

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Aula 11

Resposta imune a tumores

Professora:
Vanessa Carregaro

Aluno PAE:
Ricardo Cardoso Castro

Cursos:
Fisioterapia/Terapia Ocupacional

	Discentes:
Ana Laura Martins Mariano	11300291
Julie King Gottberg	11235802
Karoline Yabuch	11300284
Nathalia Carvalho	11235844
Michelle Mello	11235819

Ribeirão Preto

2020

De acordo com a teoria da vigilância imunológica de Burnett, o sistema imune é capaz de reconhecer células cancerígenas e eliminá-las. Dessa forma, diversos tumores são considerados intensamente imunogênicos. As evidências dessa teoria se deram por diversos experimentos que mostraram que animais imunocomprometidos (neonatos e idosos) e indivíduos imunossuprimidos são mais susceptíveis a desenvolverem carcinomas. Por outro lado, a presença de imunoestimulantes diminui a probabilidade de desenvolvê-los.

No geral, o que determina a eliminação, o equilíbrio do organismo ou escape do tumor é a relação entre a imunovigilância e a imunoeedição. Sendo assim, a eliminação consiste na morte da célula tumoral pelo sistema imune; o equilíbrio com o organismo remete ao não crescimento da célula tumoral, uma vez que o sistema imune impede seu crescimento, mas não o elimina; e o escape faz com que não haja o reconhecimento das células tumorais, consequentemente a redução da capacidade do sistema imune em reconhecê-los favorecem o seu crescimento.

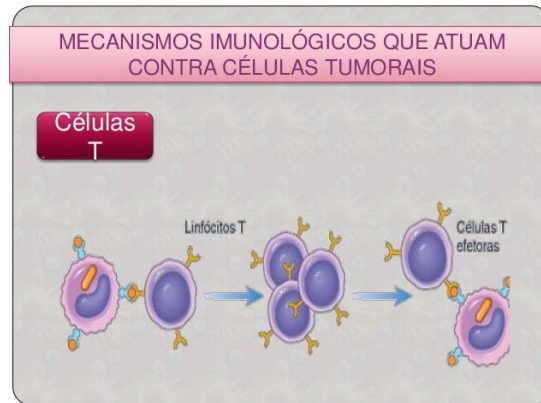
Em relação a antigenicidade tumoral, destacamos que os tumores apresentam antígenos que possibilitam a resposta imune específica contra seus antígenos. Os antígenos tumorais podem ser específicos do tumor (não estão presentes em outras células não mutadas), compartilhados com células normais (proteínas superexpressas nas células tumorais) ou antígenos compartilhados entre tumores. Quando nos referimos a resposta antitumoral, as principais células envolvidas são:

- **Células NK:** As células NK após o reconhecimento direto do tumor, desgranulam-se, permitindo a liberação de perforinas e granzimas que promovem a morte das células tumorais por apoptose.



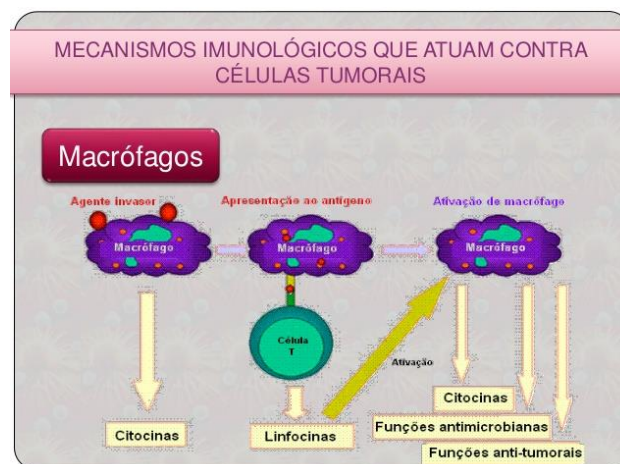
Fonte: Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi – FACISA IMUNOLOGIA AOS TUMORES Profa. Ana Helena Discentes: Afonso Gondim Bruno Henrique Camila Fernandes Felipe Araújo Gildilene

- **Células T:** células TCD8 e TCD4 atuam de forma específica favorecendo a eliminação de células tumorais. Os linfócitos TCD8 são essenciais para a eliminação direta das células tumorais. Para isso, devem ser previamente ativadas pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) que apresentam os antígenos tumorais acoplados a uma molécula de MHC-I. Nesse contexto, linfócitos TCD4 também auxiliam através da produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como, IFN- γ e IL-2 que favorecem o microambiente inflamatório e a ativação de células TCD8.



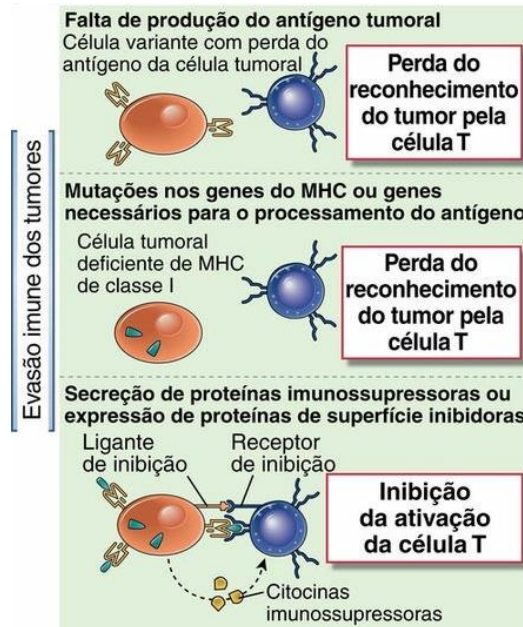
Fonte: Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi – FACISA IMUNOLOGIA AOS TUMORES Profa. Ana Helena Discentes: Afonso Gondim Bruno Henrique Camila Fernandes Felipe Araújo Gildilene

- **Macrófagos anti-tumorais:** os macrófagos podem ser classificados como M1 e M2. O M1 é muito importante para o combate de tumores, pois possuem mecanismos efetores antitumorais que estão associados principalmente a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-12 e TNF- α). Já o M2 produz citocinas antiinflamatórias (imunossupressores) como IL-10, TGF- β e é geralmente responsável pela remodelação tecidual no final da inflamação. Porém, alguns tumores utilizam esses mecanismos para benefício próprio, favorecendo seu crescimento e proliferação;



Fonte: Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi – FACISA IMUNOLOGIA AOS TUMORES Profa. Ana Helena Discentes: Afonso Gondim Bruno Henrique Camila Fernandes Felipe Araújo Gildilene

- **Resposta imune humoral (anticorpos):** os anticorpos específicos para as células tumorais ativam o sistema complemento ou atuam como ADCC-citotoxicidade celular dependente de anticorpo (imunoglobulinas que se ligam na célula tumoral para permitir a ligação das células NK).



Fonte: Imunologia Celular e Molecular. 8ª edição. Abul K. Abbas; Andrew H. Lichtman; Pillai, Shiv. Editora Elsevier

A falha do sistema imune em prevenir o crescimento de um tumor pode se dar por 3 motivos principais: pela presença de proteínas fracamente imunogênicas (semelhantes as células próprias); pelo crescimento e disseminação rápida do tumor, ou pela evasão do tumor as células do sistema imune (mecanismos tumorais para inibir o sistema imune).

Sendo assim, para que ocorra a evasão do sistema imune, os tumores geram um microambiente que promove seu crescimento: inibem moléculas de MHC-I; não apresentam co-estímulos suficientes para promover a ativação de células imunes; o próprio tumor pode mudar seus antígenos para que não sejam reconhecidos pelas células do sistema imune, ou ainda, promover a liberação de citocinas que são capazes de inibir a ativação de células imunes. Além desses, outros mecanismos podem favorecer o crescimento tumoral, tais como, células T reguladoras, que inibem a atividade de todas as células efetoras (células B, T e fagócitos); O TGF- β que gera vasos sanguíneos que alimentam o tumor; O CTLA-4 que evita o co-estímulo entre as células efetoras e as células tumorais; os macrófagos do tipo M2

que inibem ações microbicidas e liberam citocinas anti-inflamatórias e neutrófilos do tipo N2 que liberam TGF- β .

Nesse cenário, as imunoterapias têm como função principal aumentar a resposta imunológica do hospedeiro contra tumores, podendo ser utilizada por meio de vacinas com antígenos tumorais, que pode ser empregado moléculas pró-inflamatórias que são utilizadas para aumentar o número de células dendríticas ativadas no local da vacinação ou na forma de vacinas de células dendríticas. Além disso, o bloqueio de Vias Inibitórias para Promover Imunidade Tumoral, que consiste em um anticorpo específico para o CTLA-4, o receptor inibitório das células T para B7. O anticorpo pode funcionar bloqueando a ação do CTLA-4. Em adição, há o aumento da imunidade do hospedeiro contra tumores com citocinas, que são fornecidas de forma artificial e podem aumentar a ativação das células dendríticas e das células T específicas do tumor, como a CTL CD8+ e as citocinas também podem induzir respostas inflamatórias inespecíficas, e por si própria ter atividade antitumoral. E por fim, a estimulação inespecífica do sistema imune, uma vez que as respostas imunes a tumores são estimuladas pela administração local de substâncias inflamatórias ou por tratamento sistêmico com agentes que funcionam como ativadores policlonais de linfócitos, como exemplo, aplicação de micobactérias mortas (BCG) que ativam os macrófagos.

Referências

Imunologia Celular e Molecular. 7ª edição. Abul K. Abbas; Andrew H. Lichtman; Pillai, Shiv. Editora Elsevier

Imunologia Celular e Molecular. 8ª edição. Abul K. Abbas; Andrew H. Lichtman; Pillai, Shiv. Editora Elsevier

Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi – FACISA IMUNOLOGIA AOS TUMORES Profa. Ana Helena Discentes: Afonso Gondim Bruno Henrique Camila Fernandes Felipe Araújo Gildilene (<https://pt.slideshare.net/MilaFernandes3/imunidade-aos-tumores>)