



Imunologia dos Tumores

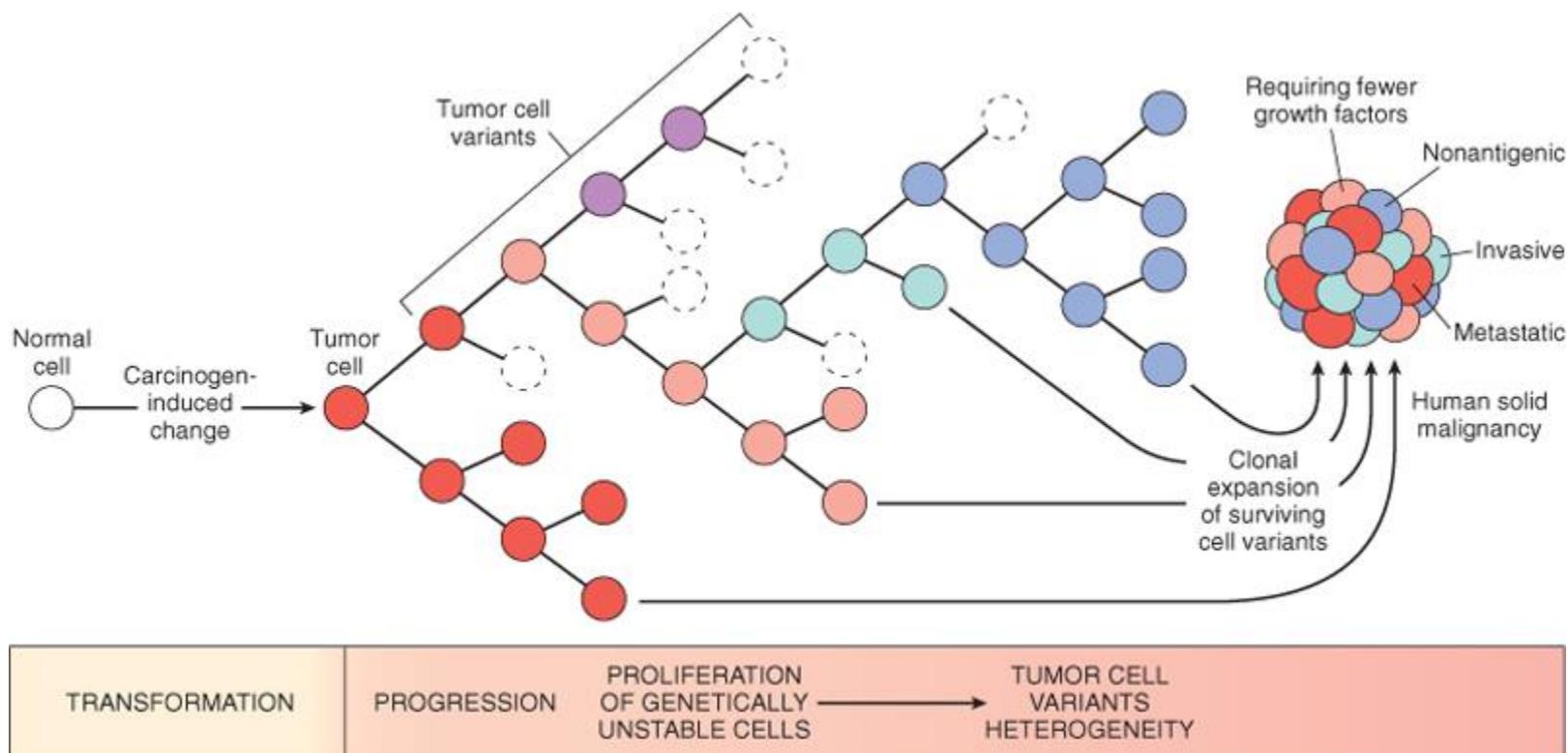
Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Depto de Patologia
Faculdade de Odontologia de Bauru – Curso de Medicina



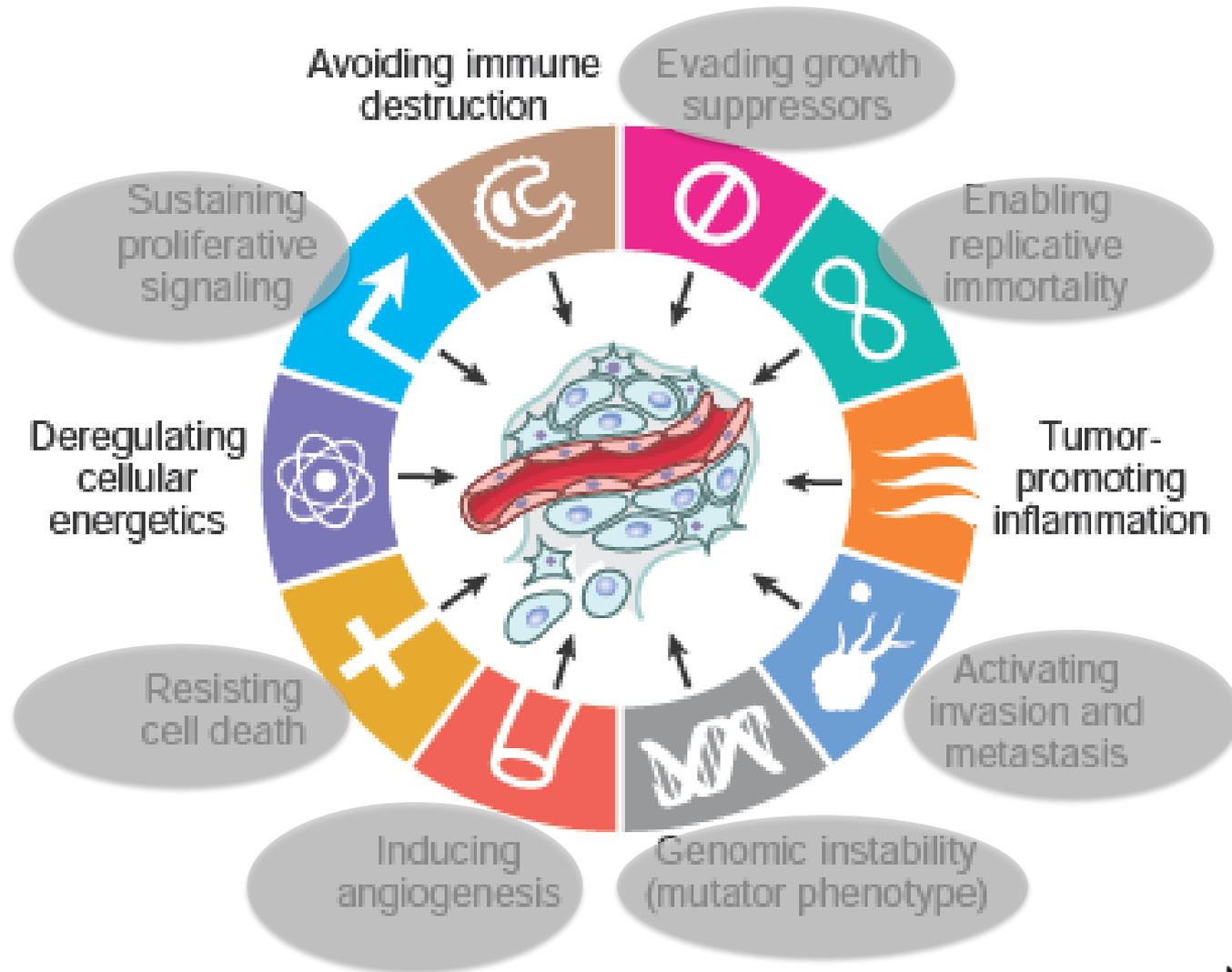
Transformação – teorias de desenvolvimento

- Evento de iniciação → células iniciadas → expansão clonal
- Progressão → acúmulo de novos eventos mutacionais



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

Transformação – teorias de desenvolvimento



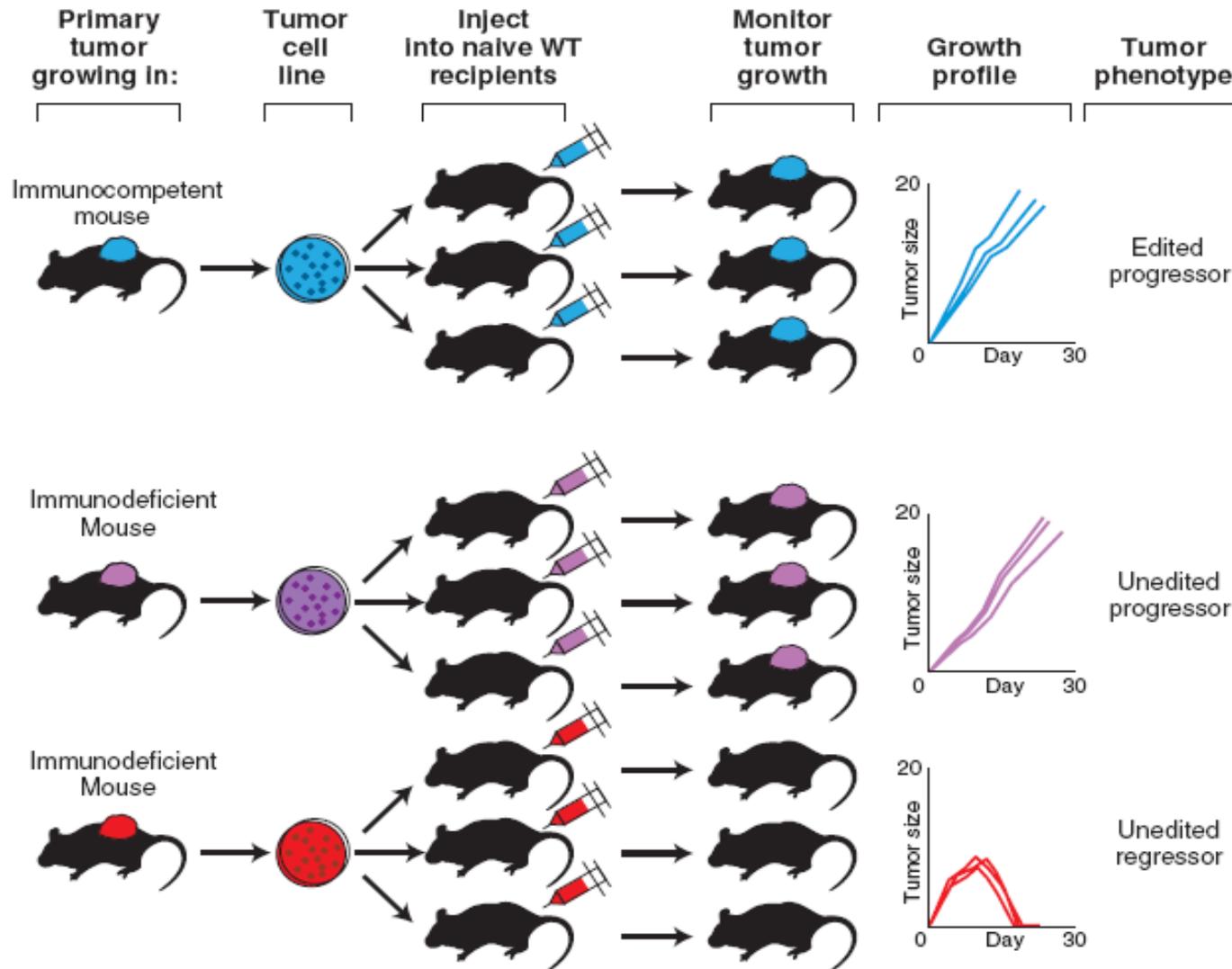
O Sistema Imune e as Neoplasias

Como se explica o desenvolvimento de tumores em indivíduos imunocompetentes, sendo o sistema imune tão evidentemente eficiente como mecanismo de “defesa”?

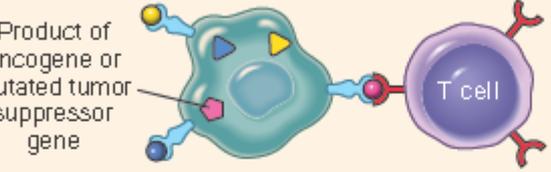
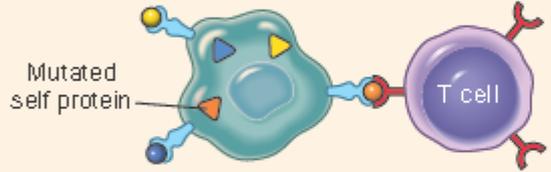
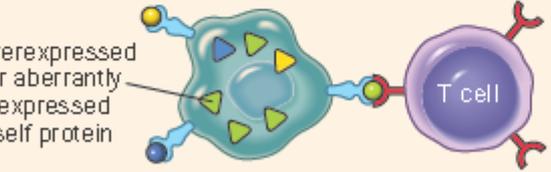
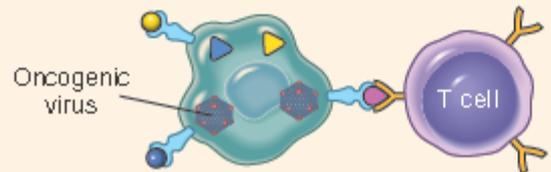
Porque o “default” do sistema imune é o desenvolvimento de tolerância!!



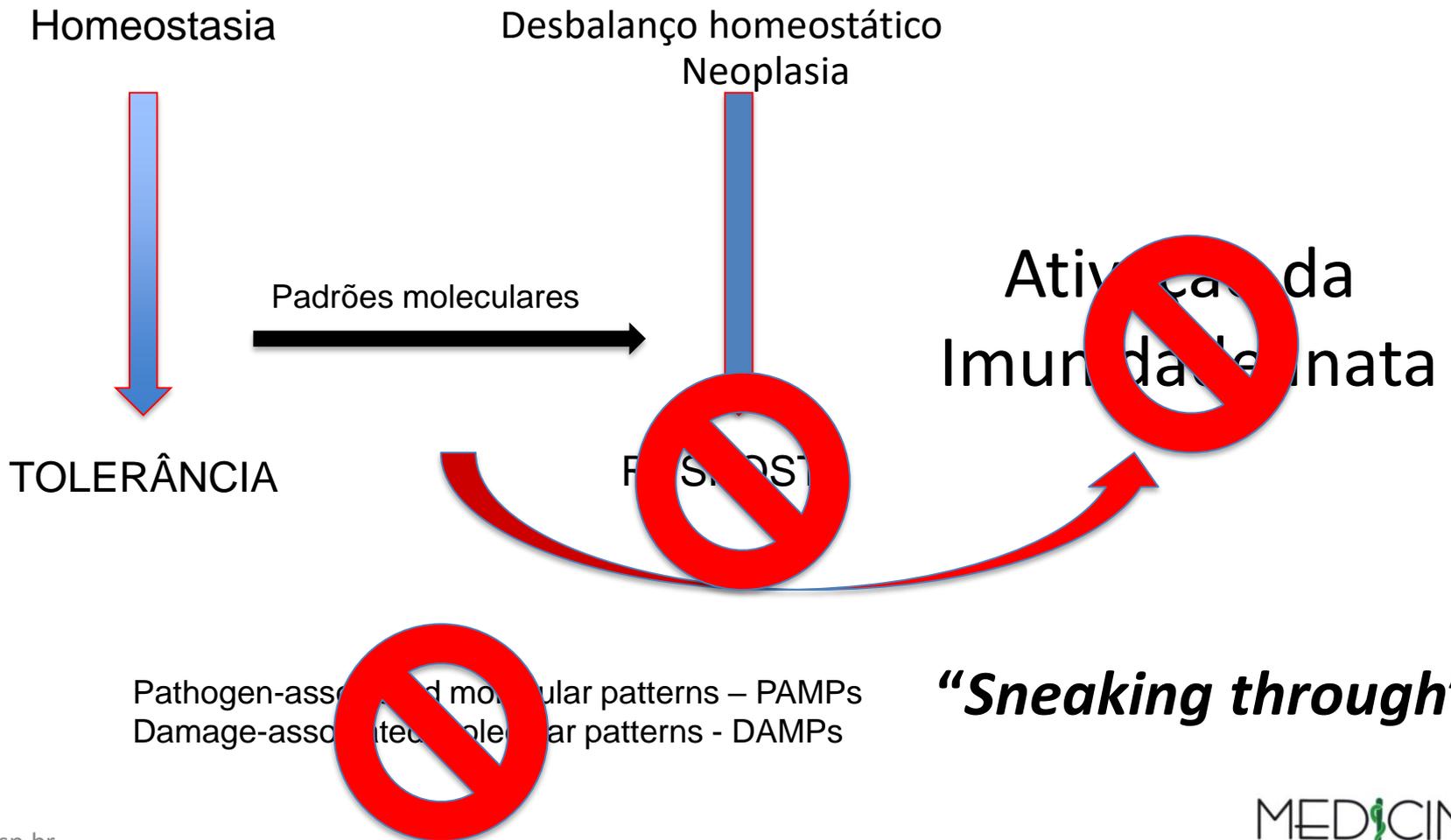
O sistema imune nas neoplasias



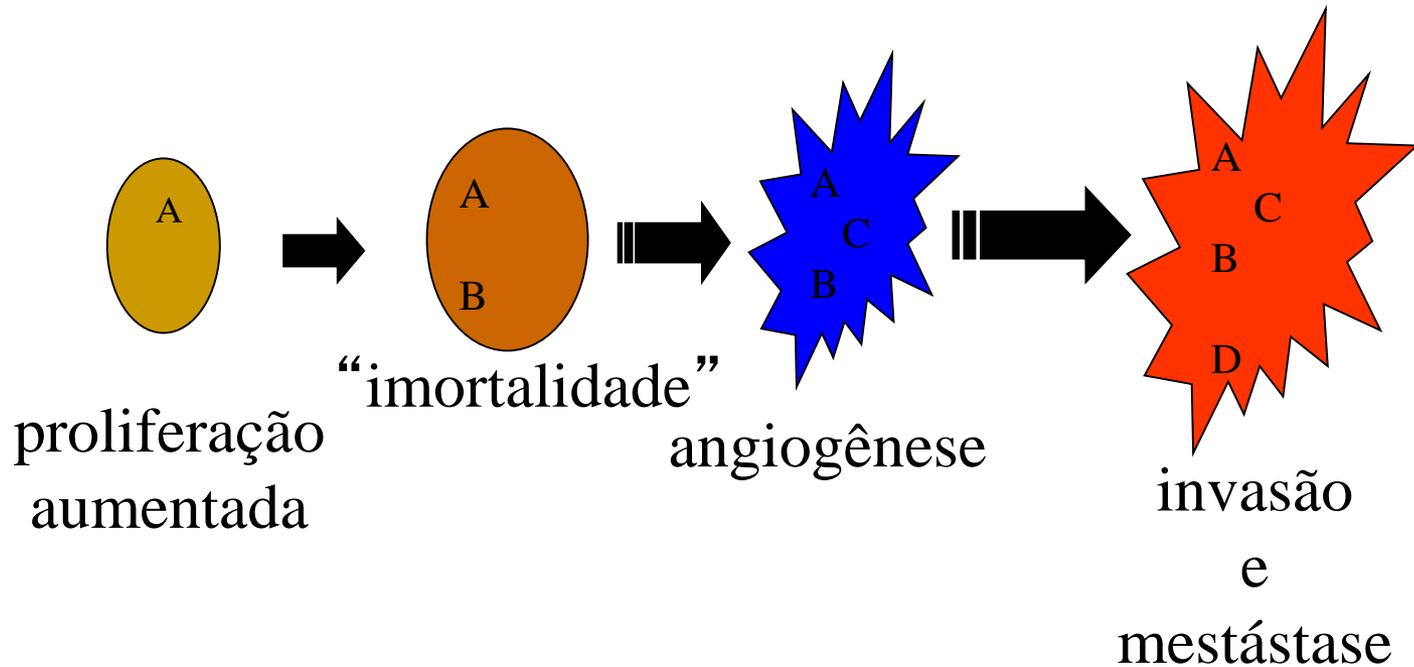
O sistema imune nas neoplasias

Normal host cell displaying multiple MHC-associated self antigens	 <p>Normal self proteins</p> <p>MHC Class I</p> <p>No T cell response</p> <p>T cell</p>	EXAMPLES
Tumor cells expressing different types of tumor antigens	 <p>Product of oncogene or mutated tumor suppressor gene</p> <p>T cell</p> <p>CD8+ CTL</p>	<p>Oncogene products: mutated RAS, BCR/ABL fusion proteins</p> <p>Tumor suppressor gene products: mutated p53 protein</p>
	 <p>Mutated self protein</p> <p>T cell</p>	<p>Various mutant proteins in carcinogen, or radiation, induced animal tumors; various mutated proteins in melanomas</p>
	 <p>Overexpressed or aberrantly expressed self protein</p> <p>T cell</p> <p>CD8+ CTL</p>	<p>Overexpressed: tyrosinase, gp100, MART in melanomas</p> <p>Aberrantly expressed: cancer-testis antigens (MAGE, BAGE)</p>
	 <p>Oncogenic virus</p> <p>T cell</p> <p>Virus antigen-specific CD8+ CTL</p>	<p>Human papilloma virus E6, E7 proteins in cervical carcinoma; EBNA proteins in EBV-induced lymphoma</p>

Resposta Imune e Homeostase



Quebra da Homeostase → Estímulo de sobrevivência

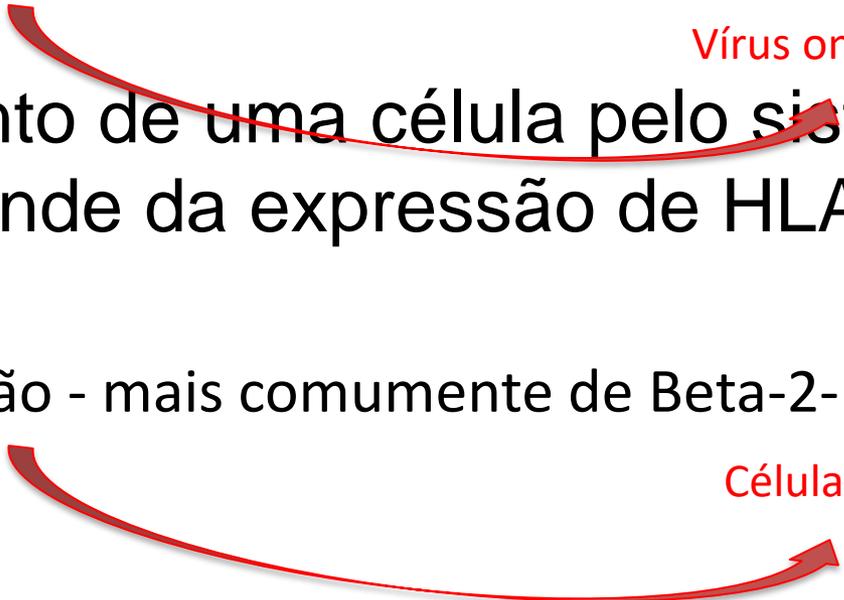


Mecanismos de escape ao sistema imune

Mecanismos de Escape

- Intrínsecos à célula tumoral
 - Resistência ao reconhecimento e à ação imune
 - Modulação da função de células imunes
- Dependentes do microambiente
 - Estroma tumoral – células e matriz extracelular
 - Infiltrado leucocitário
 - Alterações circulatórias e metabólicas

Mecanismos de Escape Intrínsecos

- Células neoplásicas são, muitas vezes, reconhecidas e recobertas por Ac e complemento
 - Aumento da expressão de inativadores de complemento
 - CD35 (CR1); CD46 (MCP); CD55 (DAF); CD59
 - O reconhecimento de uma célula pelo sistema adaptativo depende da expressão de HLA de classe I
 - Perda da expressão - mais comumente de Beta-2-microglobulina
- Vírus oncolíticos!
- Células NK
- 

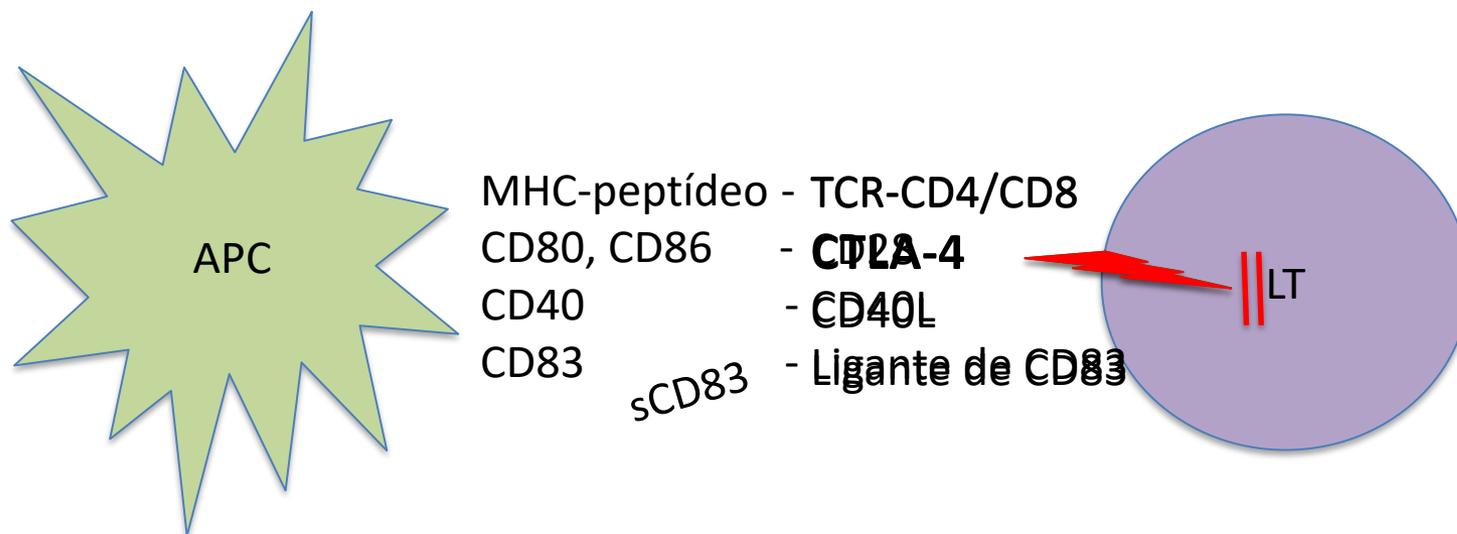
Mecanismos de Escape Intrínsecos

- Aumento da resistência à morte celular programada (apoptose)
 - ✓ “efeito colateral” => resistência à QT
- Efeito de Warburg – Glicólise aumentada
 - ✓ PET-Scan
 - Acidificação do meio -> inibe NK e CTLs
 - Modifica infiltrado imune
 - Depende de HIF

Modulação da Resposta Imune

Nos órgãos linfóides

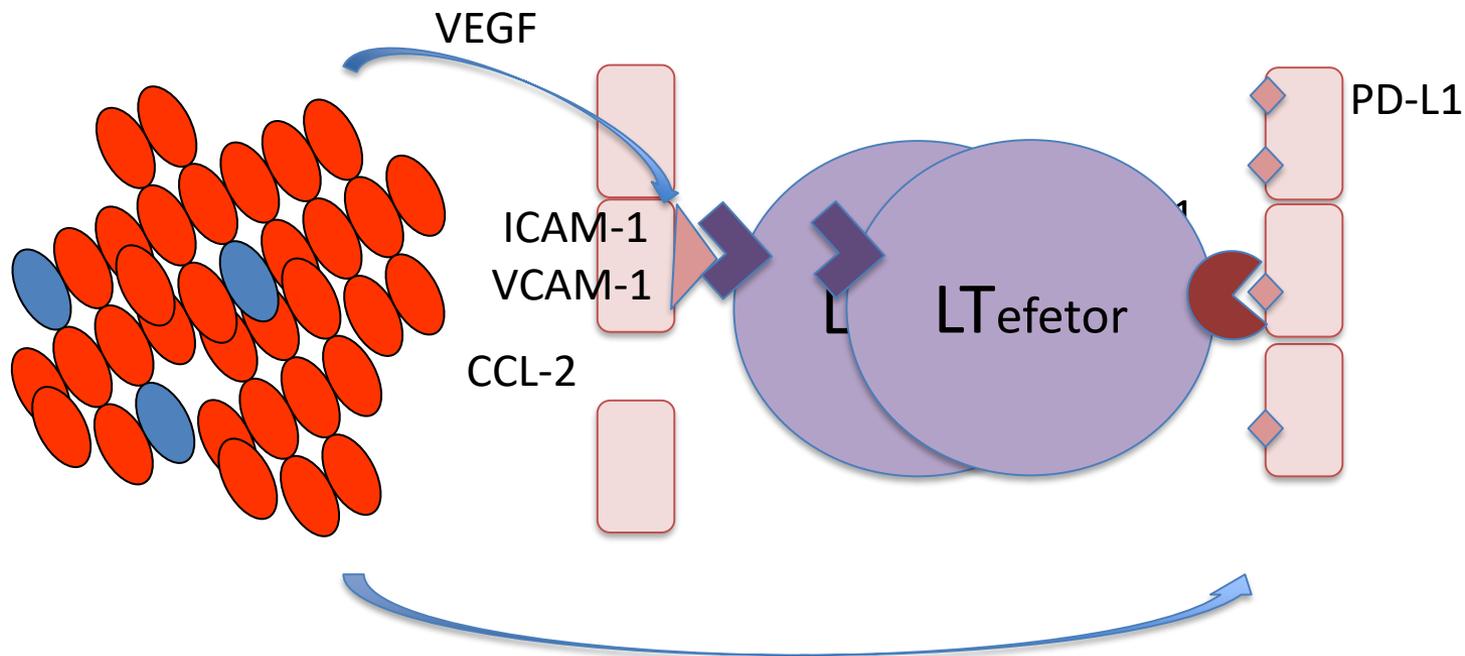
Bloqueio da expansão clonal de LT naíve



Baleeiro, R. B. and J. A. M. Barbuto. 2008. "Local Secretion/Shedding of Tumor-Derived CD83 Molecules as a Novel Tumor Escape Mechanism." *Molecular immunology* 45(12):3502-4.

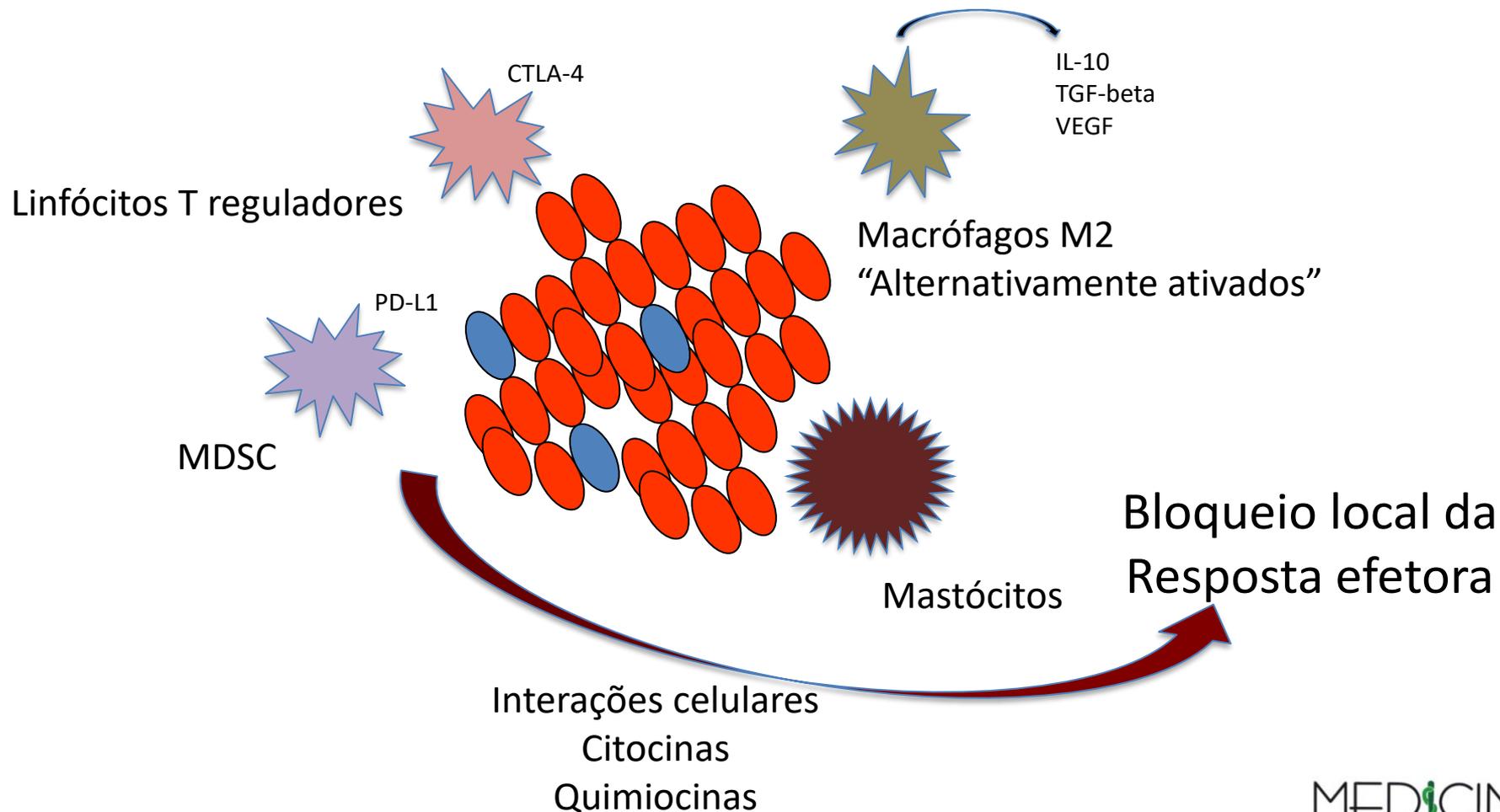
Modulação da Resposta Imune

Perturbação da recirculação linfocitária para o tumor

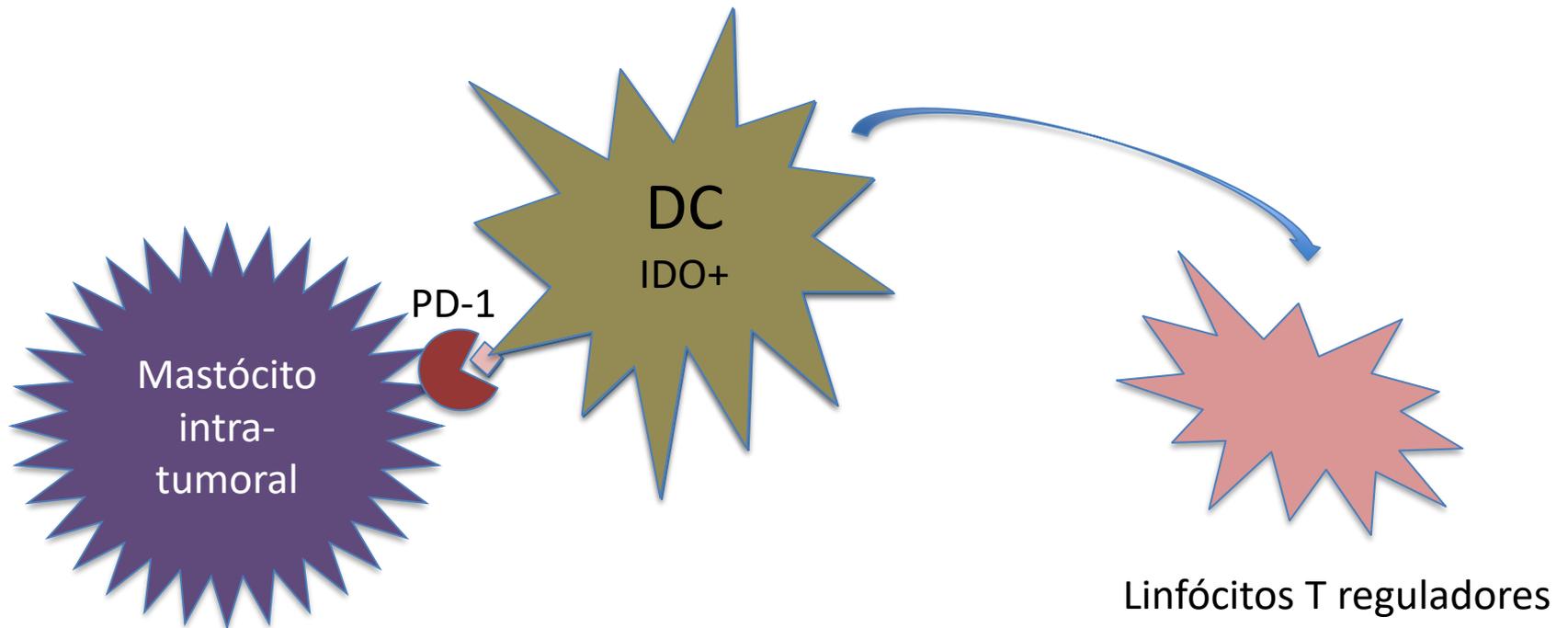


Modulação da Resposta Imune

Provocando infiltrado de células supressoras no tumor



Células Supressoras – Mastócitos e IDOs



A IDO (indoleamina-2-3-dioxigenase):

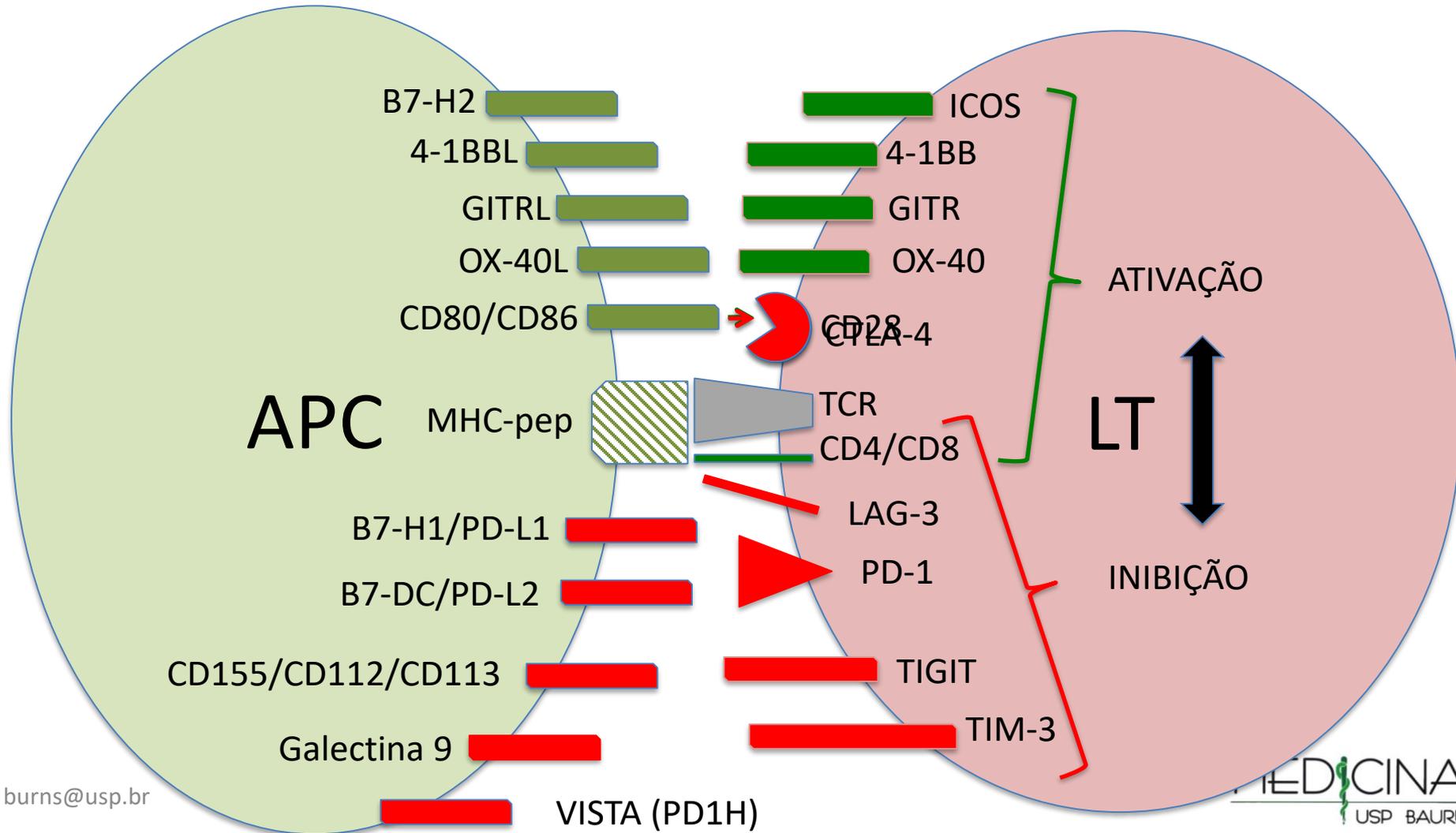
Induz a ativação preferencial de Tregs

Degrada triptofano – diminui a proliferação de LT

Sinaliza negativamente no interior da célula dendrítica

Modulação da Resposta no Micro Ambiente

Explorando os mecanismos de regulação da Resposta



Escape Tumoral – Mediadores / Citocinas

- Citocinas
 - TGF-beta; IL-10; VEGF
- Quimiocinas
 - CCL22 (Tregs); CCL12; CCL2
- Mediadores inflamatórios
 - ROS (sinalização intracelular); PGE2
- Enzimas
 - IDO; Arginase; COX-2

Níveis de Escape Tumoral

- Vacinas
- Agonistas de TLR
- Citocinas

INÍCIO DA RESPOSTA

O tumor bloqueia a apresentação de Ag

- Inativação funcional das DC
- Pobreza antigênica

EXPANSÃO CLONAL

O tumor explora a fisiologia da resposta

- Alta atividade de co-inibidores
 - CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIM,3, VISTA
- Baixa atividade de co-estimuladores
 - ICOS, GITR, OX-40, C27, CD137
- Desequilíbrio de citocinas

- Anticorpos monoclonais
- Citocinas

Níveis de Escape Tumoral

- Anti-VEGF
- Citocinas
- Quimiocinas?

RECIRCULAÇÃO LINFOCITÁRIA

O tumor se “esconde”

- Alterações vasculares
- Expressão “distópica” de moléculas de adesão
- Quimiocinas e seus receptores
- Seleção de células reguladoras

RESISTÊNCIA ÀS VIAS EFETORAS

Controle intrínseco da resposta

- CHECKPOINTS - de novo!
- Células supressoras
 - MDSC, TAM, Treg
- Moléculas supressoras
 - TGF-beta, IL-10, IDO

- Anticorpos monoclonais
- Bloqueio de enzimas
- Depleção de células reguladoras
- CAR-T; NK;

Mecanismos de Escape → Resumindo

- Evitando/retardando o reconhecimento imune
- Bloqueando a expansão clonal tumor-específica
- Desviando a resposta imune local e sistêmica
- **Explorando os mecanismos de controle**

Oportunidades para a
Imunoterapia

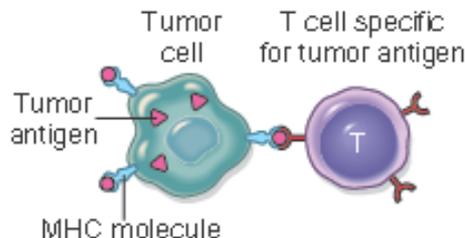
MAS

- Os tumores são heterogêneos e nem todos os mecanismos estão presentes num determinado tumor
- Em cada neoplasia, cada mecanismo tem um “peso” e ainda não se pode prever este peso em casos específicos

DESAFIOS PARA A PESQUISA

Mecanismos de Escape → Sistematizando

ANTITUMOR IMMUNITY



T cell recognition of tumor antigen leading to T cell activation

IMMUNE EVASION BY TUMORS

Failure to produce tumor antigen



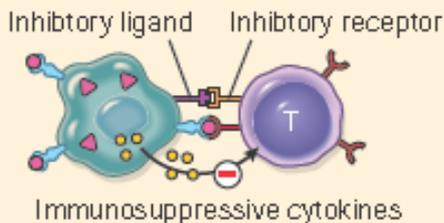
Lack of T cell recognition of tumor

Mutations in MHC genes or genes needed for antigen processing



Lack of T cell recognition of tumor

Production of immunosuppressive proteins or expression of inhibitory cell surface proteins

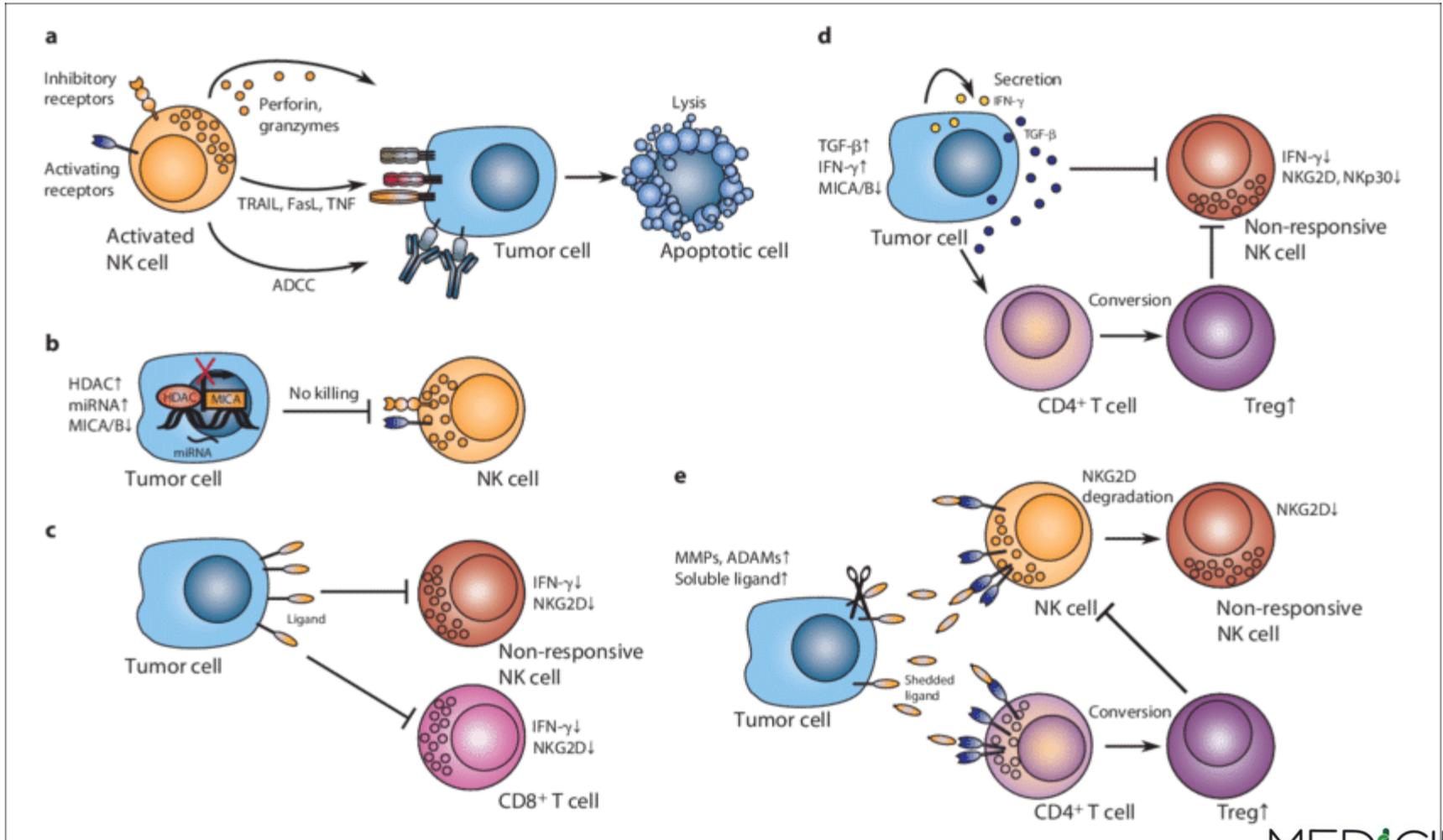


Inhibition of T cell activation

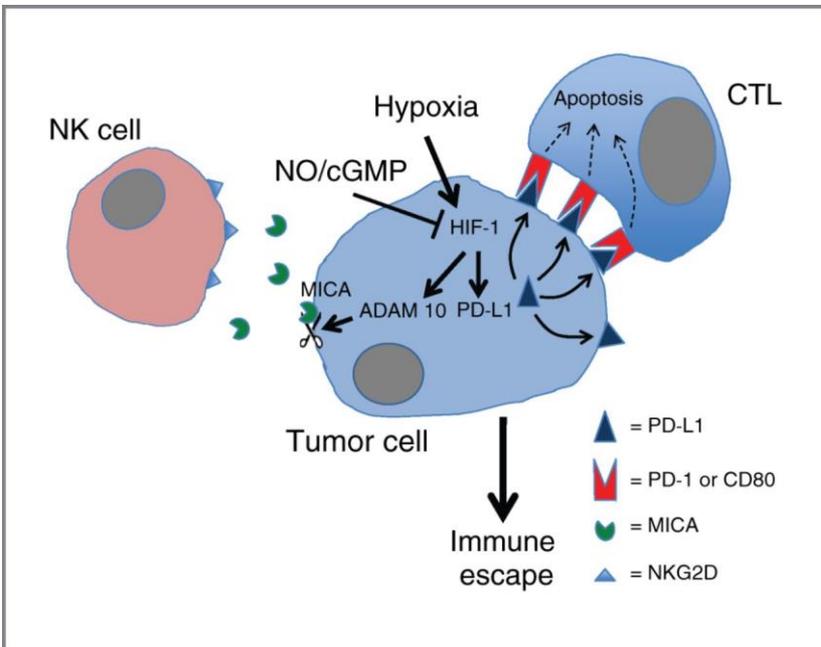
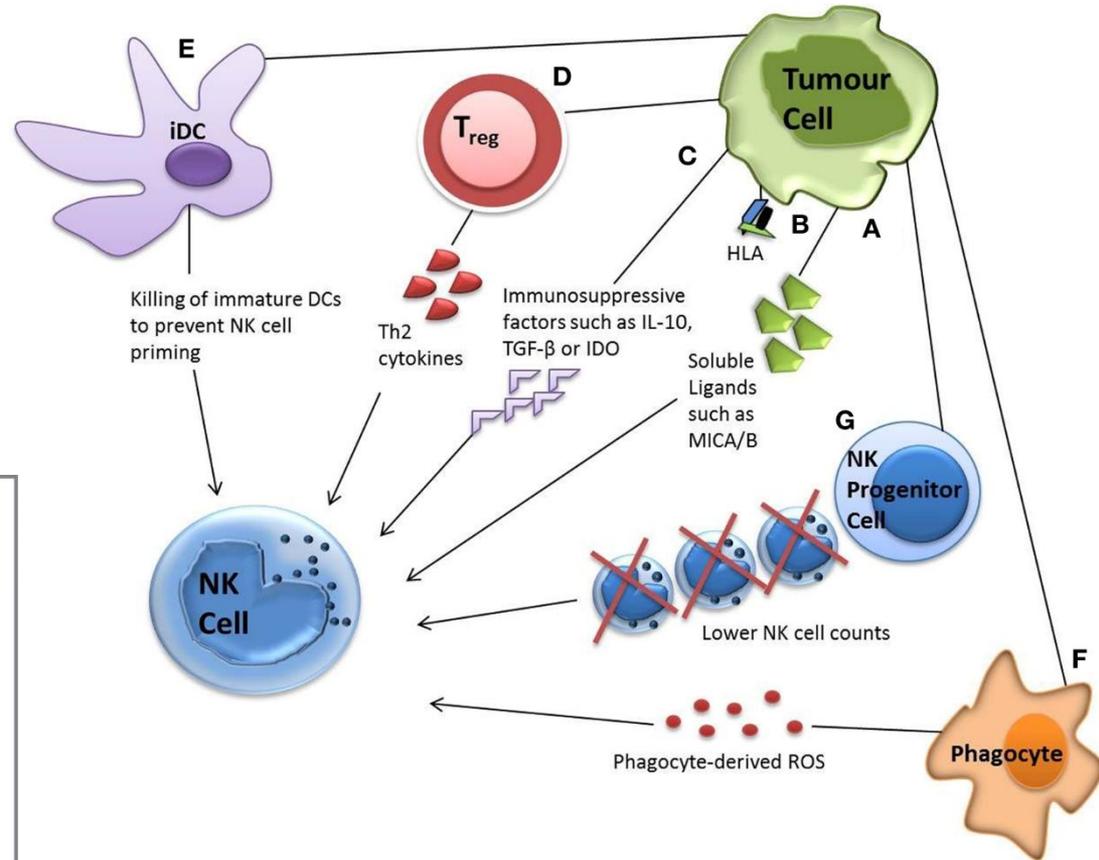
CD4
CD8
NK
Cél Dendrítica

Redução de moléculas coestimulatórias – B7
PDL1 – Liga PD1
Aumento de TGF-Beta
burns@usp.br

Mecanismos de Escape → Sistematizando



Mecanismos de Escape → Sistematizando



Imunologia e Tumores – Os 3 Es

