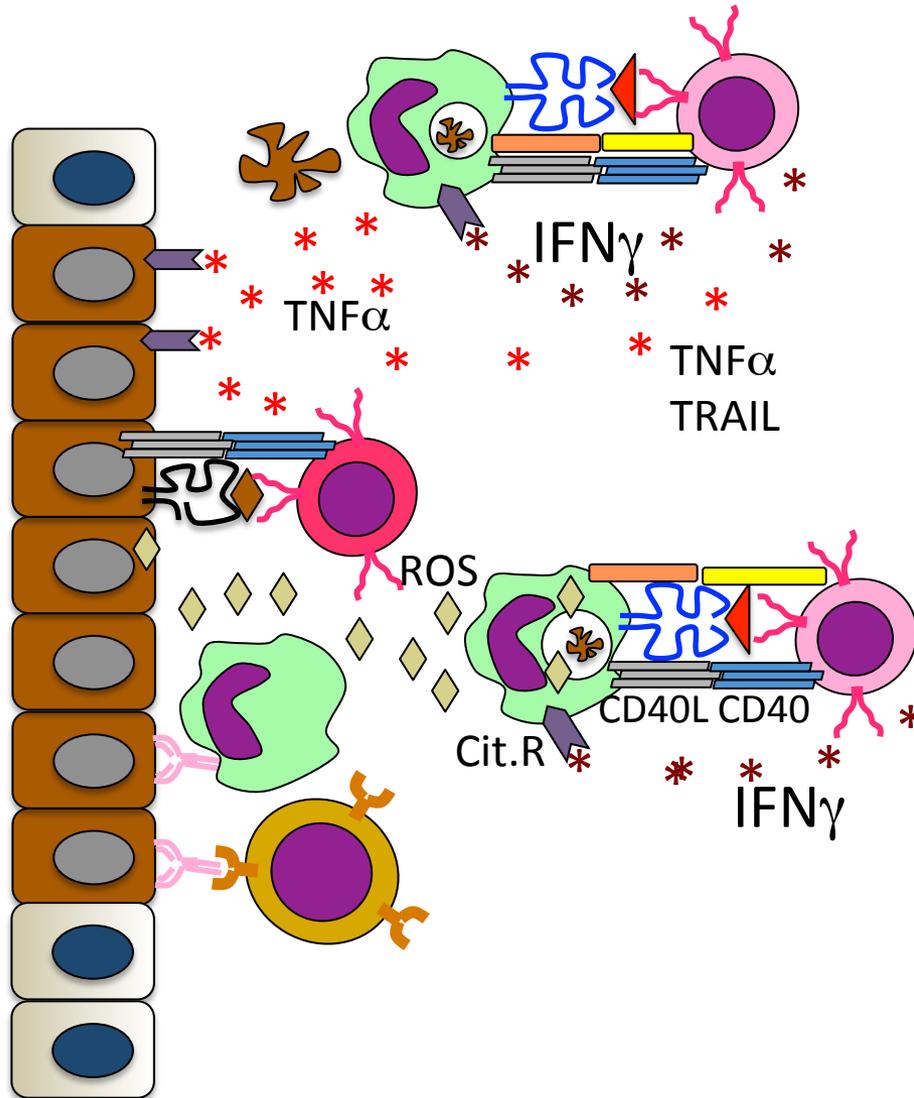
DINÂMICA DAS RESPOSTAS IMUNES ANTI-TUMORAIS



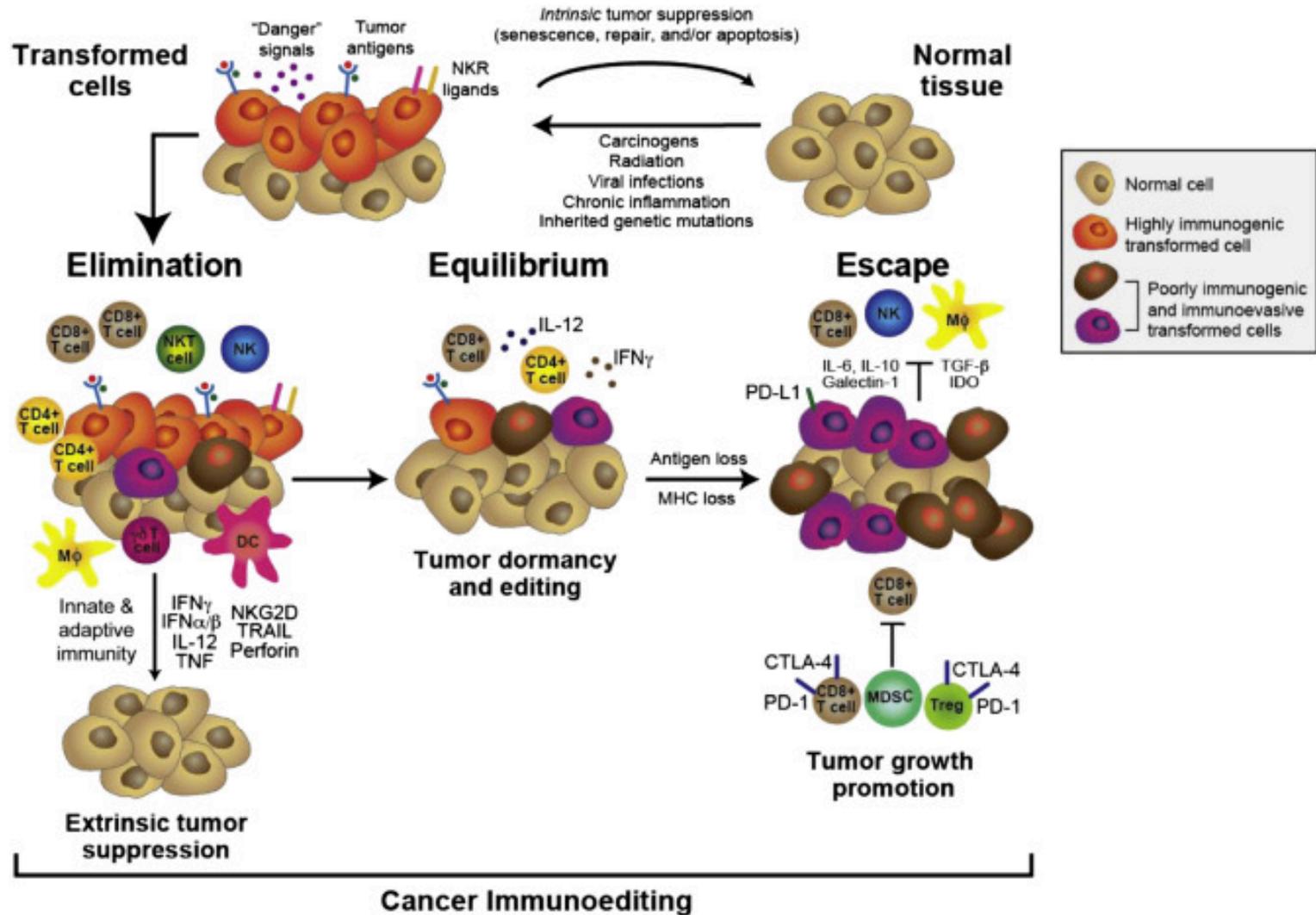
ACTIVATION ANTI-VIRAL (TUMOR) IMMUNE RESPONSES



RESPOSTAS IMUNES ADAPTATIVAS CONTRA TUMORES



IMUNOEDIÇÃO E ESCAPE

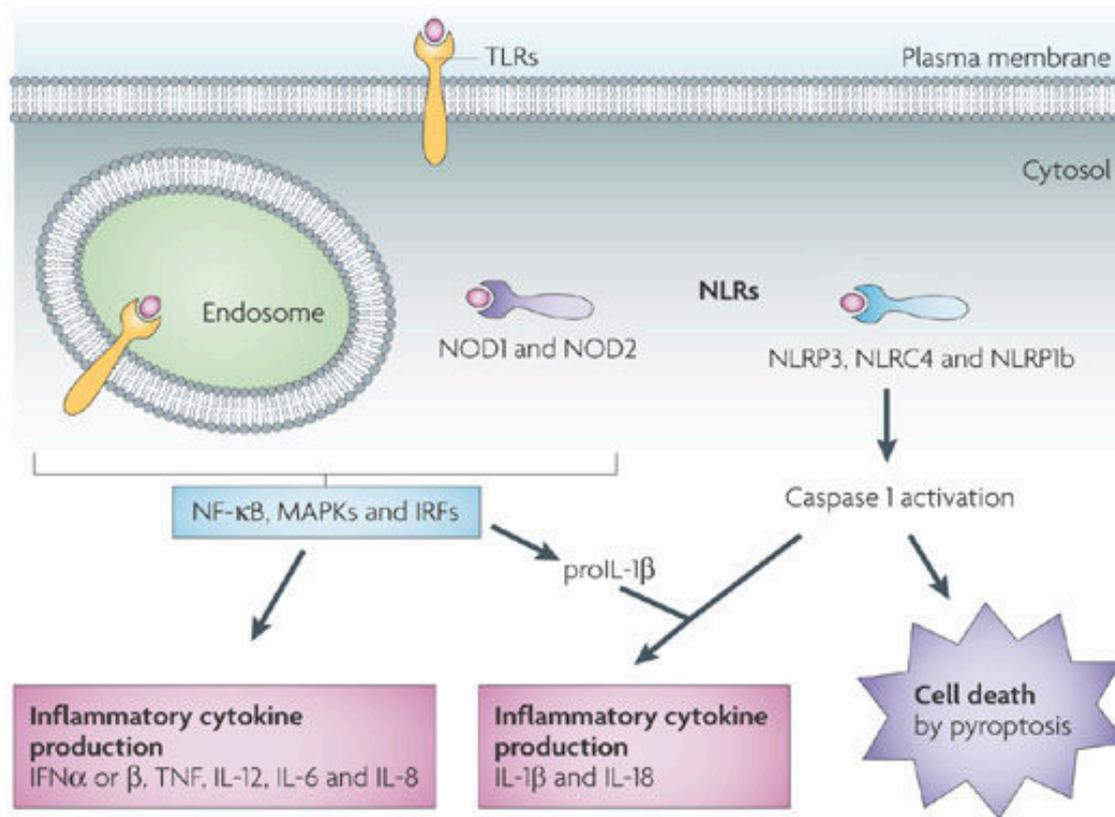


"We may one day be able to use immunotherapy to artificially induce equilibrium and convert cancer into a chronic but controllable disease."

Mark Smith, Peter MacCallum Cancer Center, Australia

INFLAMAÇÃO COMO INICIADOR OU PROMOTOR DE CARCINOGENÊSE

PIROPTOSE E INFLAMASSOMO



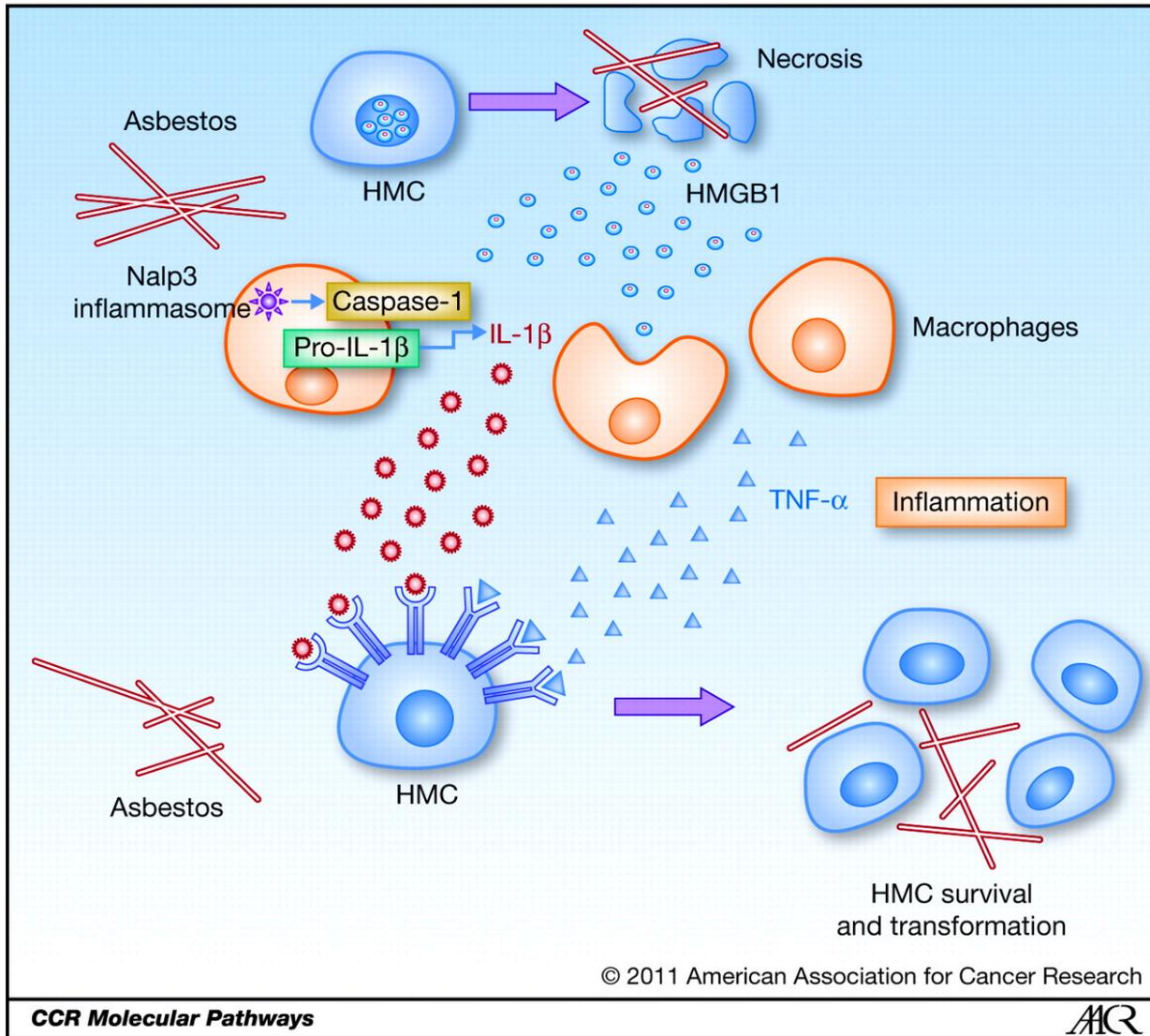
Nature Reviews | **Microbiology**

Pyroptosis: host cell death and inflammation

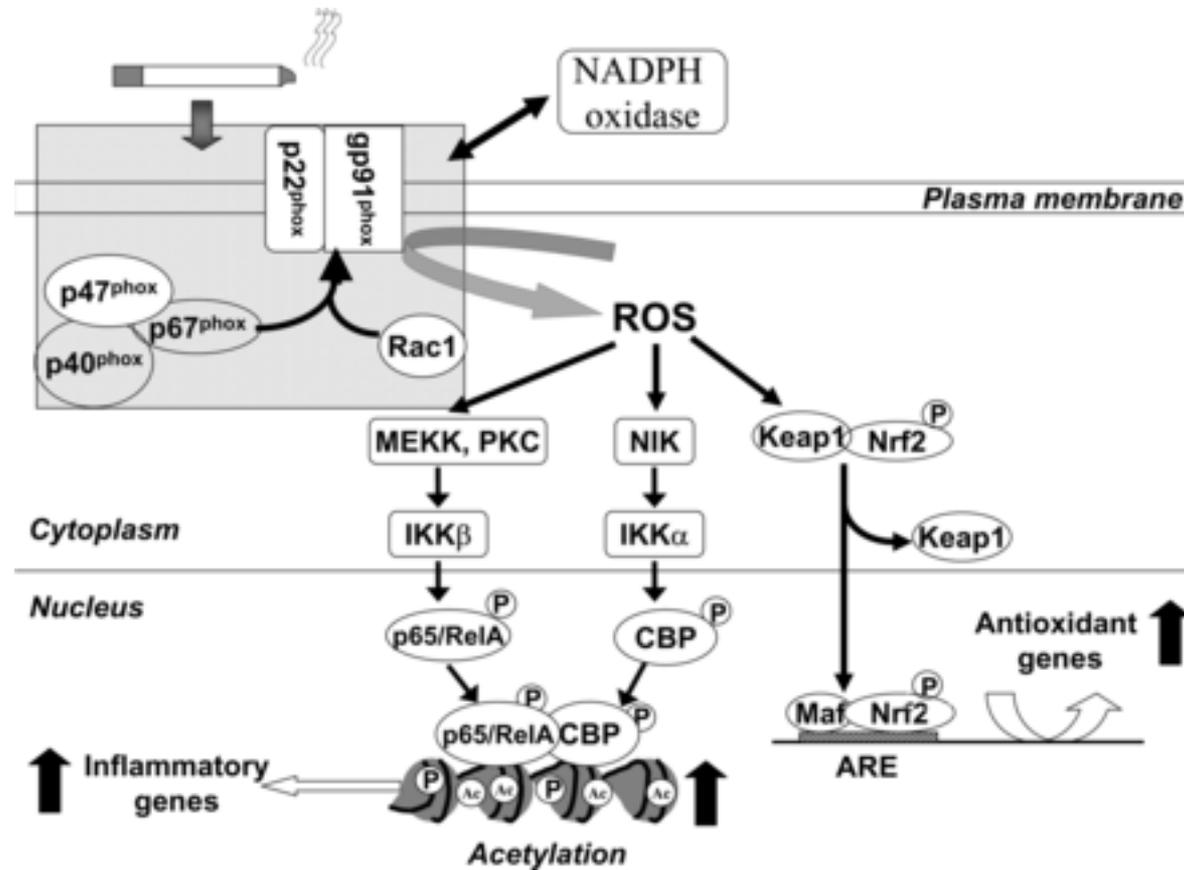
Tessa Bergsbaken, Susan L. Fink & Brad T. Cookson

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

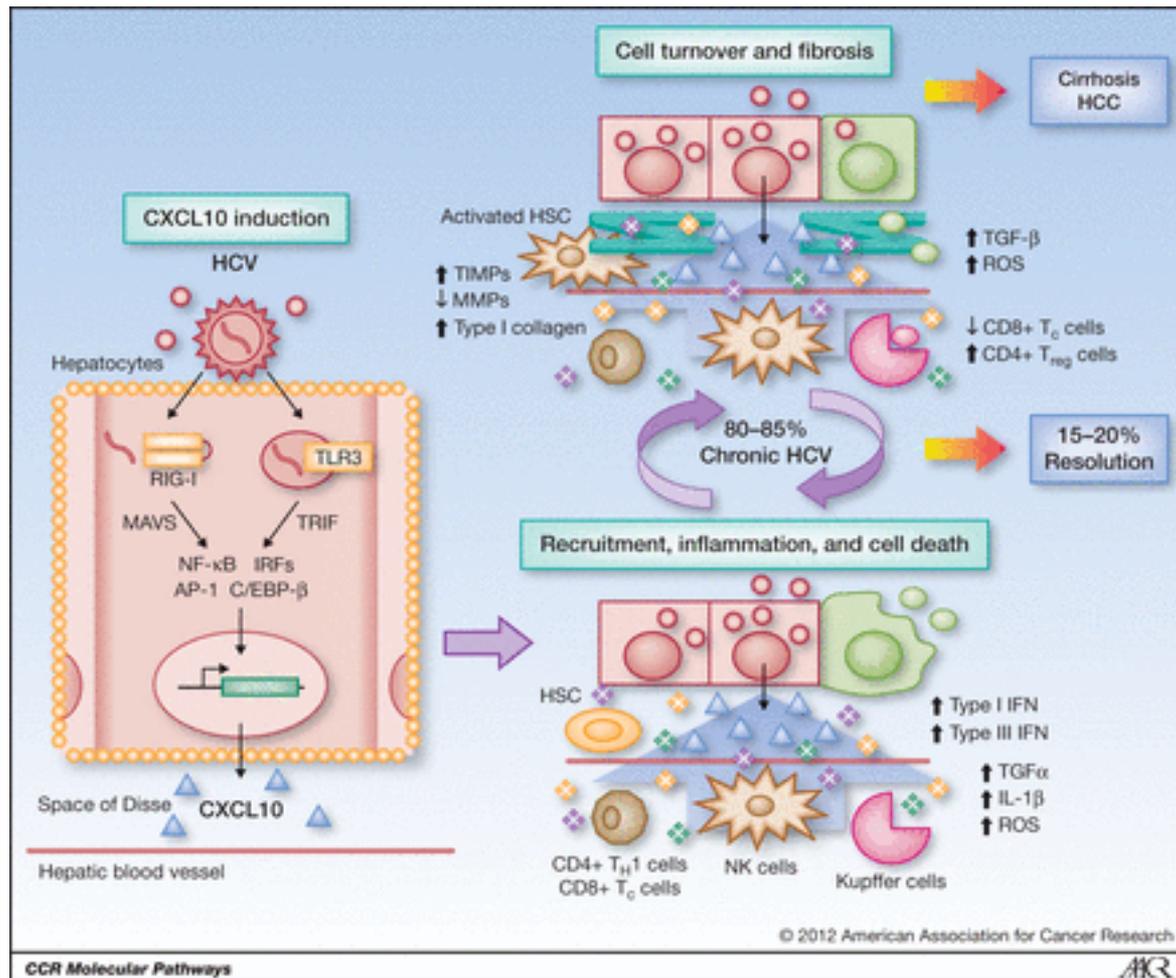
ASBESTOS E MESOTELIOMA



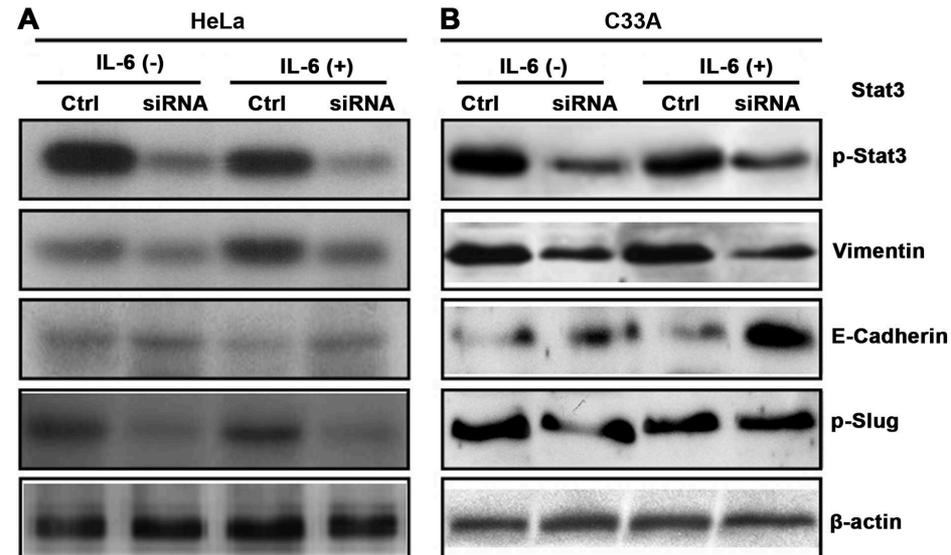
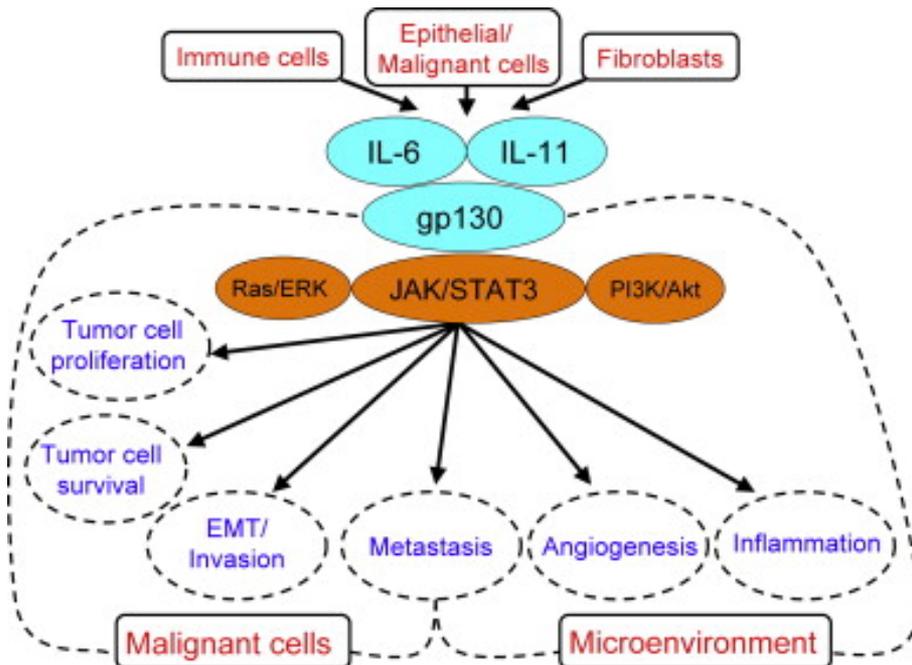
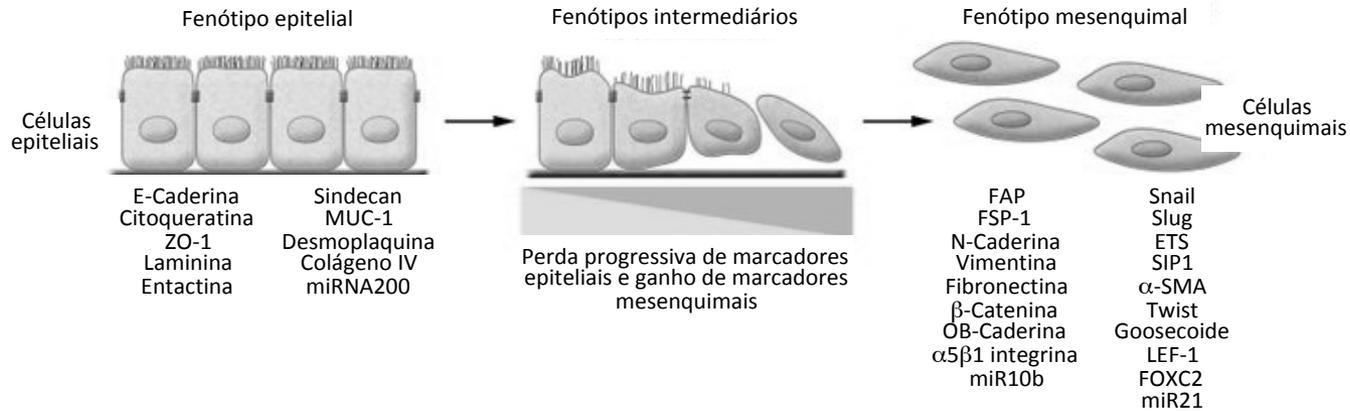
ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO



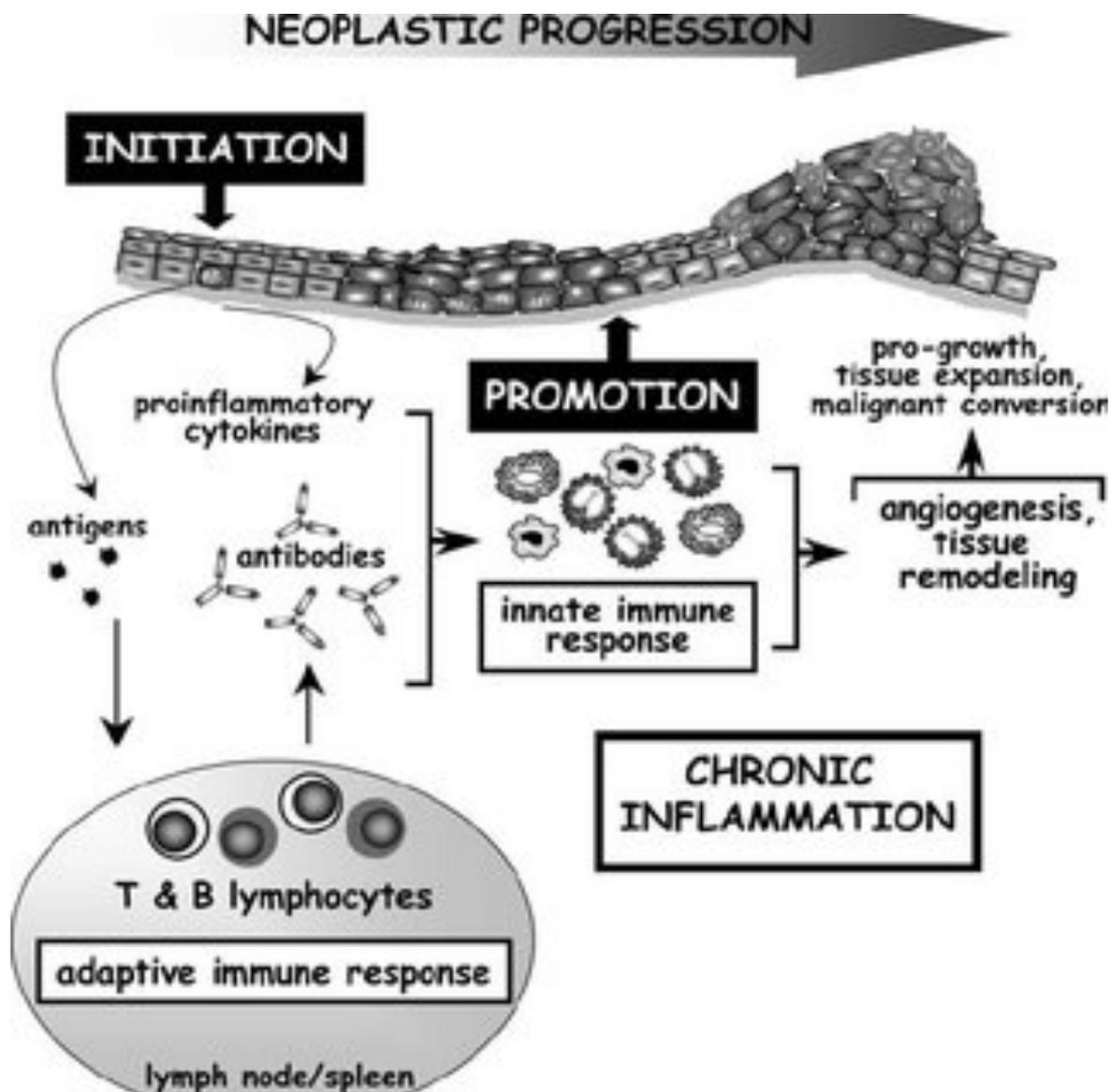
INFECÇÃO CRÔNICA, INFLAMAÇÃO E CÂNCER



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 α e TRAIL;

Resistência ao efeito citostático de TGF β ;

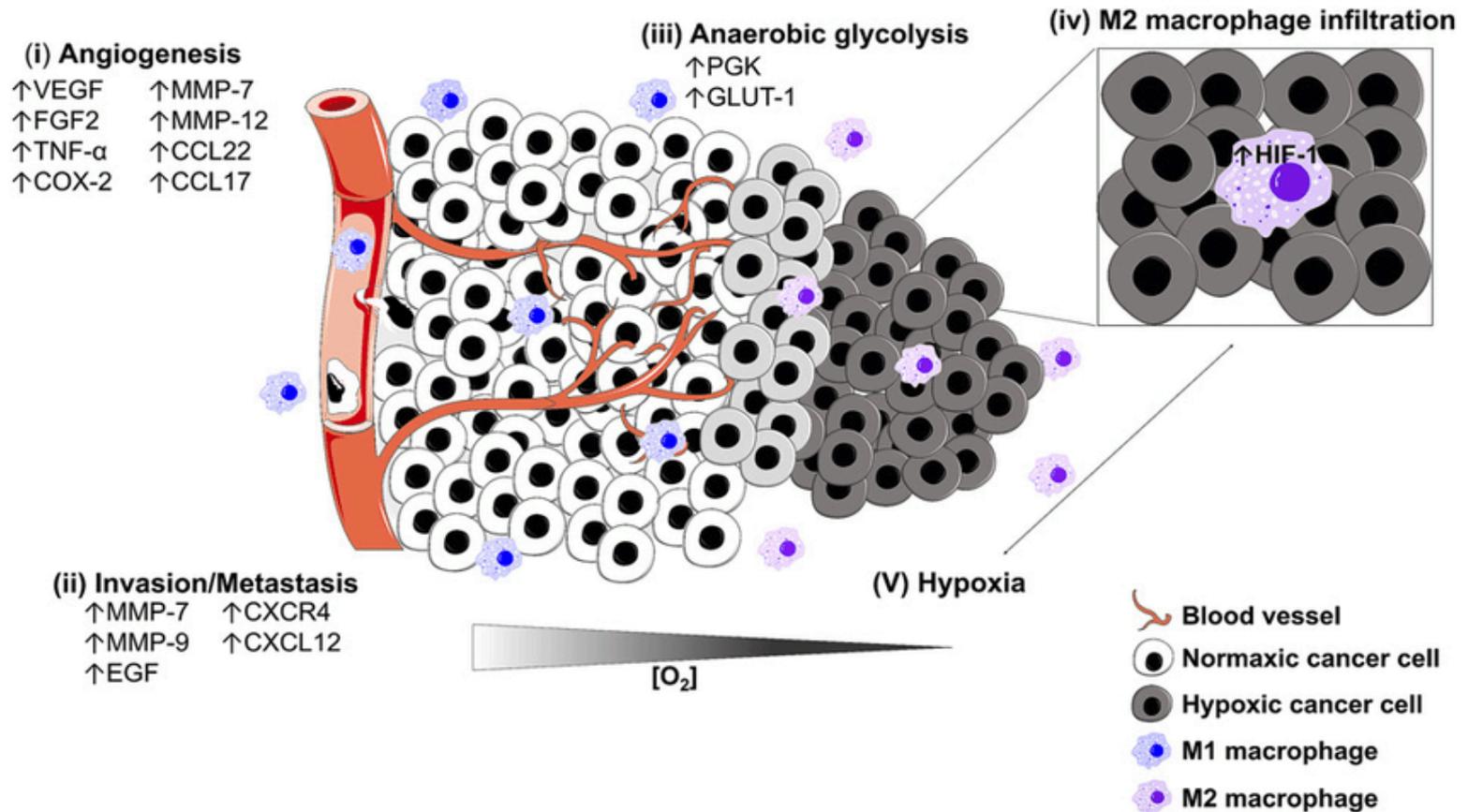
Secreção de citocinas reguladoras (IL-10 e TGF β);

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

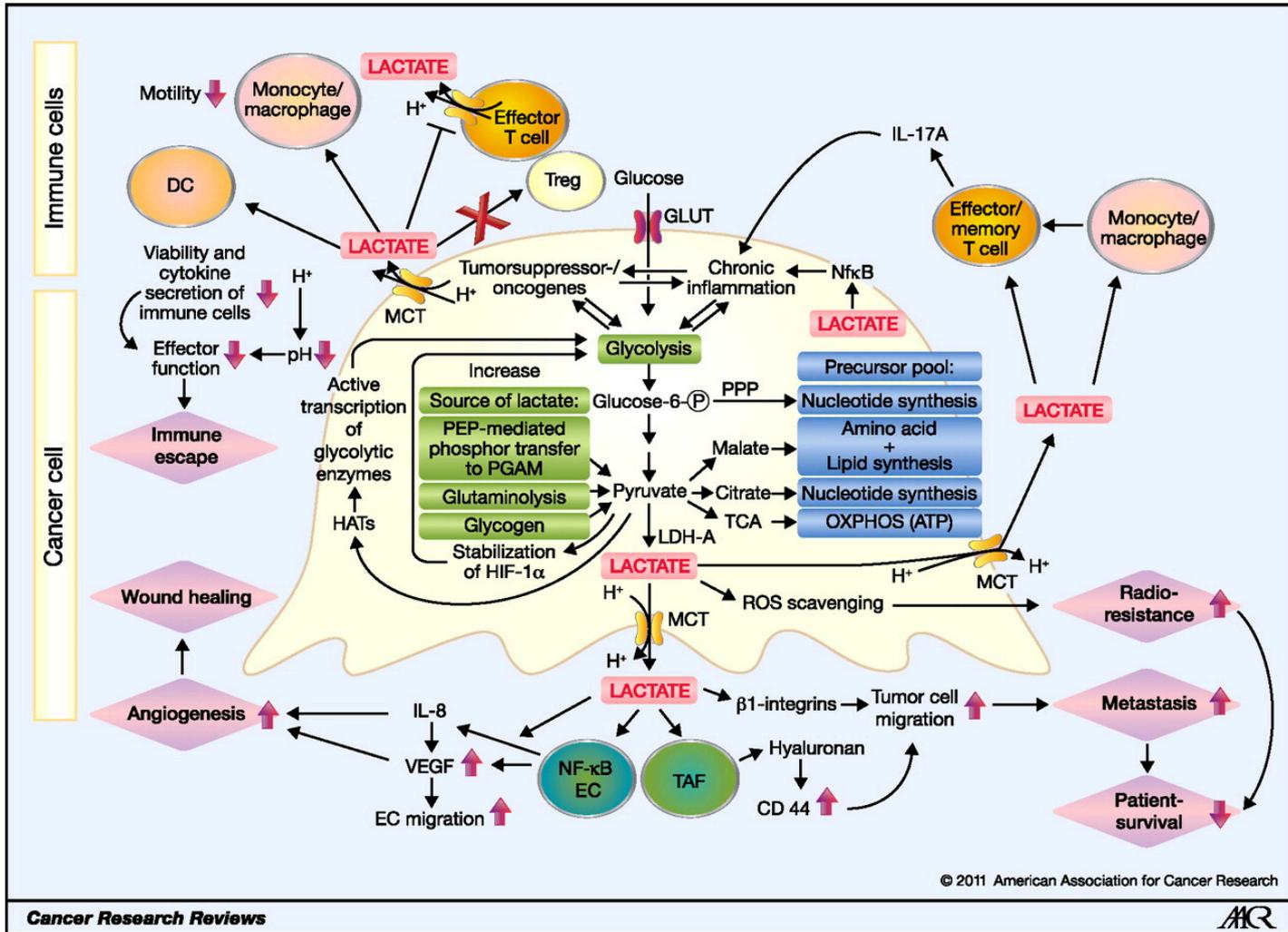
Expressão de IDO, TDO, produção de kinurenina (indução de fenótipo T Regulador), ativação de GCN2 por depleção de triptofano, indução de morte celular;

Expression of PD-L1.

ESCAPE – Microambiente tumoral

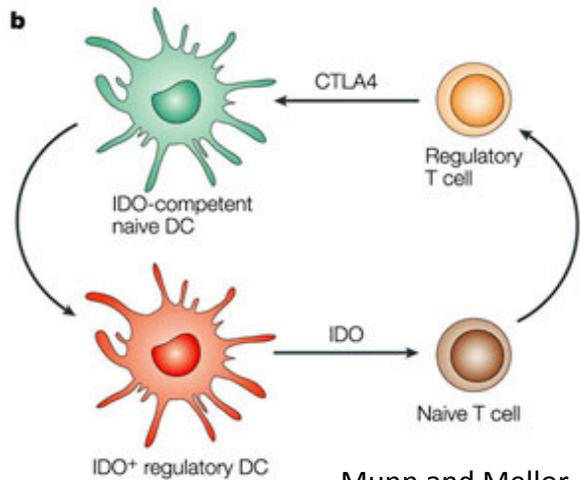
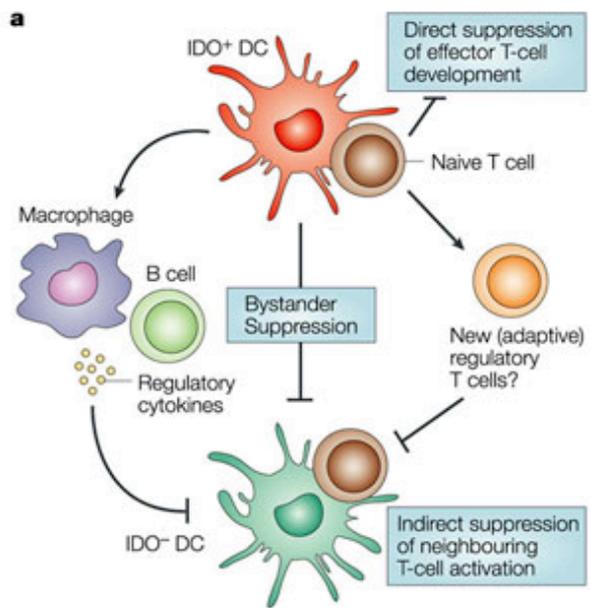


ESCAPE – Microambiente tumoral



ESCAPE – APCs tolerogênicas

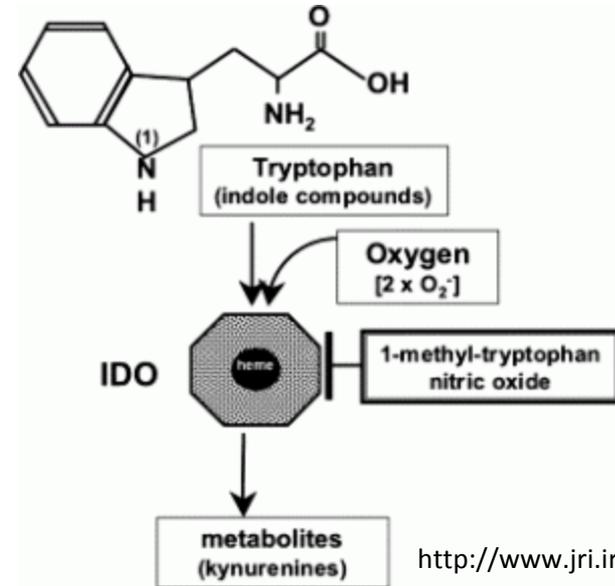
ESCAPE – APCs tolerogênicas



Munn and Mellor

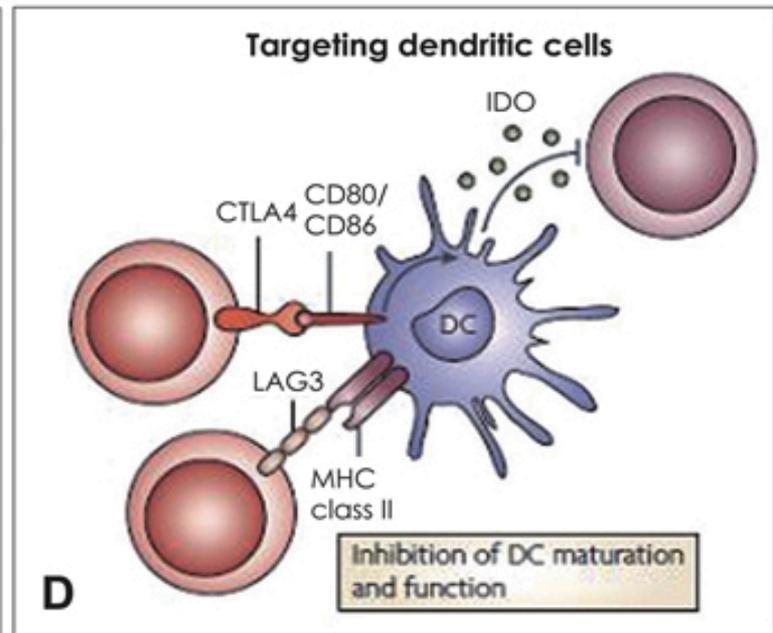
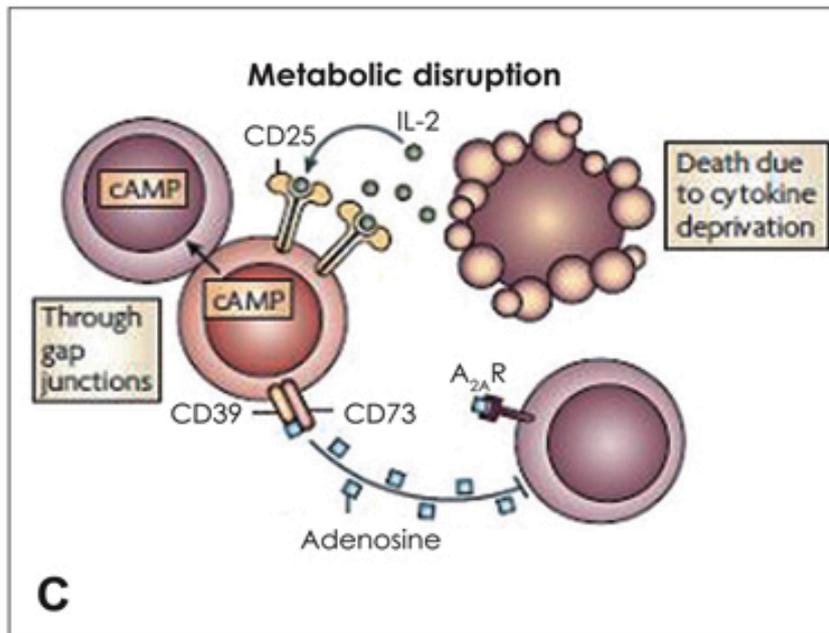
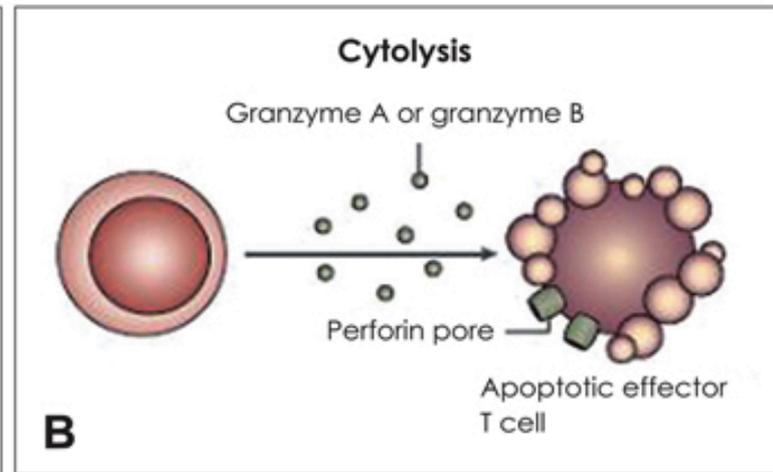
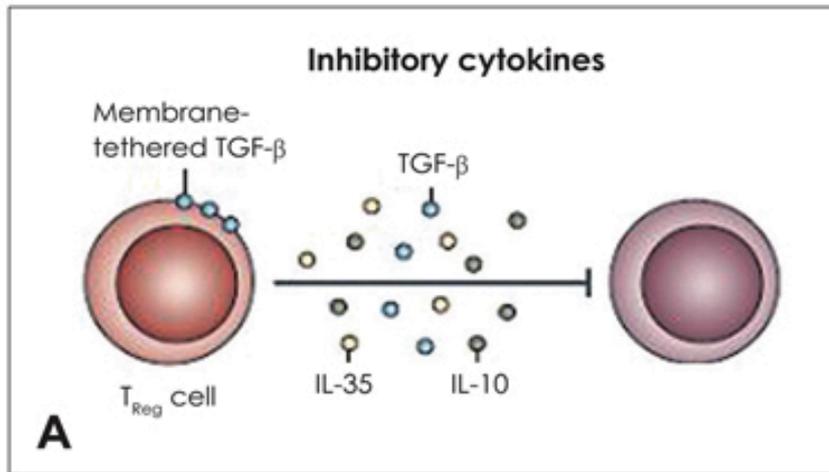
Nature Reviews | Immunology

INDOLEAMINA 2,3 DIOXIGENASE (E TDO)

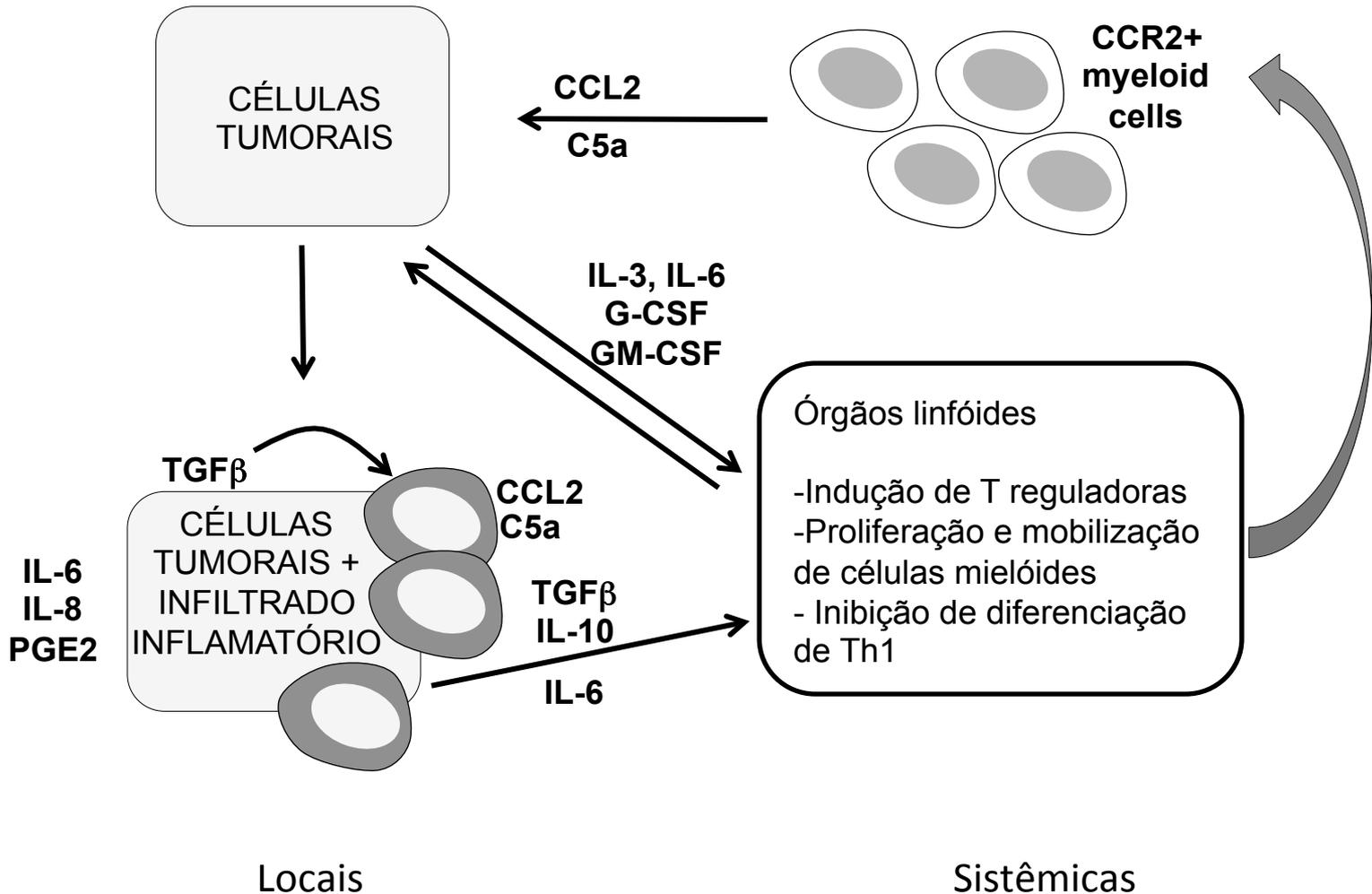


INDUÇÃO DE CÉLULAS T REGULADORAS

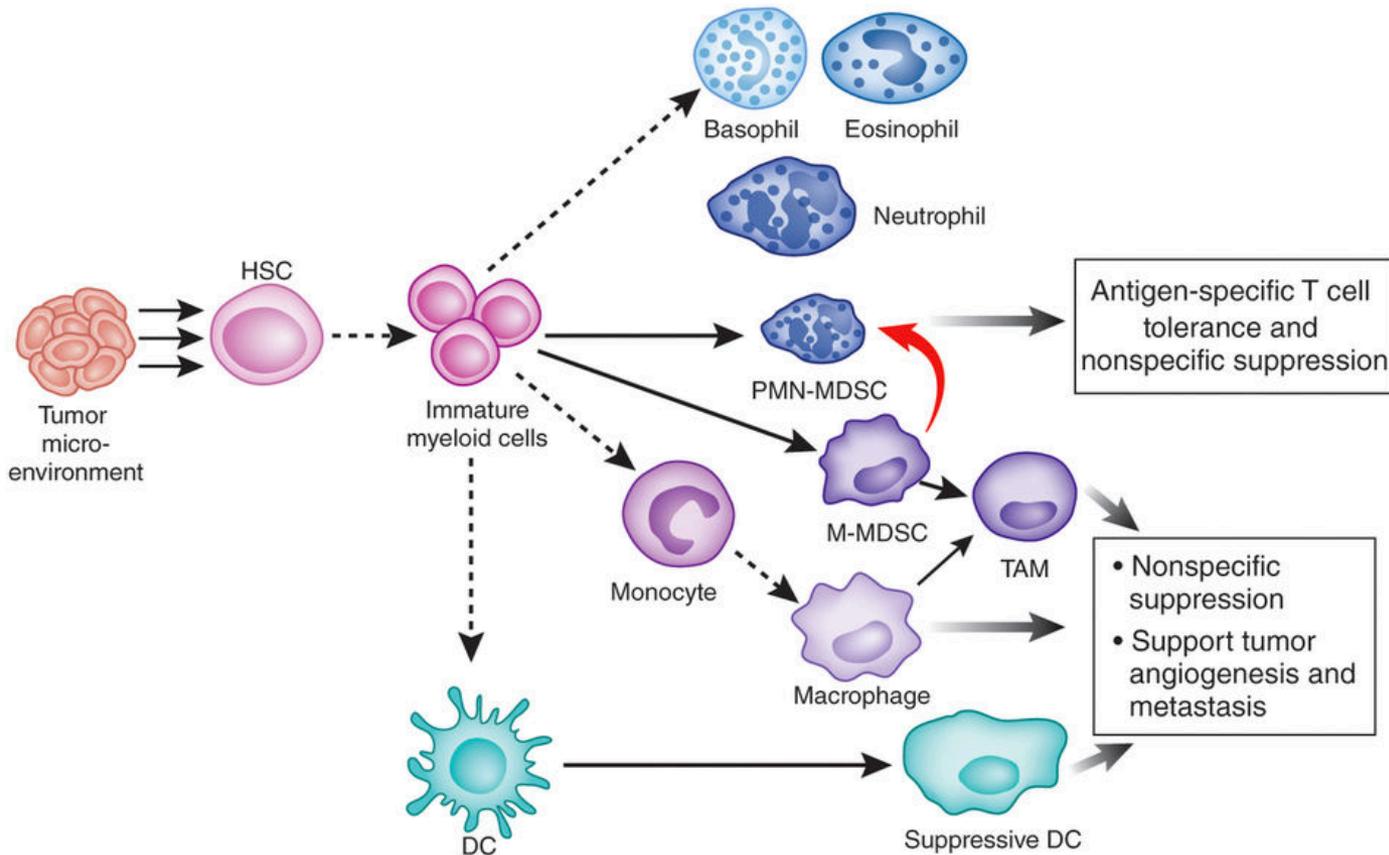
ESCAPE – CÉLULAS T REGULADORAS



ESCAPE – indução de respostas sistêmicas



ESCAPE - CÉLULAS MIELÓIDES

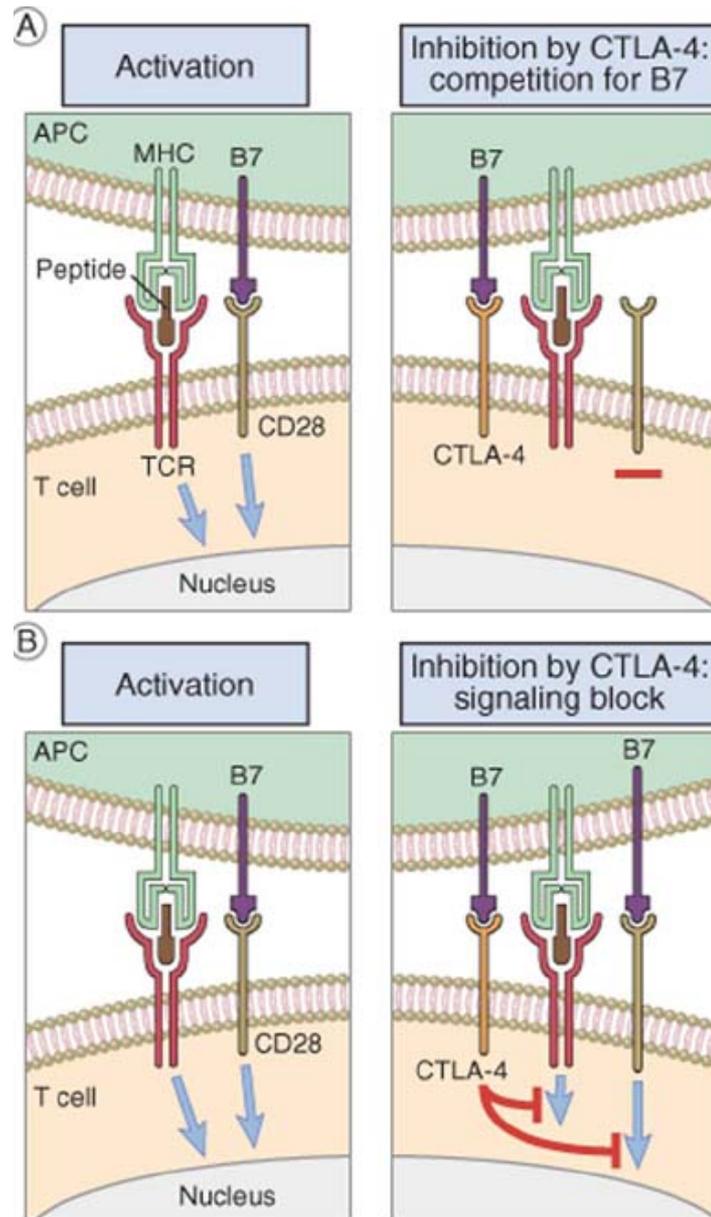


ESTRESSE OXIDATIVO
CITOCINAS SUPRESSORAS
ATIVIDADE DE ARGINASE
EXPRESSÃO DE IDO
EXPRESSÃO DE PD-L1

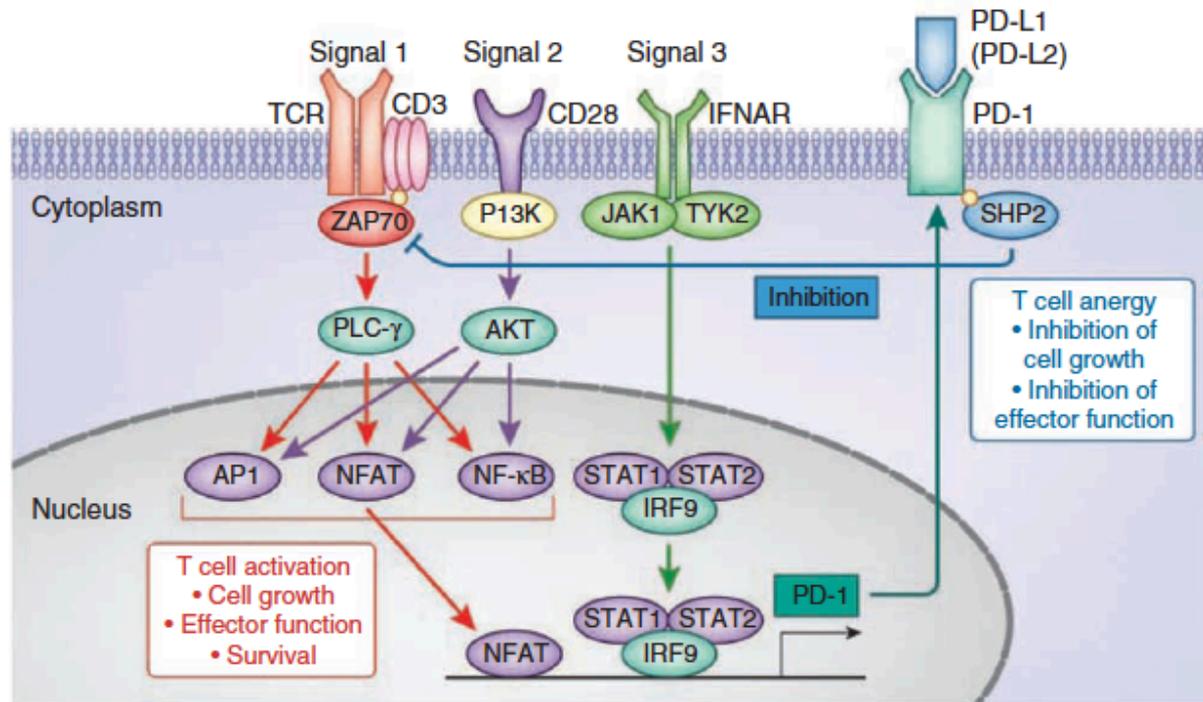
CHECKPOINT BLOCKADES

CTLA-4 - Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4

Activation of PPA2
(serine/threonine
phosphatase)

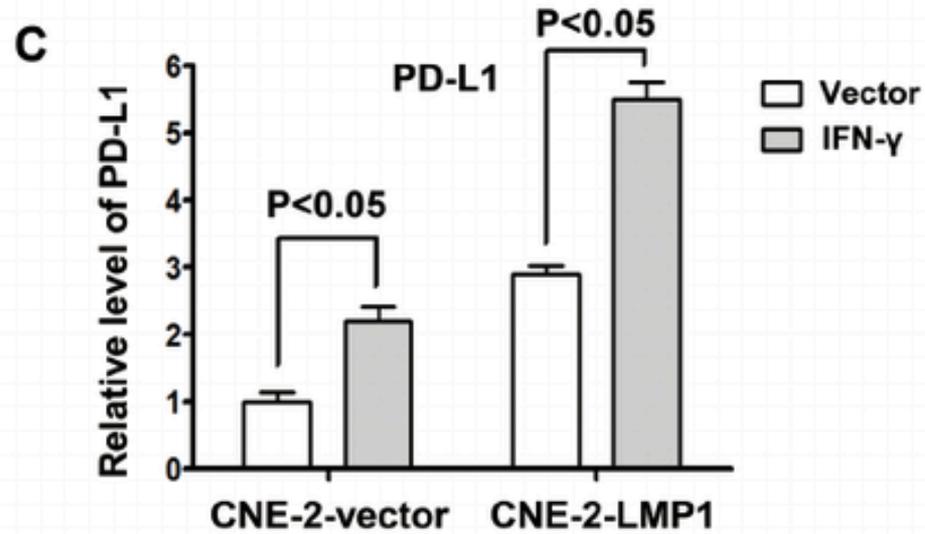
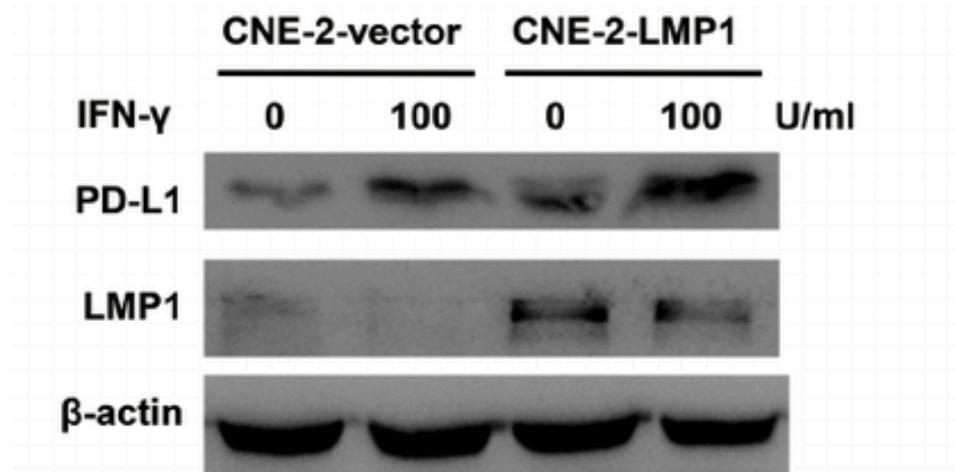


PD-1/PD-1L – T CELL EXHAUSTION

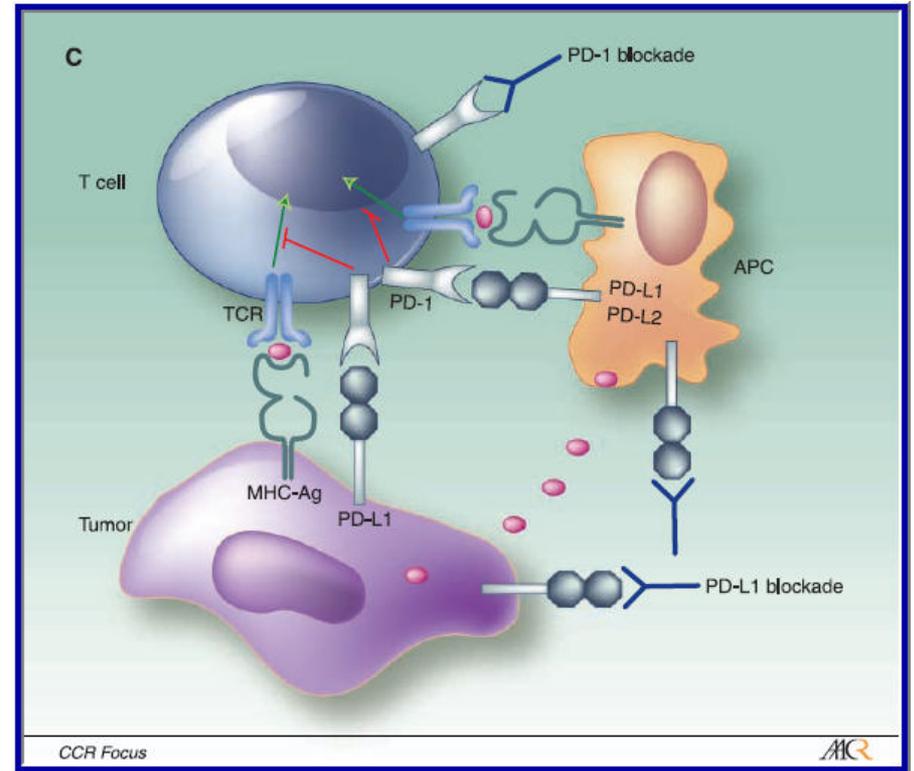
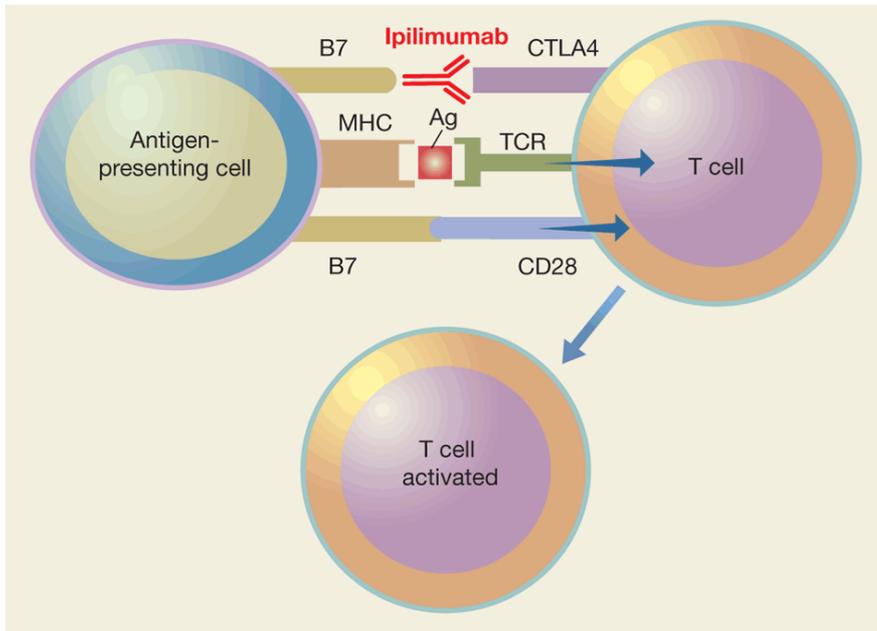


A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application

IFN γ INDUZ EXPRESSÃO DE PD-L1

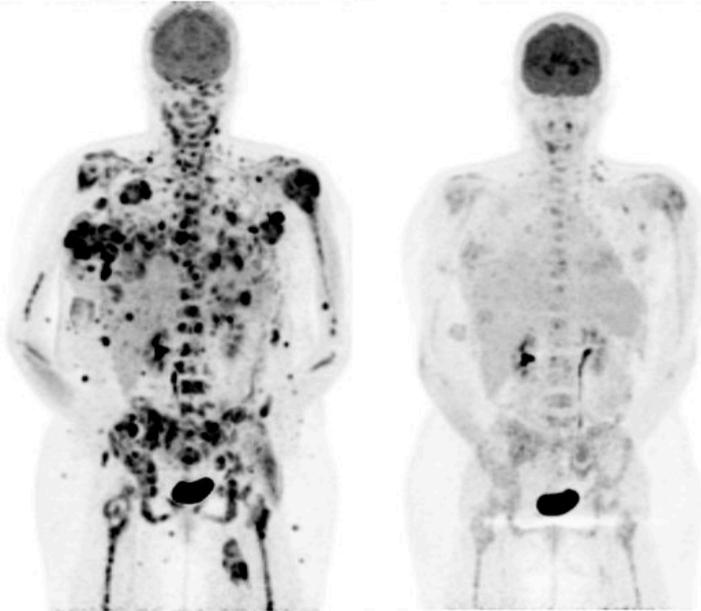


OPORTUNIDADES TERAPÊUTICAS



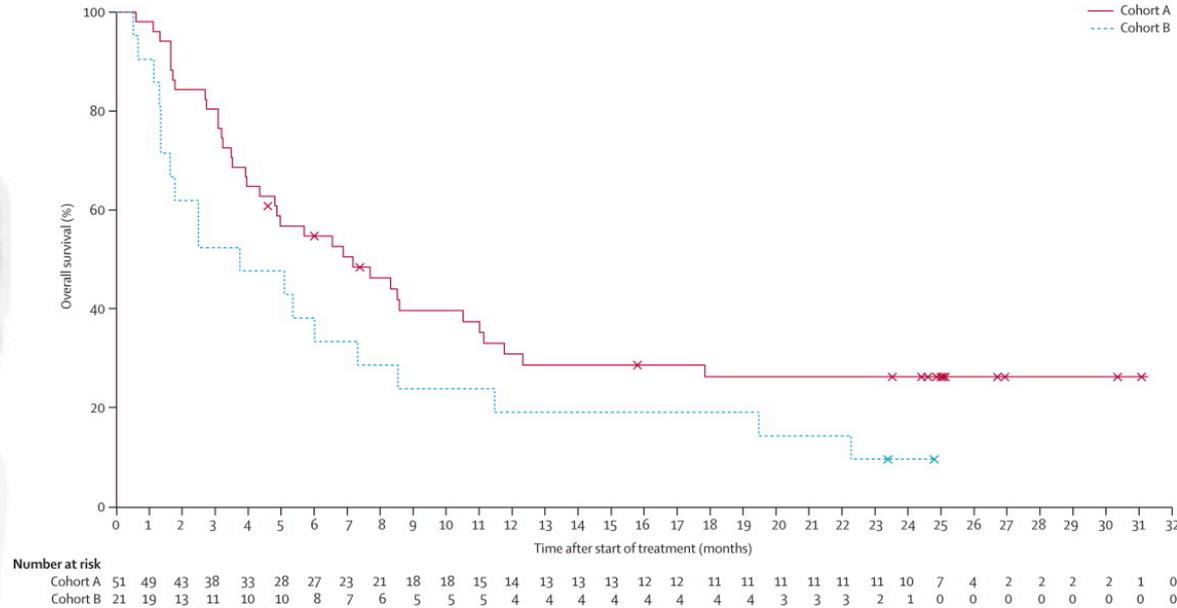
IMPILIMUMAB (ANTI-CTLA-4)

Targeted Therapy for Melanoma



Widespread mets on PET

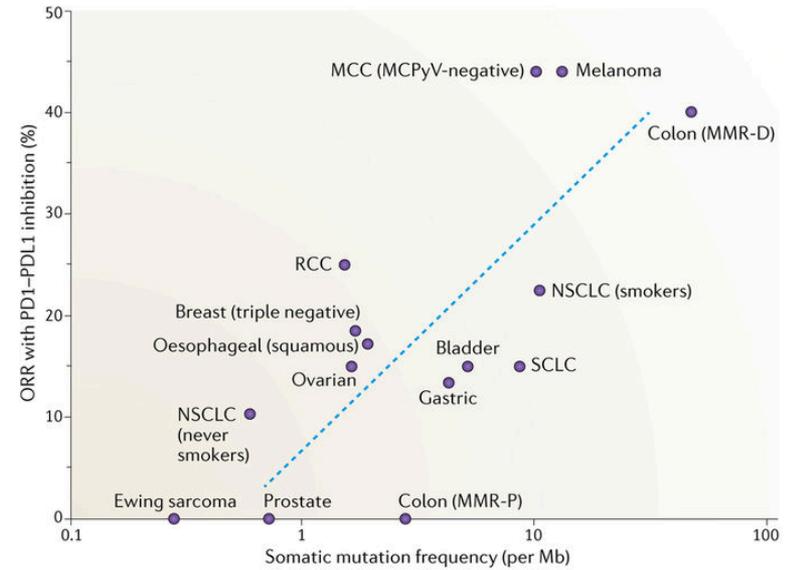
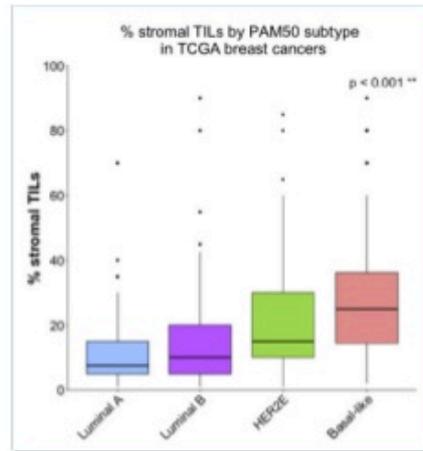
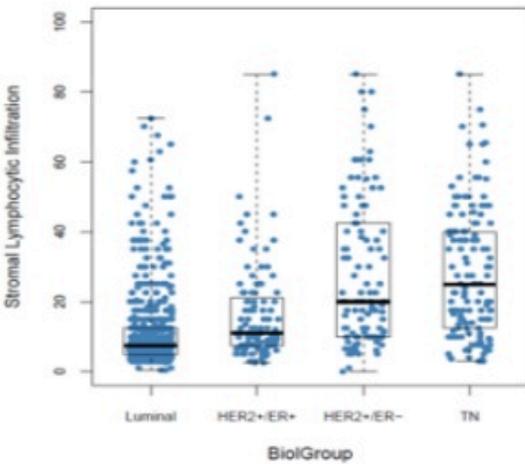
After PLX4032



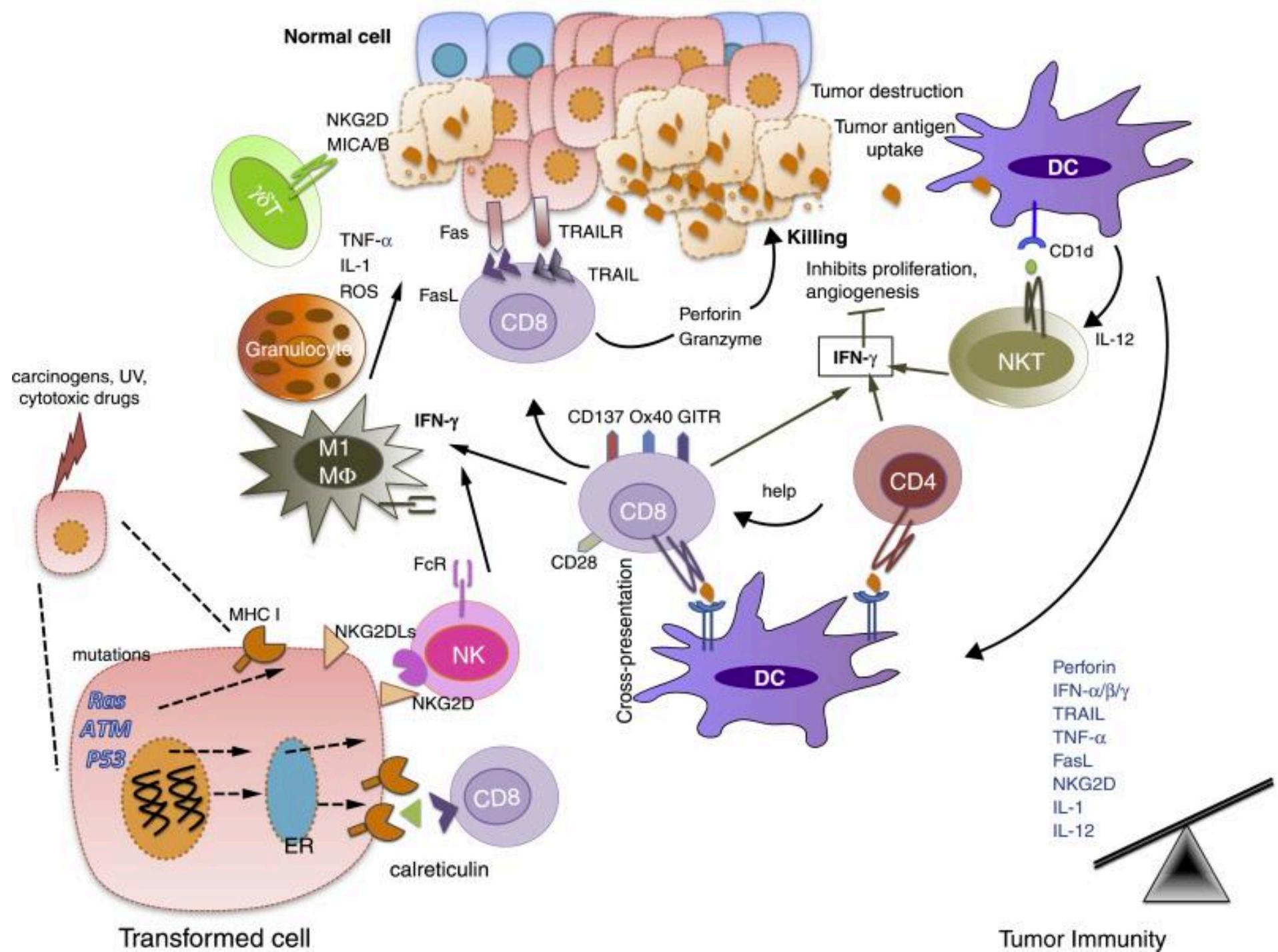
THE LANCET
Oncology

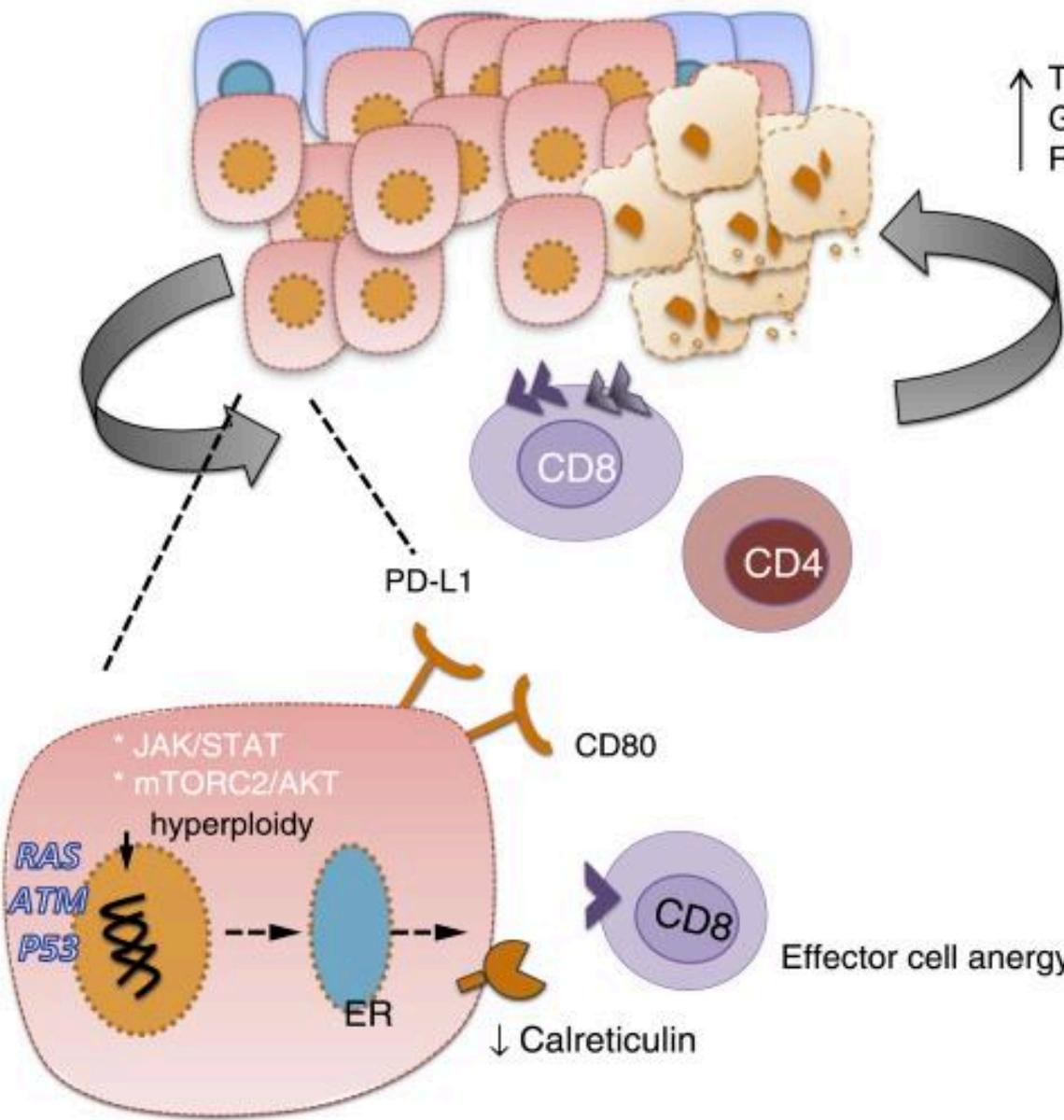
Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial.
 Prof Kim Margolin, MD¹ Correspondence information about the author Prof Kim Margolin Email the author Prof Kim Margolin, Marc S Ernstoff, MD, Omid Hamid, MD, Donald Lawrence, MD, David McDermott, MD, Igor Puzanov, 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

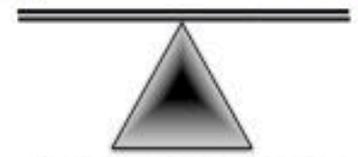
Detection of equilibrium phase
Drivers of equilibrium phase
Tumor antigens at the equilibrium phase
Targeting tumors at the equilibrium phase

NK cells,
IL-4, IL-17A,
IFN- α/β
IFNAR1

X

IL-12
IFN- γ

IL-10
IL-23



tumor dormancy

?

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.

