

BMI5732

IMUNOLOGIA TUMORAL E INFLAMAÇÃO

Ana Paula Lepique

Introdução

Inflamação como mecanismo de carcinogênese

Antígenos tumorais e respostas imunes contra tumores

Imunoedição

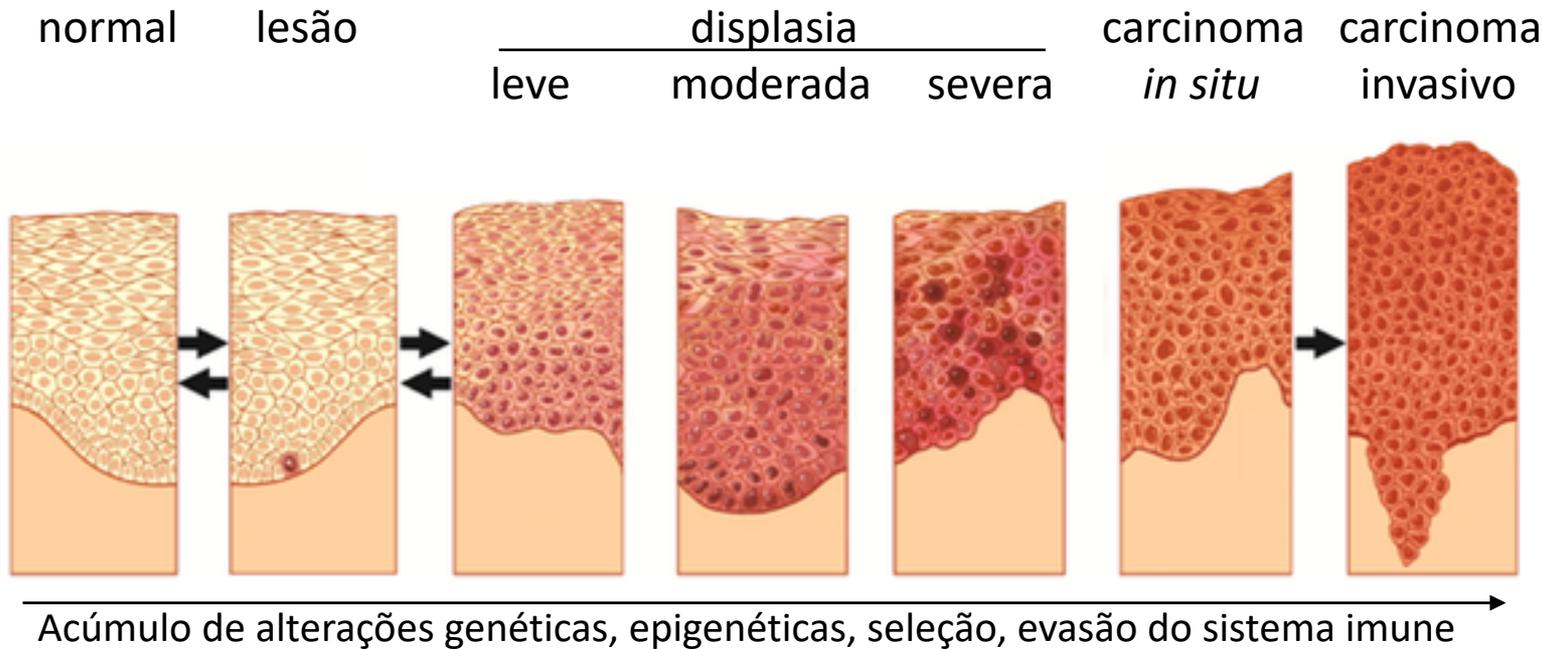
Mecanismos de escape

Efeito de respostas crônicas

Tratamento

CÂNCER

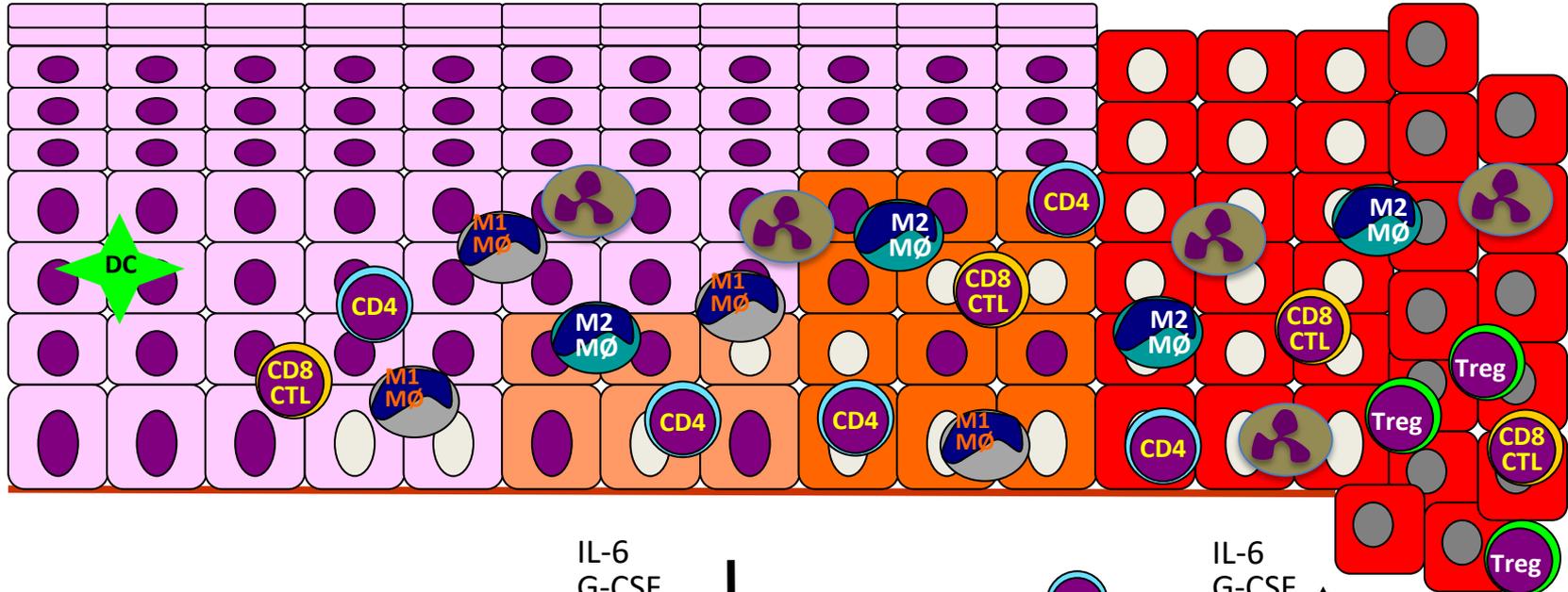
Câncer é uma coleção de doenças que podem acontecer em praticamente qualquer tecido humano, onde células ganham a capacidade de proliferação descontrolada e capacidade de invasão de outros tecidos. (NCI)



"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."

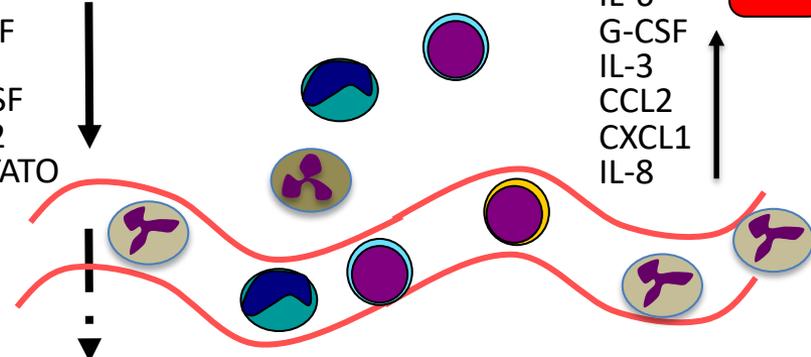
Francis Peyton Rous, Nobel lecture 1966.

MICROAMBIENTE TUMORAL



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

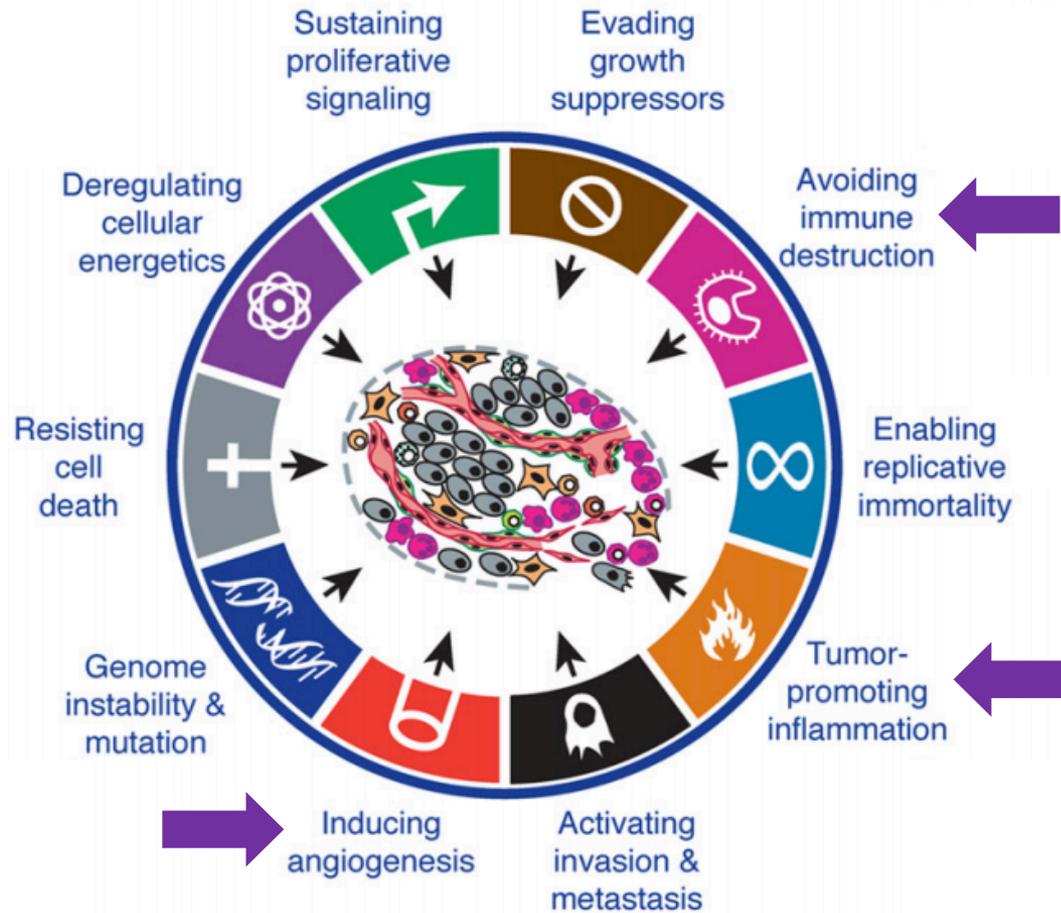
IL-6
G-CSF
IL-3
CCL2
CXCL1
IL-8



SINALIZAÇÃO
SISTÊMICA

TEMPO, PROGRESSÃO DA DOENÇA

THE HALLMARKS OF CANCER



Hanahan & Weinberg, 2011

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

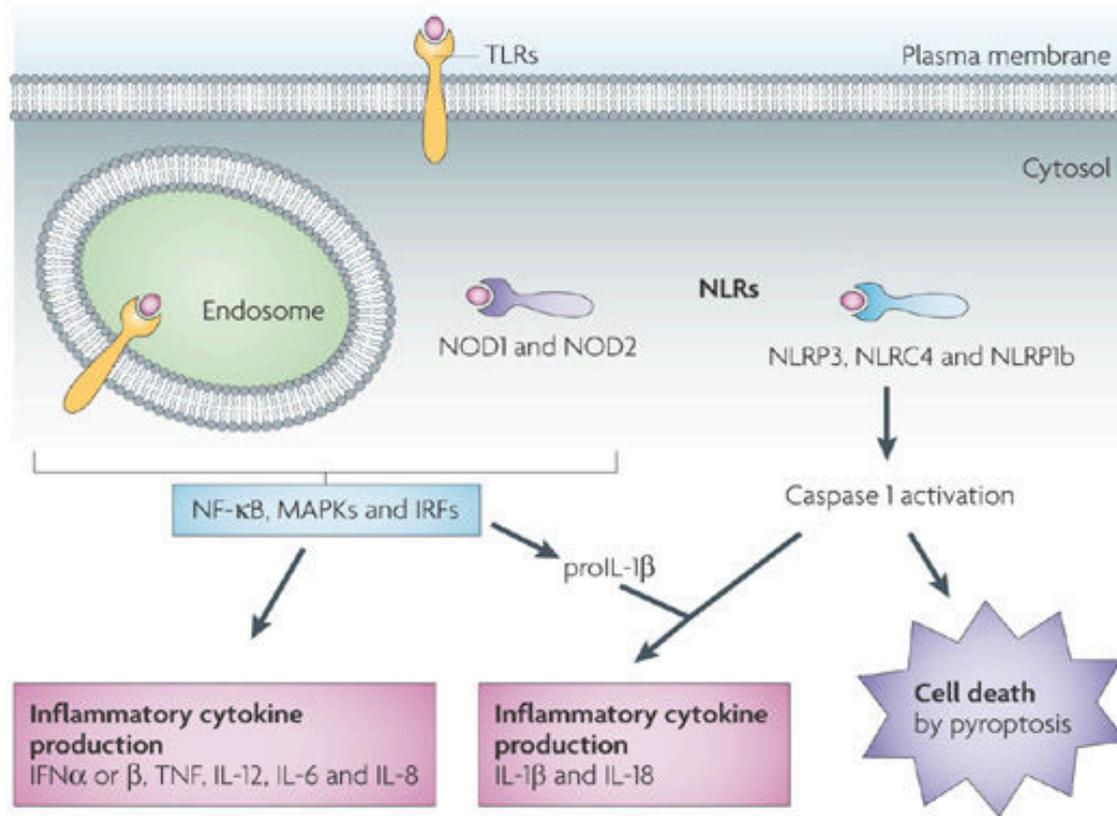
Inflamação causando estresse oxidativo – mutação

Inflamação levando à produção de citocinas e fatores de crescimento

Angiogênese mediada por células inflamatórias

INFLAMAÇÃO COMO INICIADOR OU PROMOTOR DE CARCINOGENÊSE

PIROPTOSE E INFLAMASSOMO



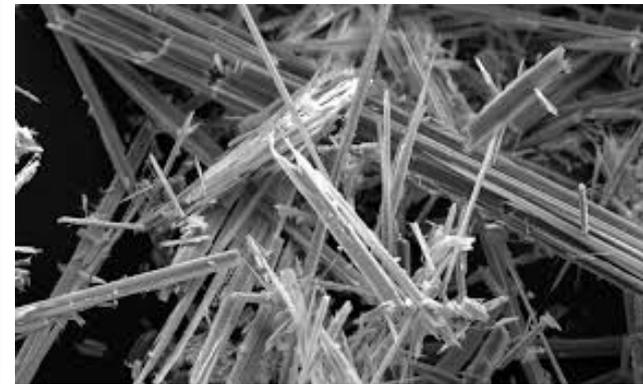
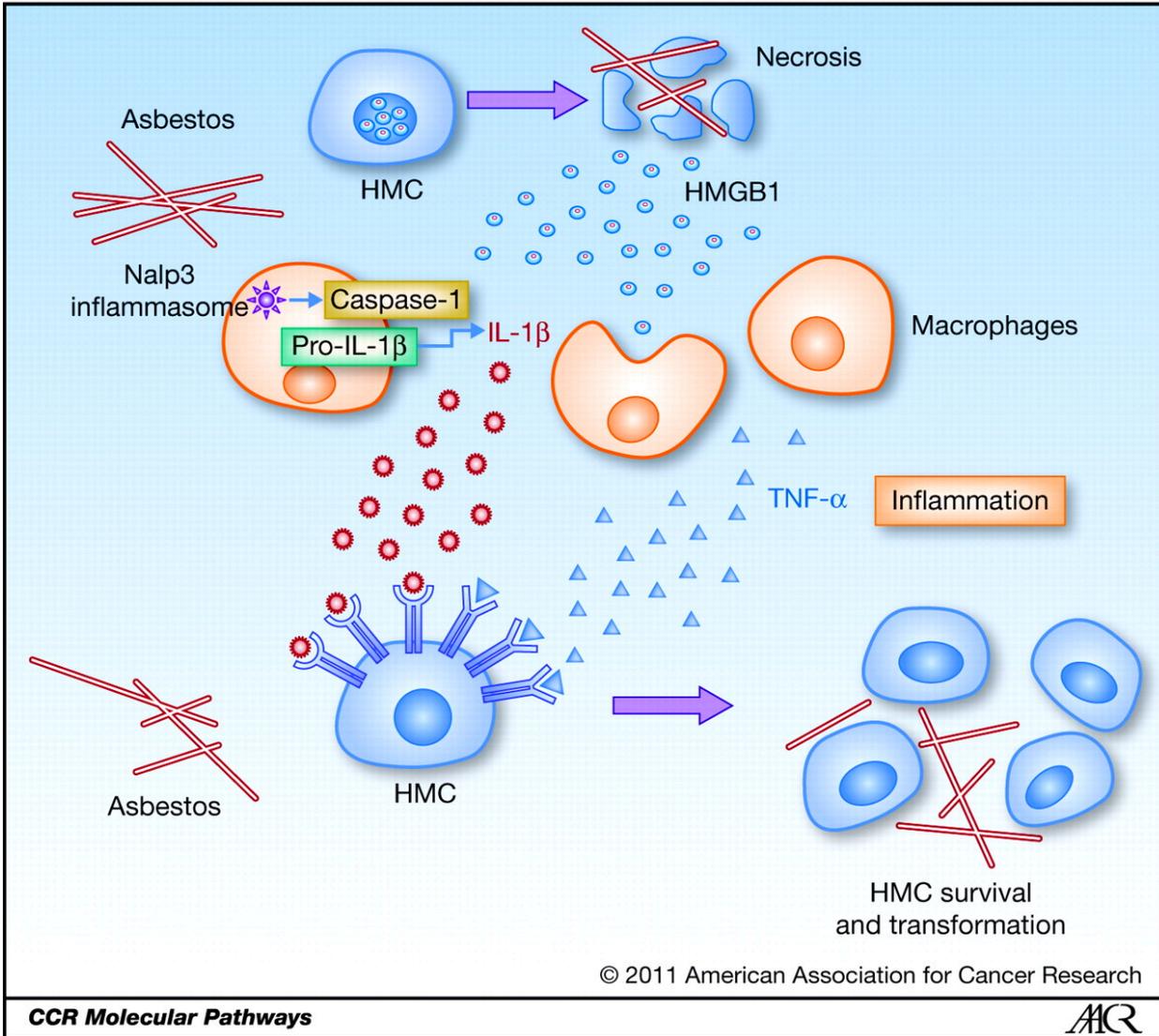
Nature Reviews | **Microbiology**

Pyroptosis: host cell death and inflammation

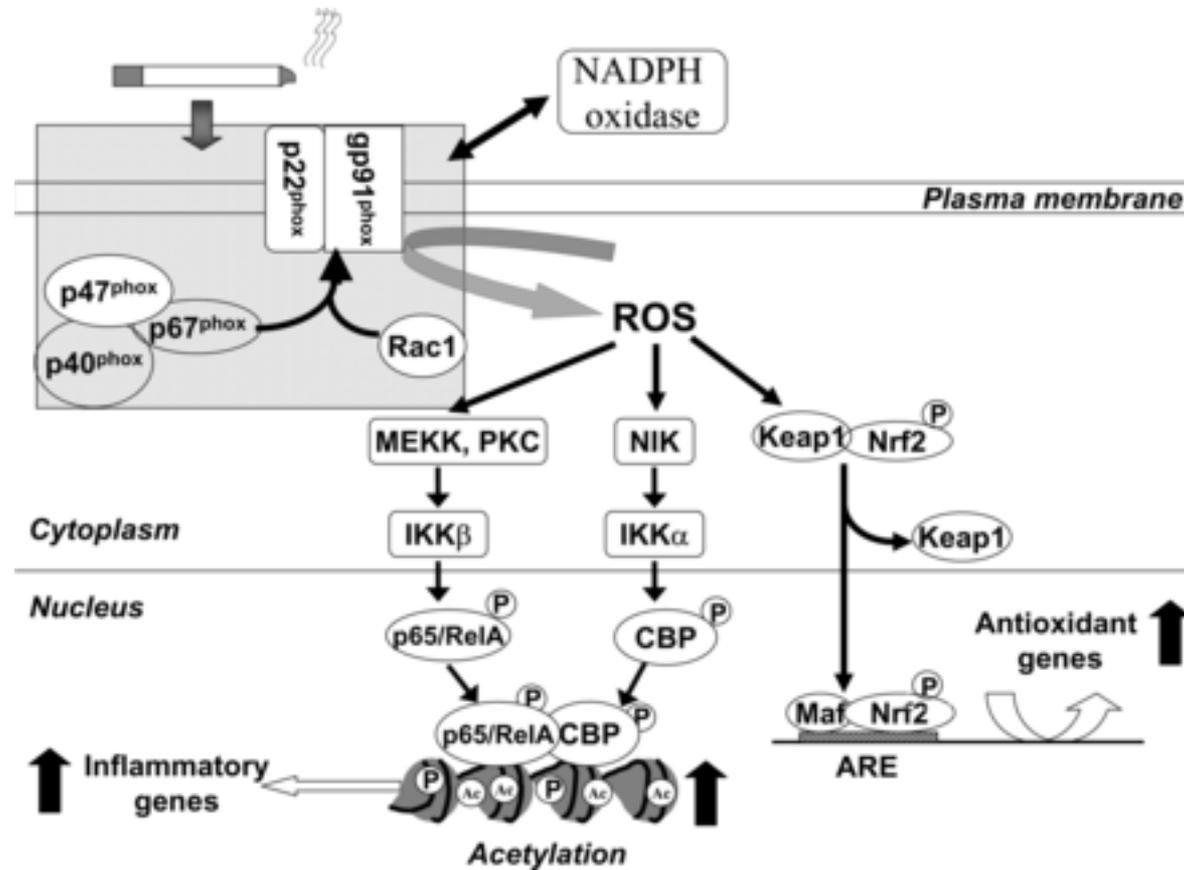
Tessa Bergsbaken, Susan L. Fink & Brad T. Cookson

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

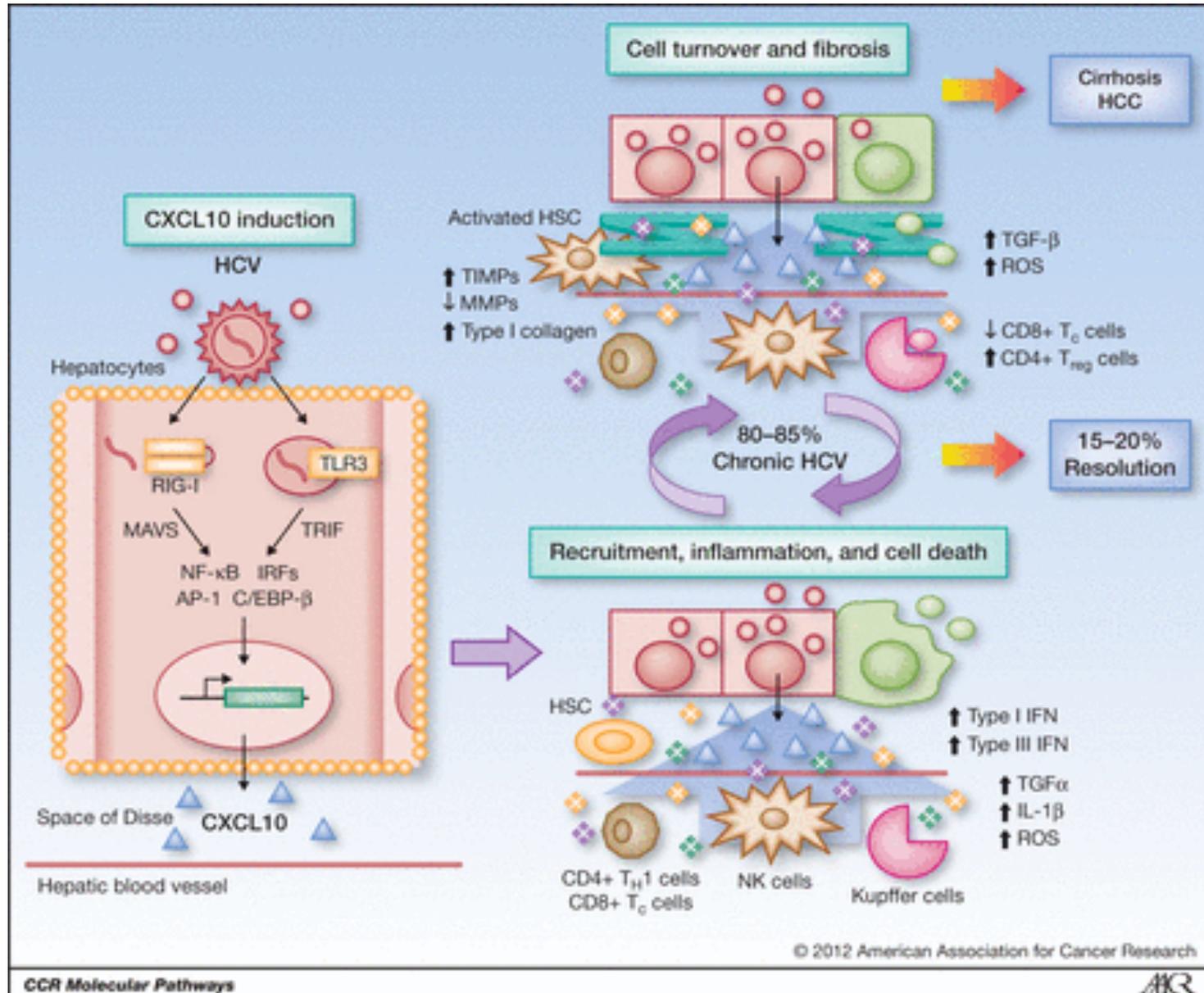
ASBESTOS E MESOTELIOMA



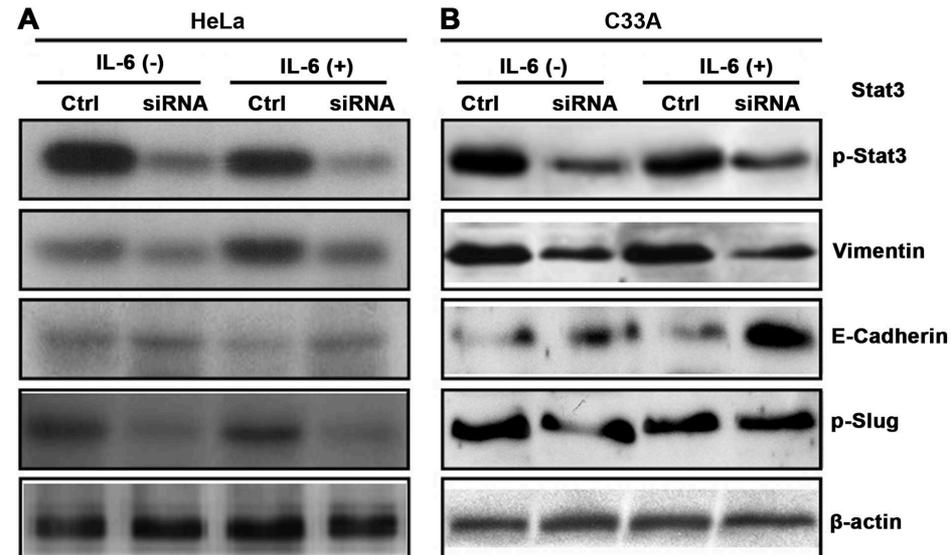
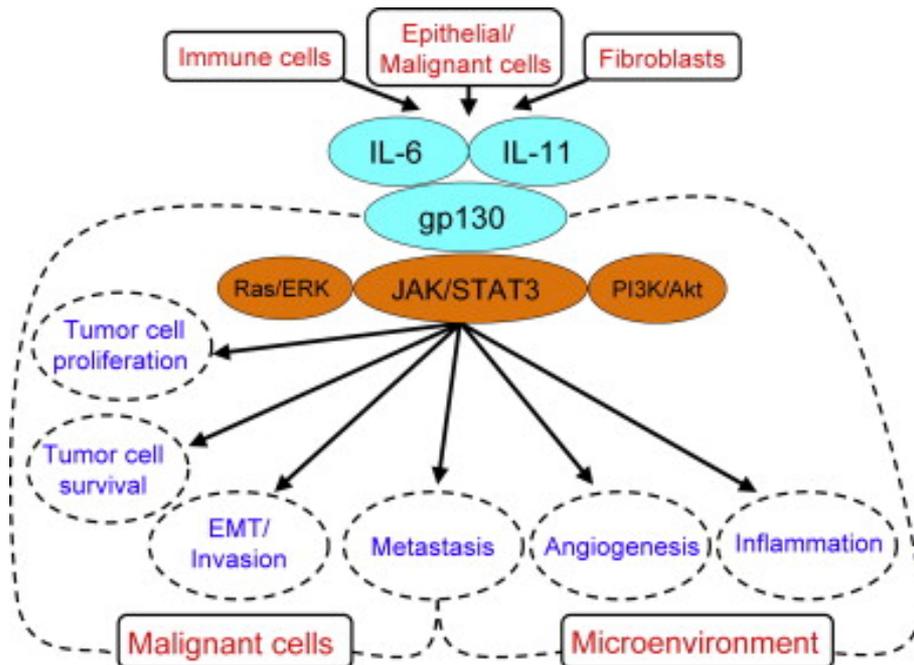
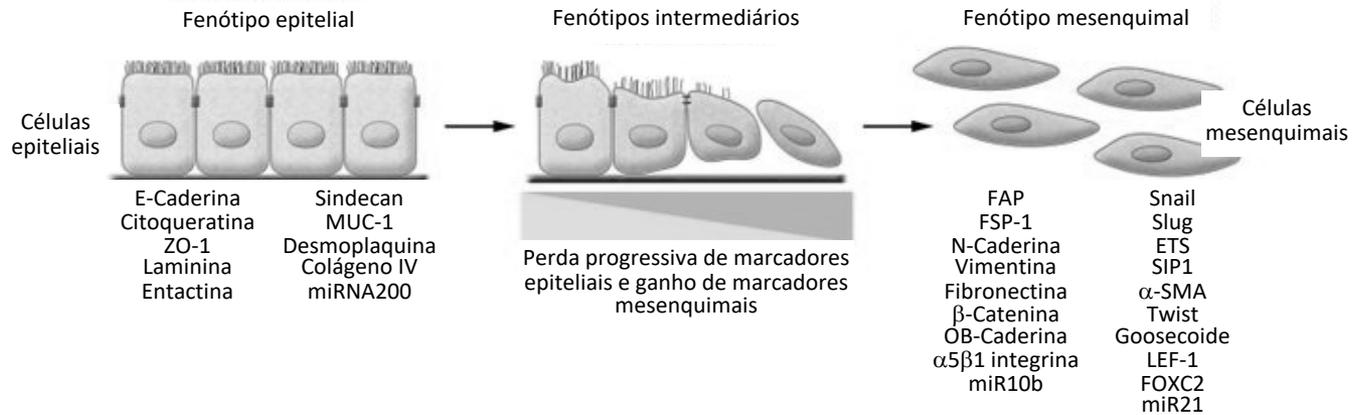
ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO



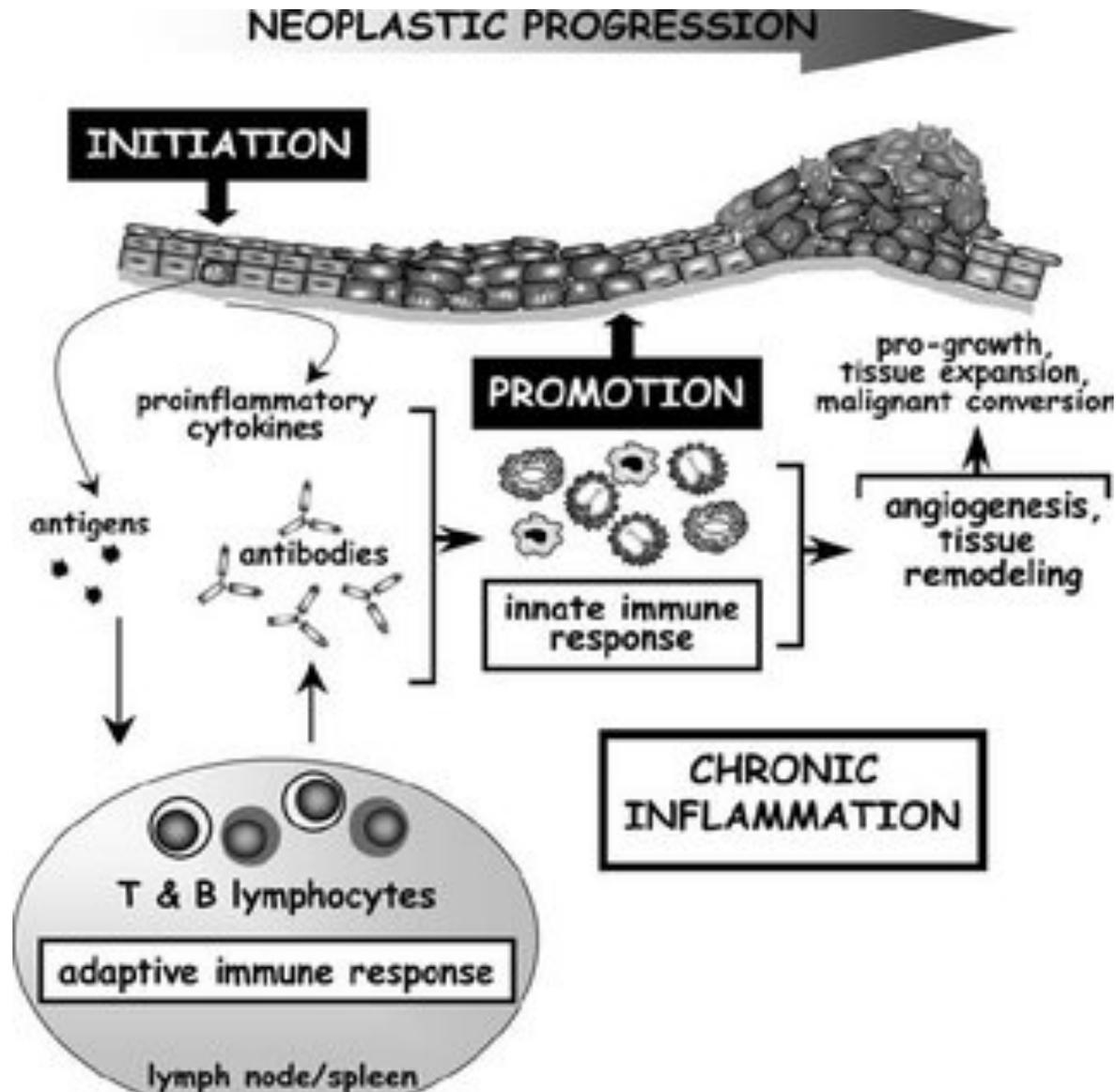
INFECÇÃO CRÔNICA, INFLAMAÇÃO E CÂNCER



IL-6/STAT3, INFLAMAÇÃO E TEM (transição epitélio-mesênquima)



Anticorpos e inflamação



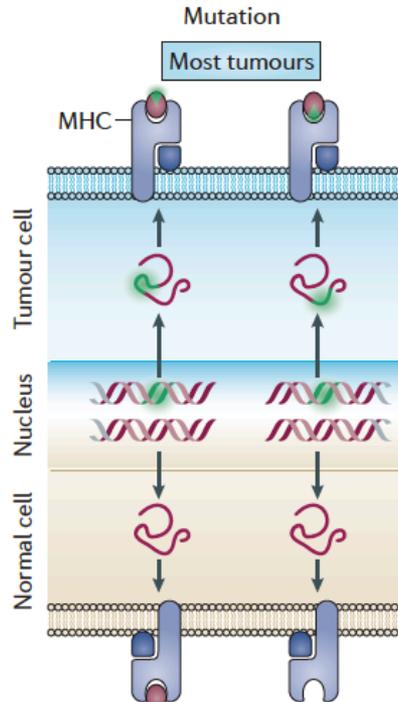
Antígenos tumorais e respostas imunes contra tumores

RESPOSTAS IMUNES CONTROLAM O CRESCIMENTO DE TUMORES

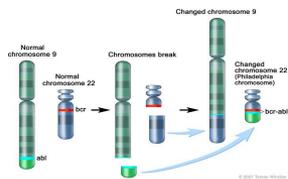
- Indivíduos imunossuprimidos ou imunodeficientes apresentam maior risco de desenvolvimento de neoplasias do que indivíduos imunocompetentes;
- Sistema imune reconhece antígenos tumorais, mesmo que a causa do tumor não seja infecção;
- Câncer é uma doença crônica, e a exposição continuada a antígenos tumorais, Assim como sinalização crônica por citocinas e outros mediadores inflamatórios levam ao disparo de mecanismos de controle de resposta imune;
- Células tumorais apresentam mecanismos de evasão das respostas imunes;

ANTÍGENOS TUMORAIS

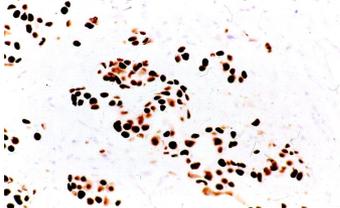
a Antigenes: high tumour specificity



mutação BRC/ABL CML

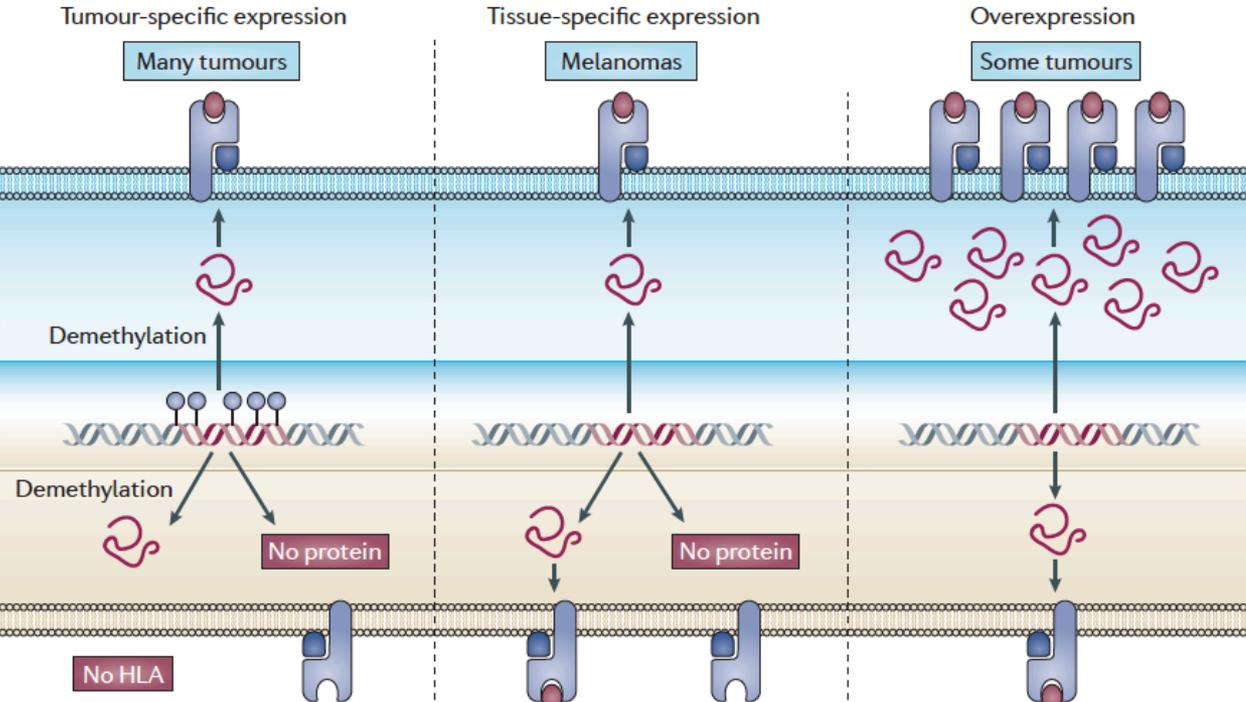


Mutação em p53



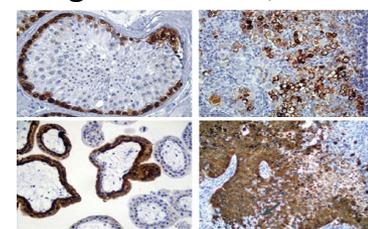
Gonzalez-Angulo A M et al. Clin Cancer Res 2004;10:6215

b Antigenes: low tumour specificity



No HLA
 • Spermatocytes
 • Spermatogonia
 • Trophoblasts
 Other normal cells

Antígenos câncer/testis

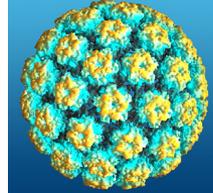


Simpson A et al. Nat Rev 2005;5:615.

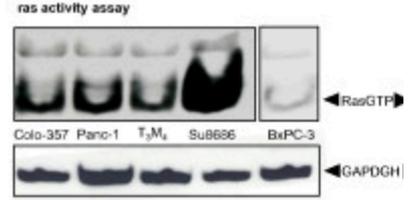
Melanocytes
 Other normal cells



Antígenos virais

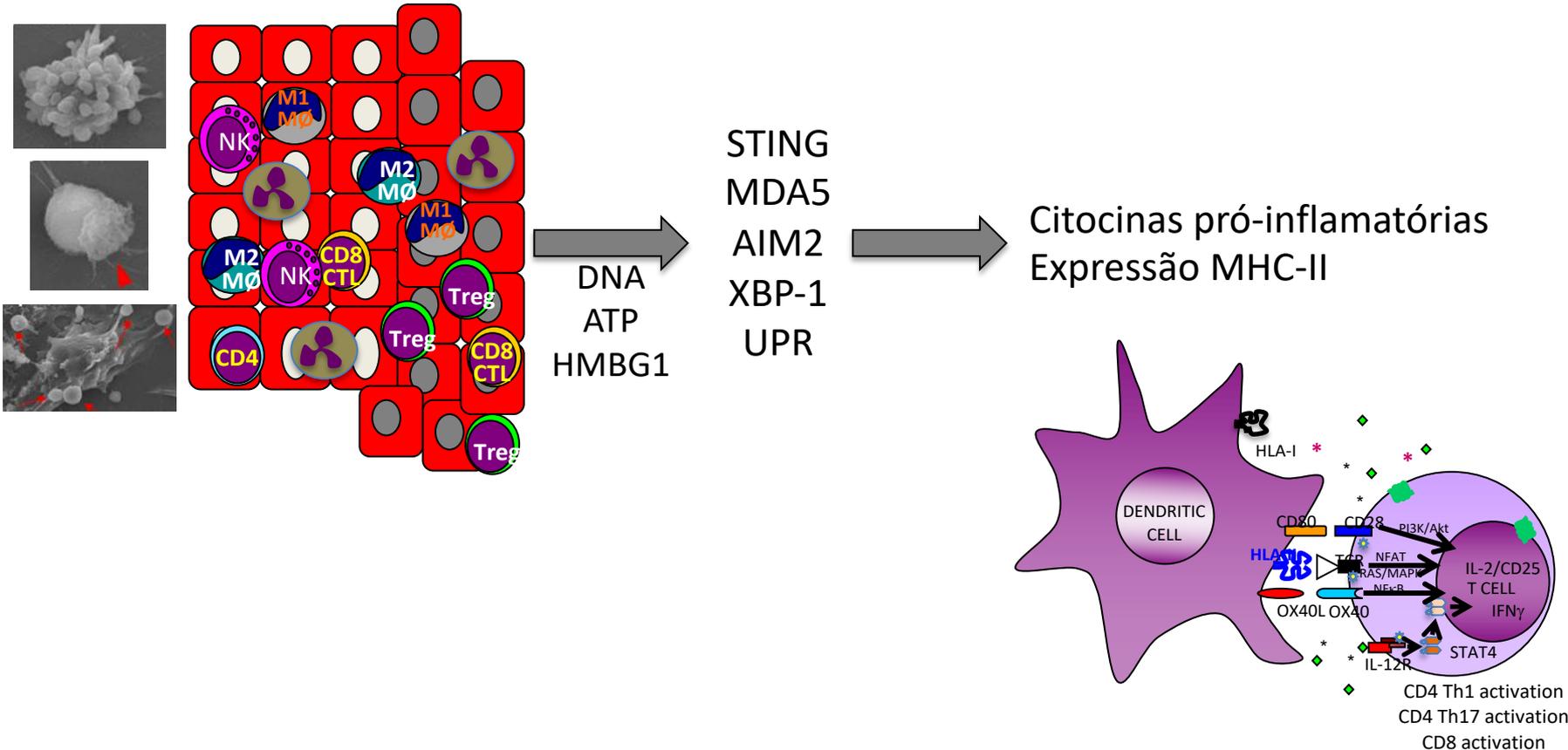


Amplificação de Kras

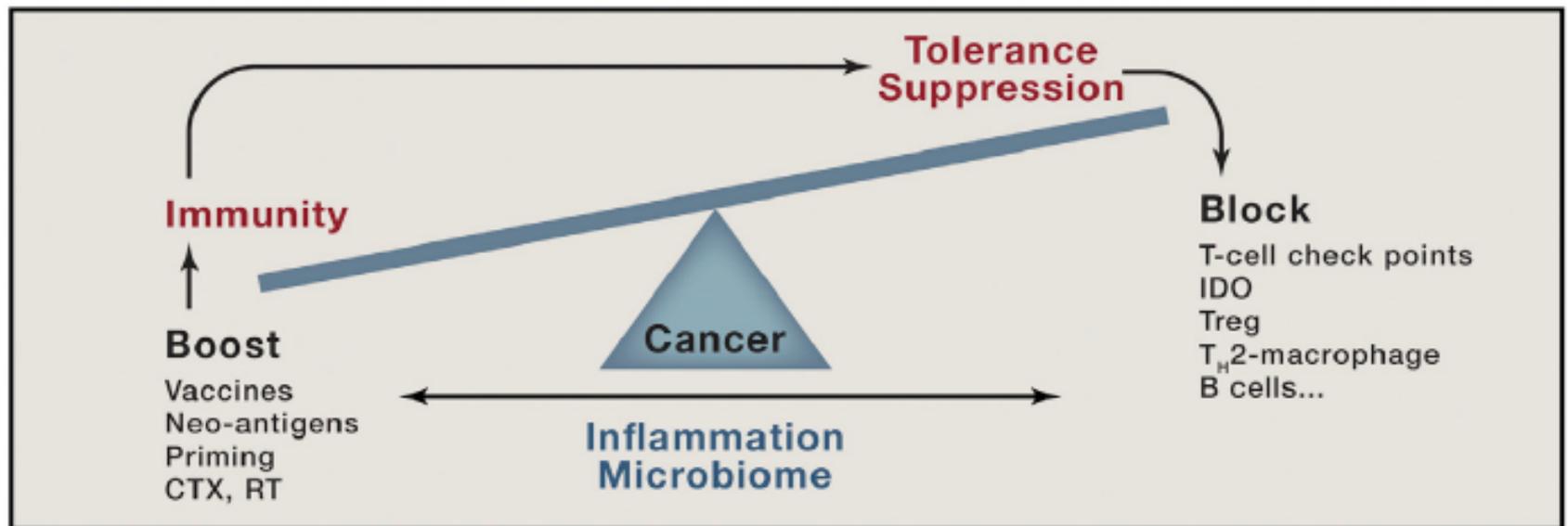


SINAIS INFLAMATÓRIOS NO MICROAMBIENTE TUMORAL

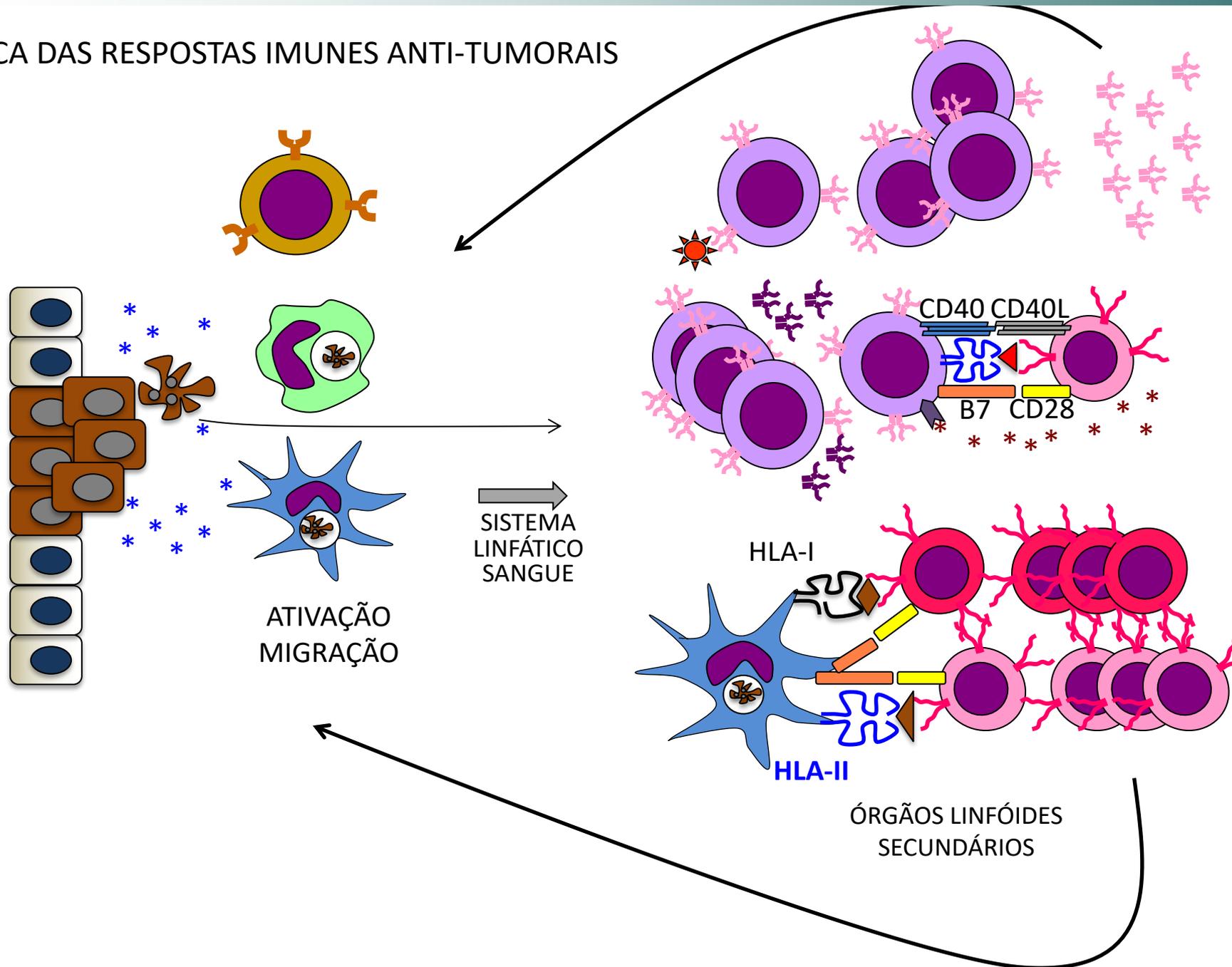
ATIVAÇÃO DE APCs



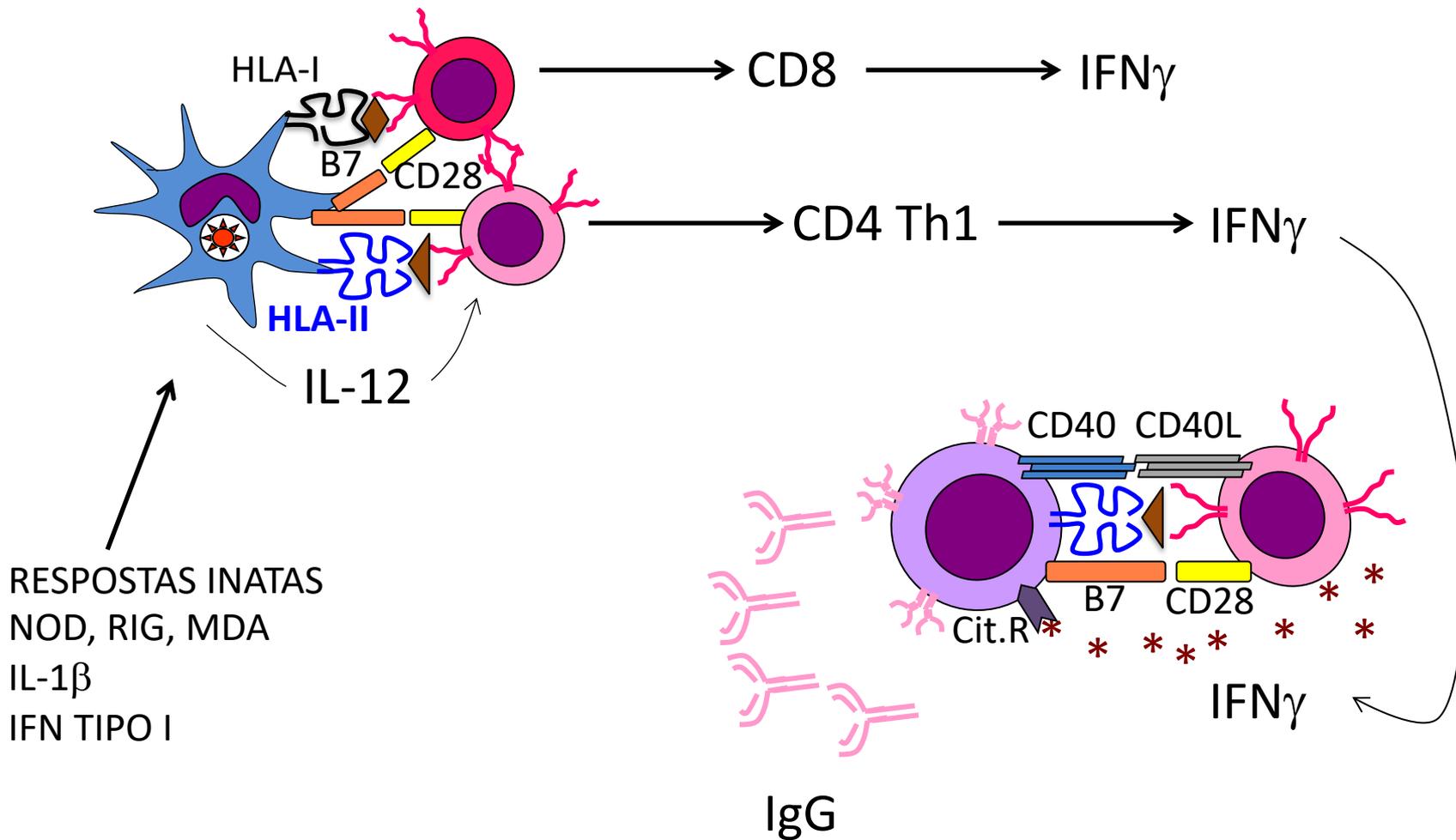
INFLAMAÇÃO E RESPOSTAS IMUNES ADAPTATIVAS



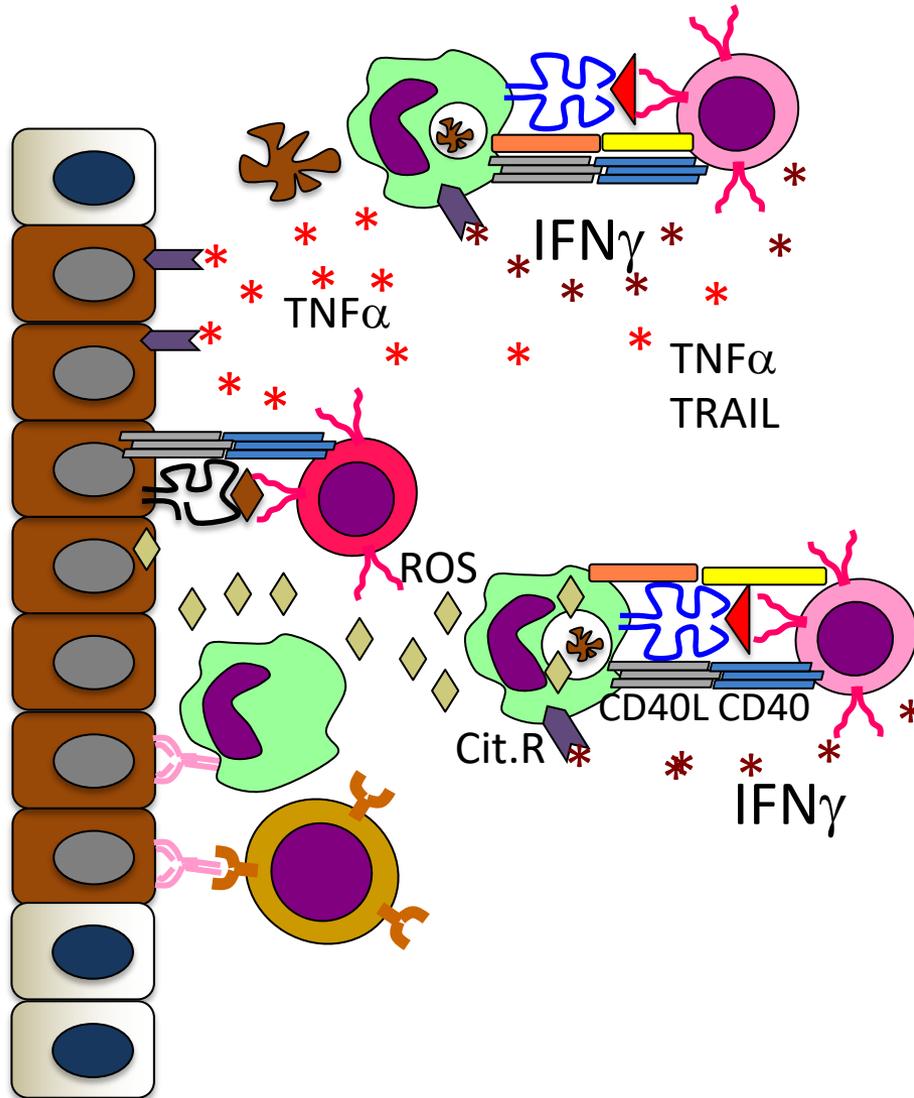
DINÂMICA DAS RESPOSTAS IMUNES ANTI-TUMORAIS



ACTIVATION ANTI-VIRAL (TUMOR) IMMUNE RESPONSES

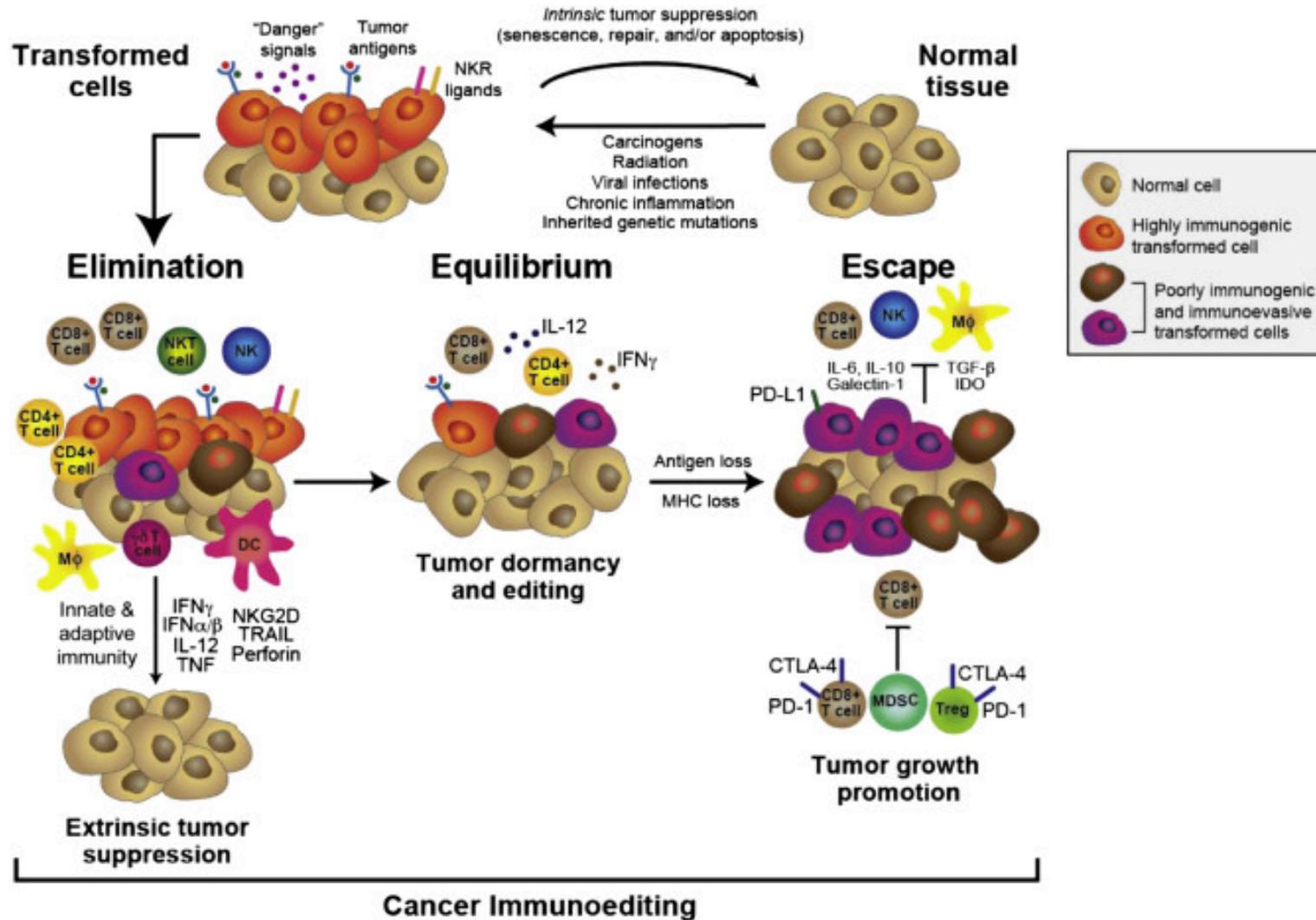


RESPOSTAS IMUNES ADAPTATIVAS CONTRA TUMORES



Imunoedição e Escape

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

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 $TGF\beta$);

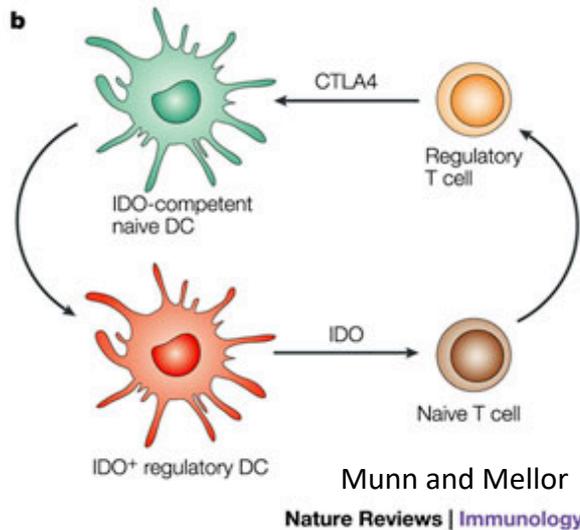
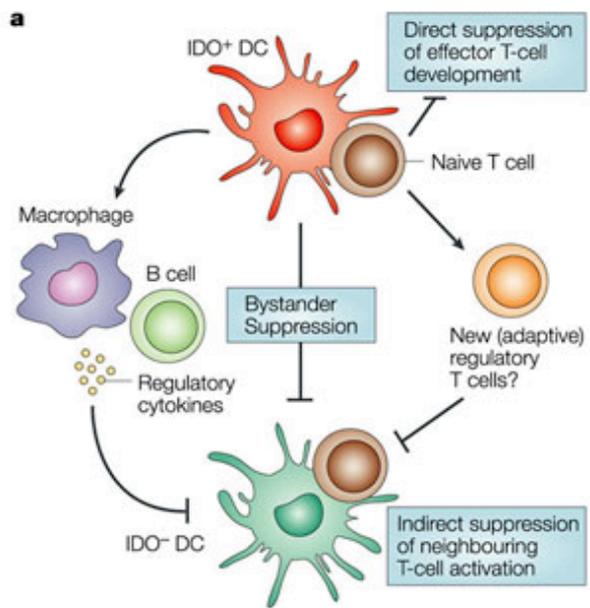
Secreção de quimiocinas que recrutam células T reguladoras e células mielóides (CCL20 e CCL2);

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

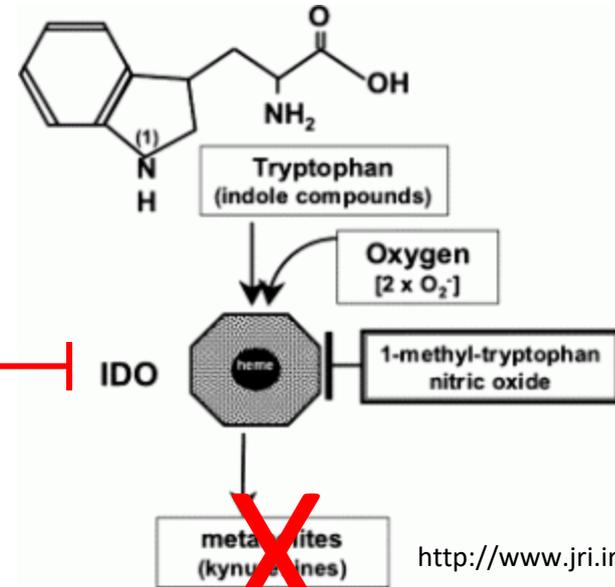
Expression of PD-L1.

ESCAPE – APCs tolerogênicas

ESCAPE – APCs tolerogênicas



INDOLEAMINA 2,3 DIOXIGENASE (E TDO)

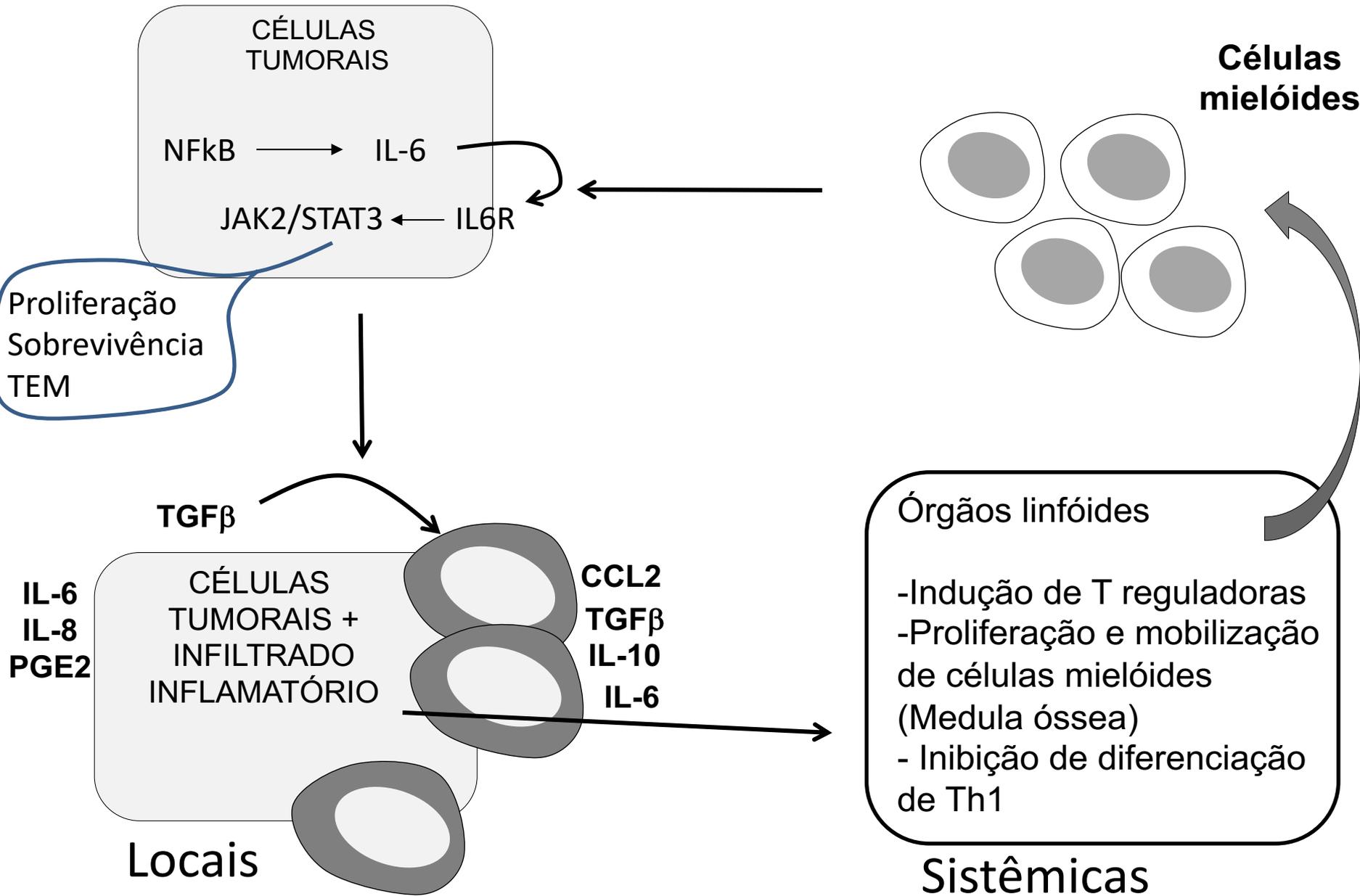


1 metil triptofano

INDUÇÃO DE CÉLULAS T REGULADORAS

Resposta anti-tumoral ↑

ESCAPE – indução de respostas sistêmicas

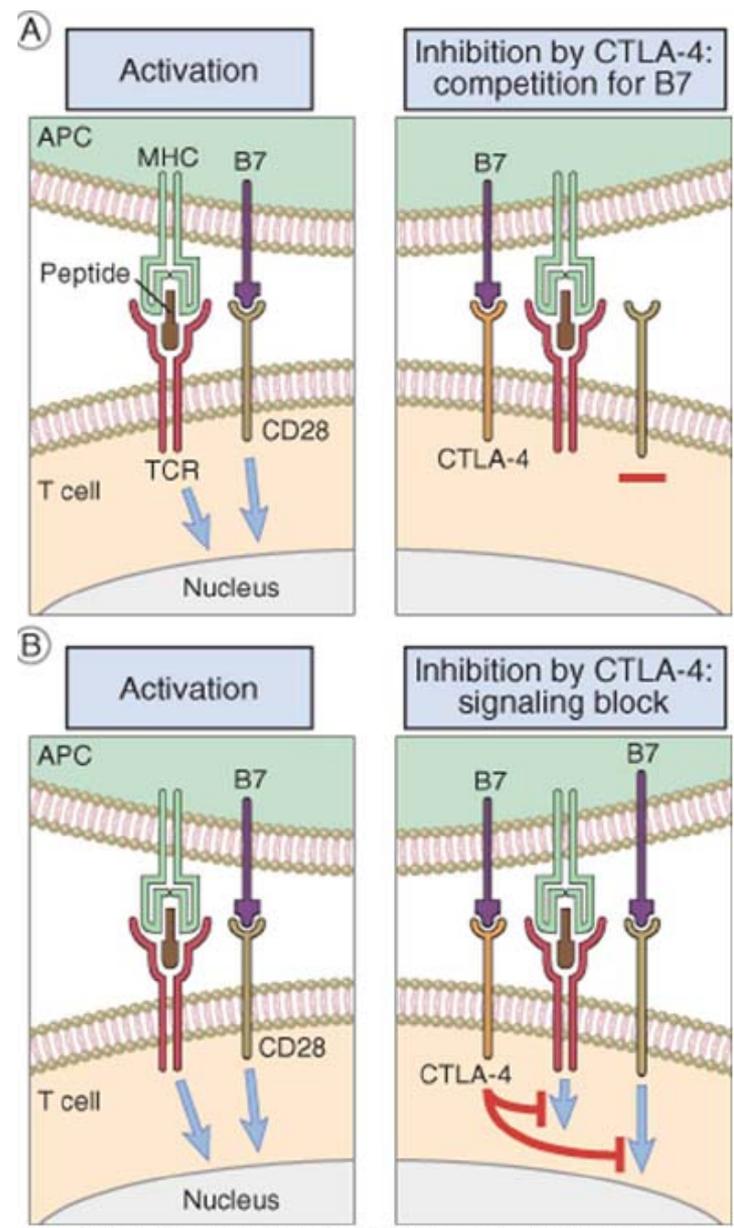


Efeito de respostas imunes crônicas

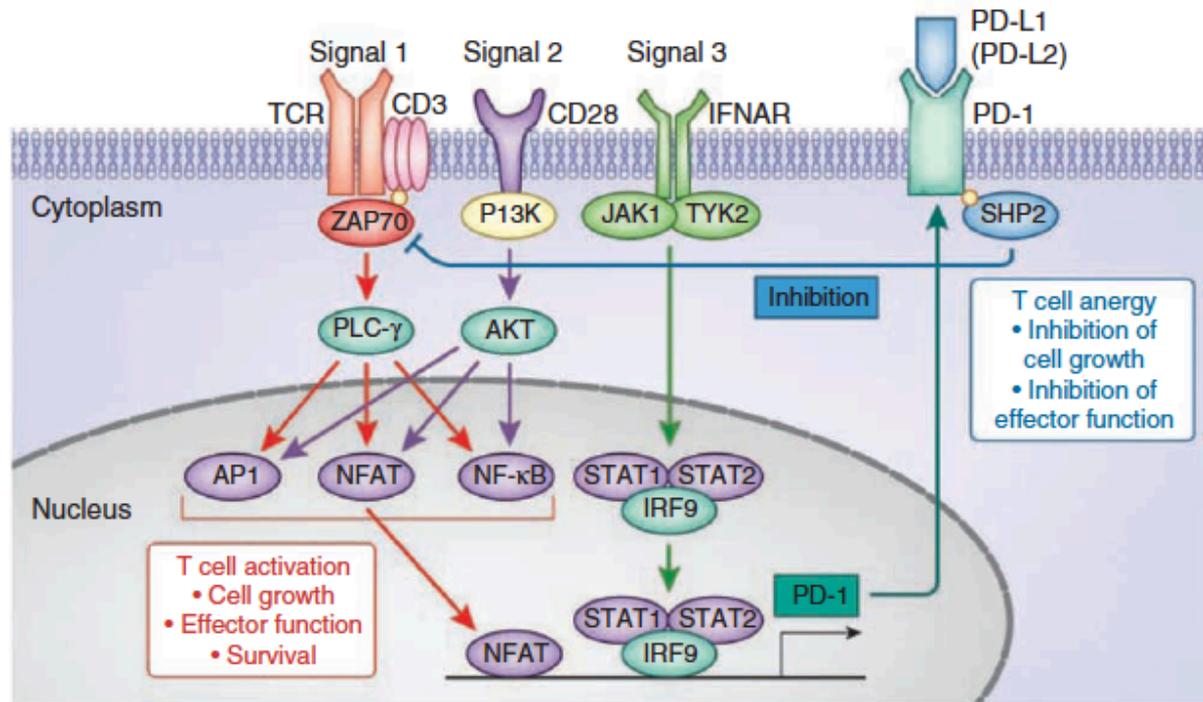
Imunomodulação

CTLA-4 - Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4

Activation of PPA2
(serine/threonine
phosphatase)



PD-1/PD-1L – T CELL EXHAUSTION

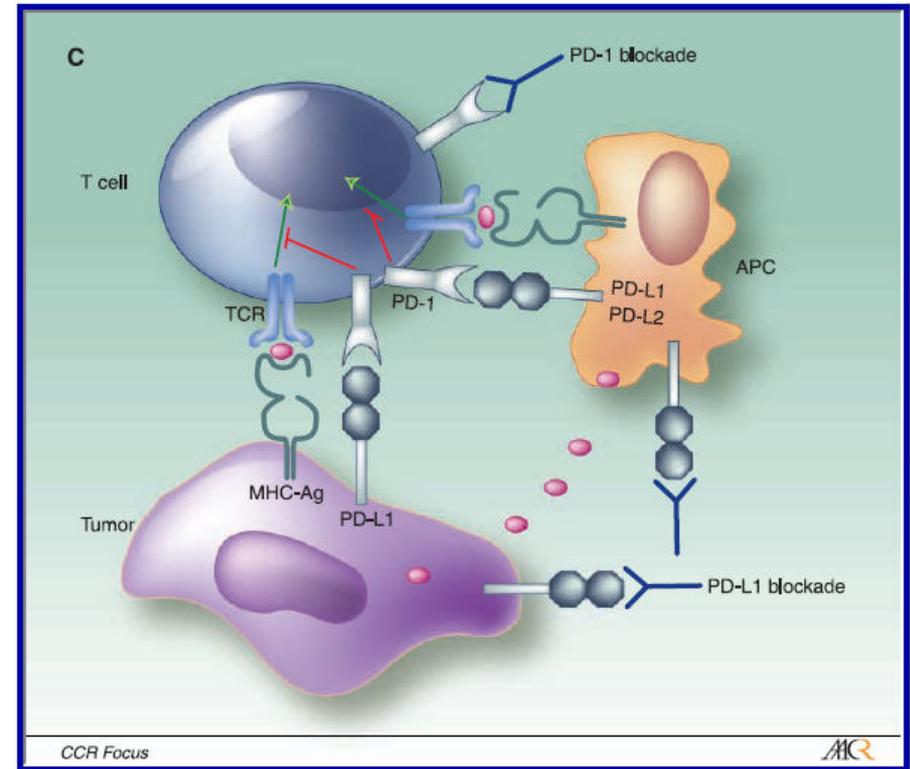
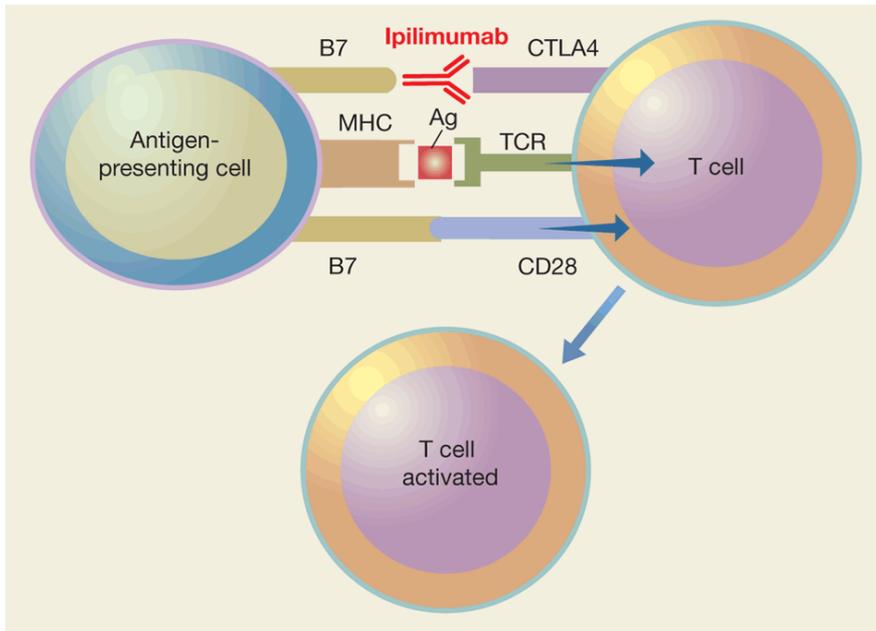


A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application

OPORTUNIDADES TERAPÊUTICAS - IMUNOMODULAÇÃO

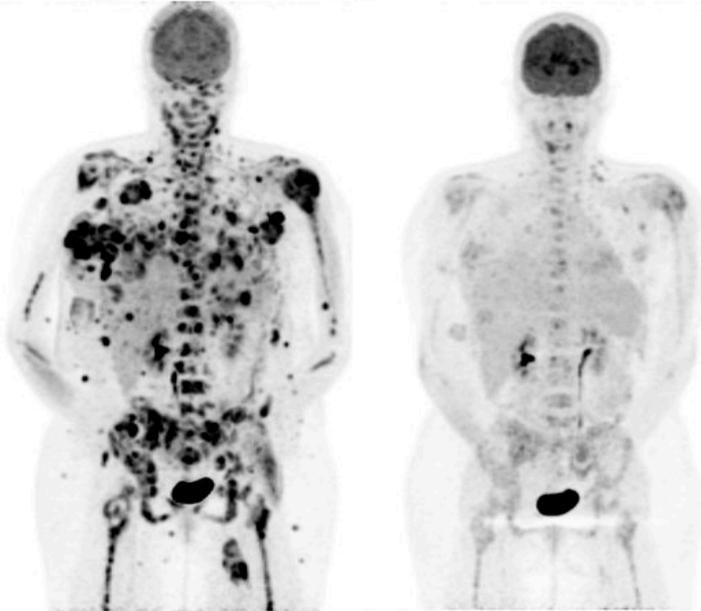
Imunomodulação é a alteração de respostas imunes do organismo com agentes que ativam ou suprimem suas funções

OPORTUNIDADES TERAPÊUTICAS - IMUNOMODULAÇÃO



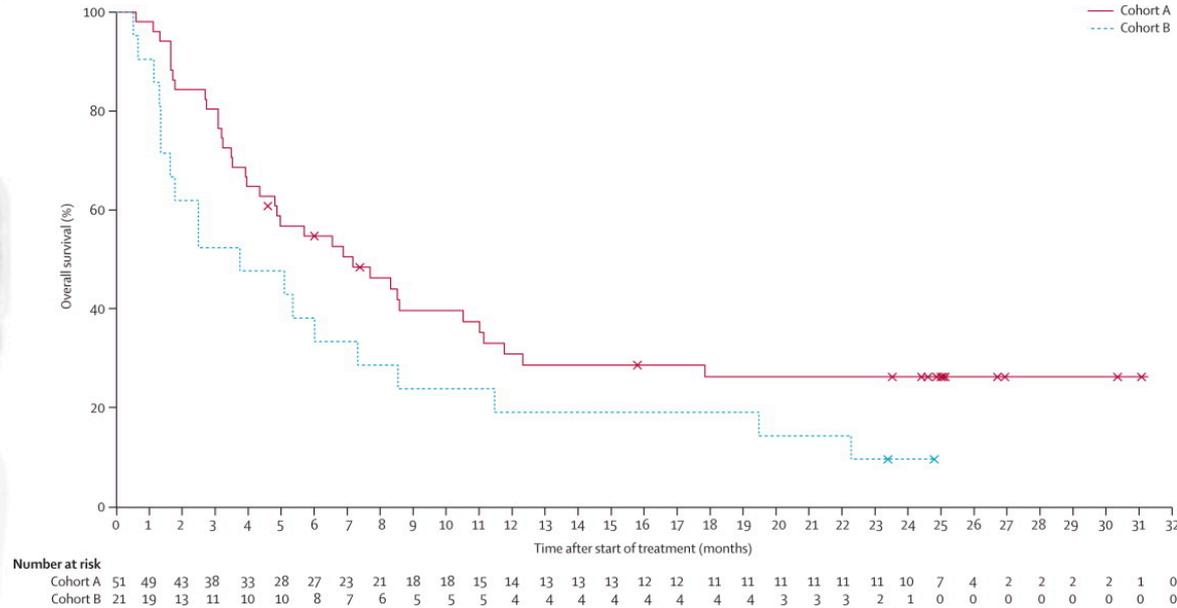
IMPILIMUMAB (ANTI-CTLA-4)

Targeted Therapy for Melanoma



Widespread mets on PET

After PLX4032

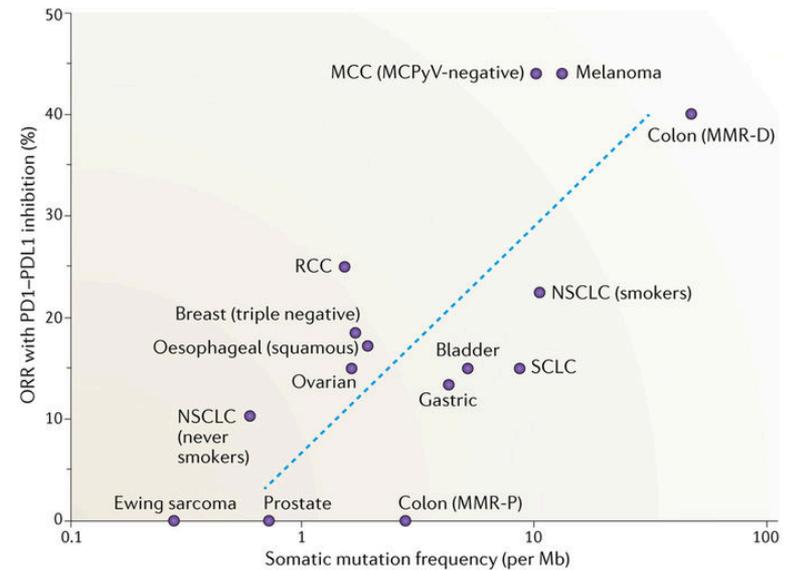
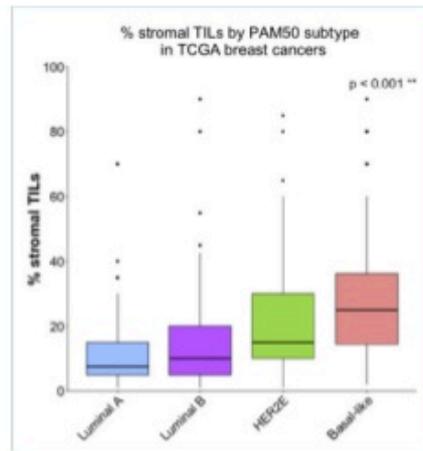
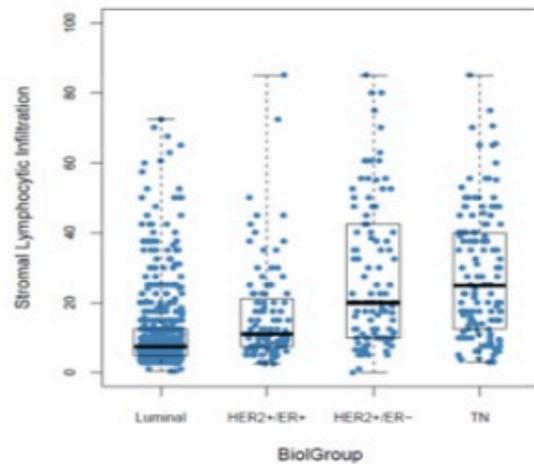


THE LANCET
Oncology

Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial.

Prof Kim Margolin, MD'Correspondence information about the author Prof Kim MargolinEmail 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;31:2016
Liu, et al. Breast, 2016
Stanton, Adams, Disis. JAMA