

***Curso de Ciências Biológicas***  
***Disciplina BMI0296 – Imunologia (Integral)***

# ***Imunologia dos***

# ***Tumores***

***Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes***

***Departamento de Imunologia***  
***Instituto de Ciências Biomédicas***  
***Universidade de São Paulo***

# ***Tópicos Essenciais da Aula***

- 1. Definições importantes***
- 2. Imunidade contra tumores***
- 3. Antígenos tumorais***
- 4. Mecanismo de escape dos tumores***
- 5. Imunoterapias***

# ***Tumores: Definições Importantes***

***Tumor: crescimento anormal de células do corpo (benignos e malignos)***

***Câncer: termo para doenças em que células anormais se dividem sem controle e podem invadir tecidos próximos. As células cancerosas também podem se espalhar para outras partes do corpo por meio dos sistemas sanguíneo e linfático (metástase).***

***Vigilância Imunológica: capacidade do sistema imune em reconhecer células transformadas antes que se tornem tumores e de destruir tumores depois que estão formados***

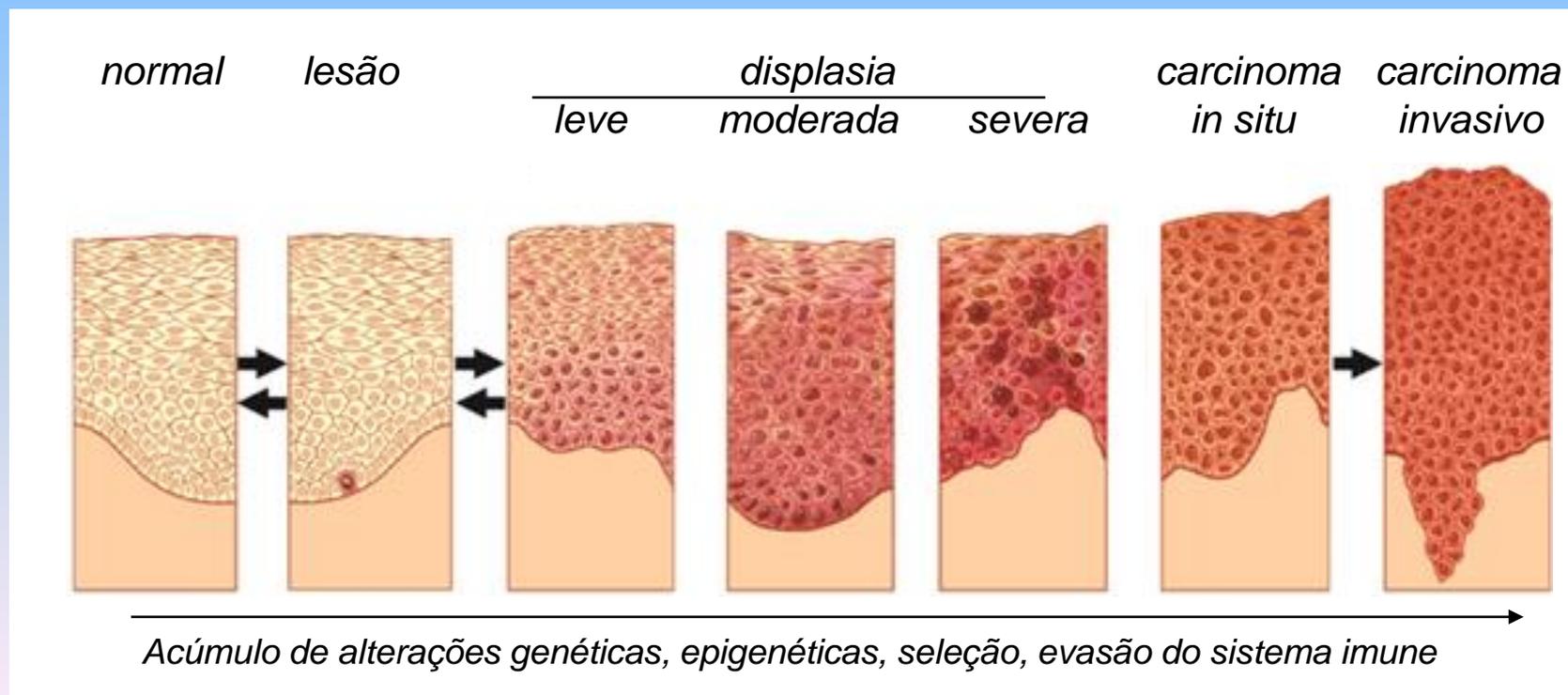
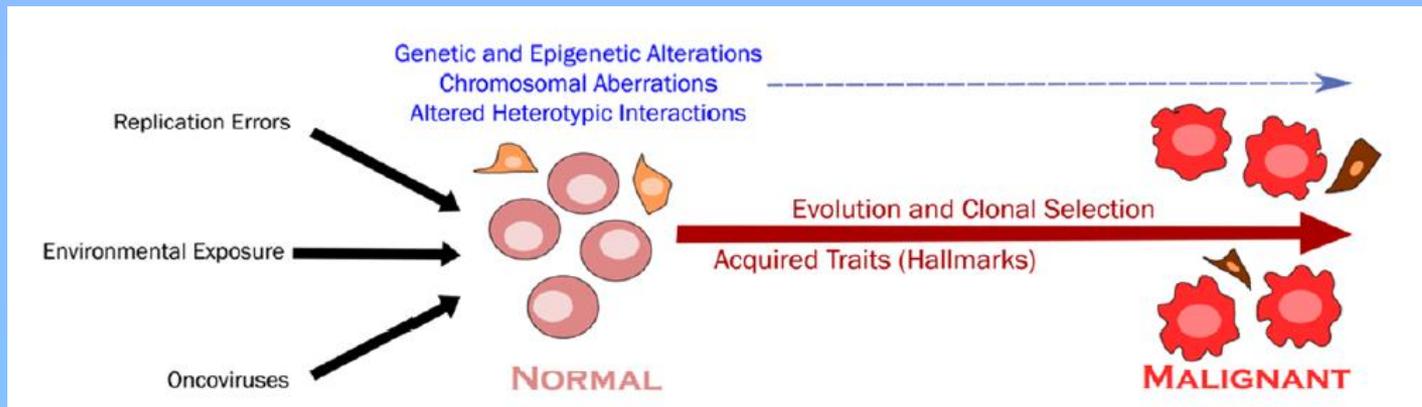
***Evidências da existência de vigilância imunológica: aumento da incidência de tumores em humanos e animais imunocomprometidos***

# ***Câncer: definições***

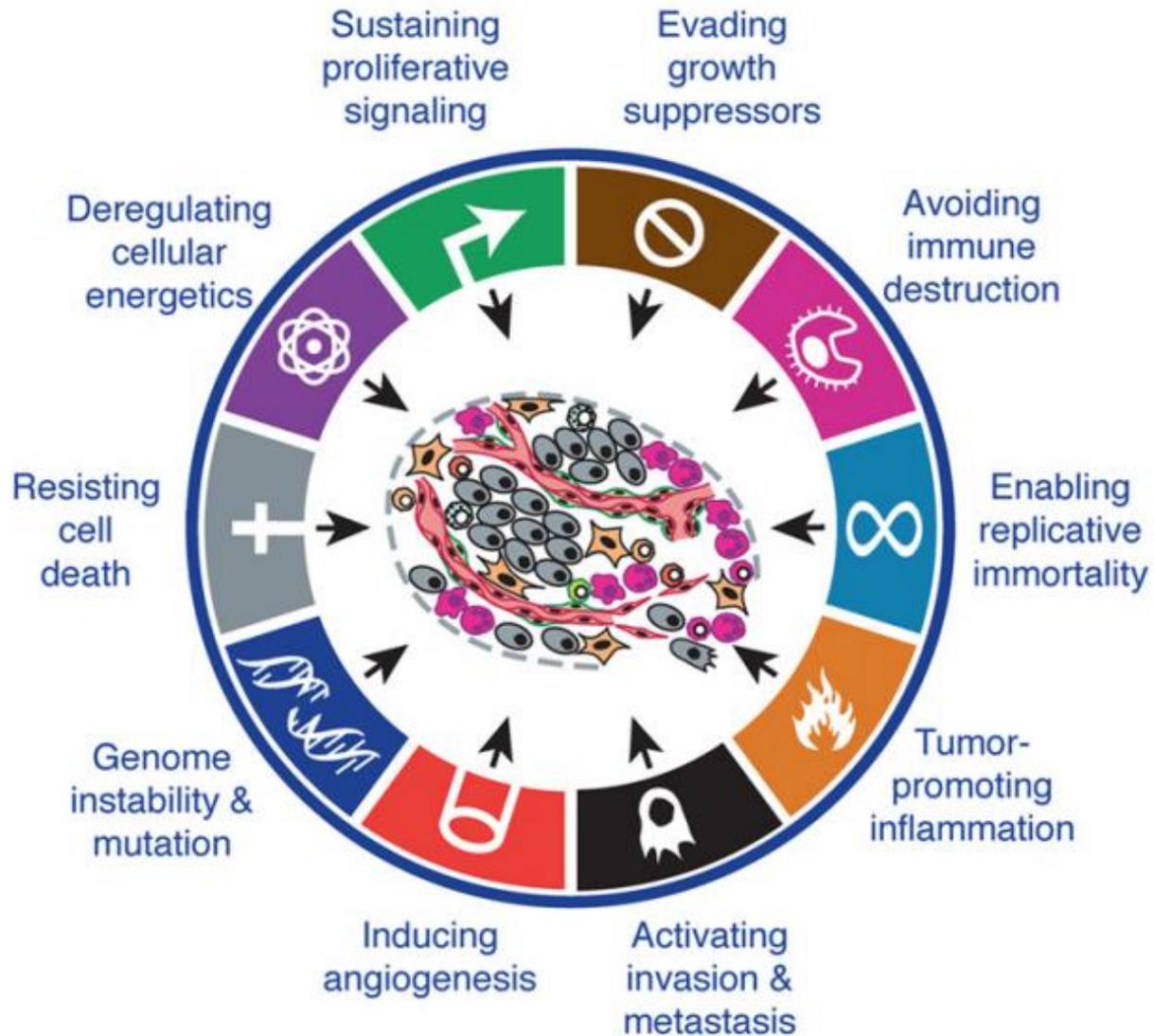
## ***Tipos de câncer:***

- ***Carcinoma: câncer que começa na pele ou nos tecidos que revestem ou cobrem os órgãos internos.***
- ***Sarcoma: câncer que começa no osso, cartilagem, gordura, músculo, vasos sanguíneos ou outro tecido conjuntivo ou de suporte.***
- ***Leucemia: câncer que começa no tecido formador de sangue, como a medula óssea, e faz com que muitas células sanguíneas anormais sejam produzidas.***
- ***Linfoma e o mieloma múltiplo são cânceres que começam nas células do sistema imunológico.***
- ***Cânceres do sistema nervoso central: começam nos tecidos do cérebro e da medula espinhal.***

# Características de Desenvolvimento do Câncer



# “Hallmarks” do Câncer



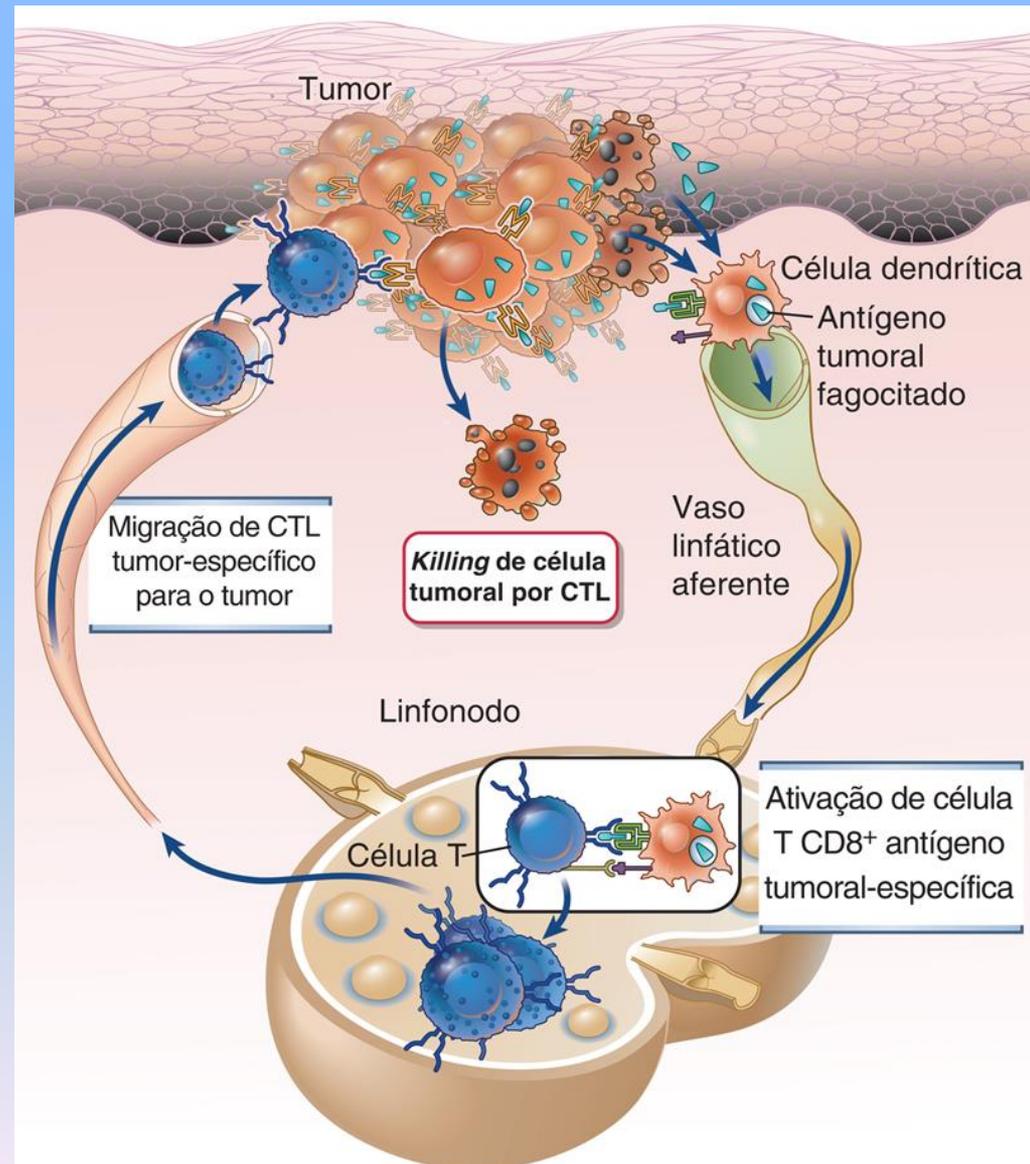
# Tumores Estimulam Respostas Imunológicas

## Imunidade Natural:

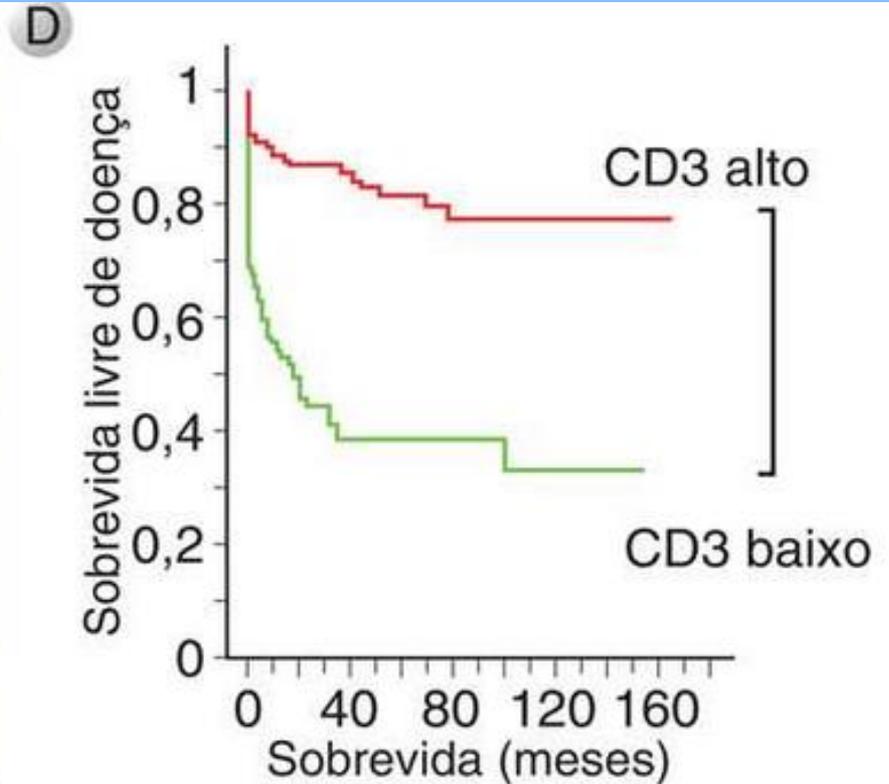
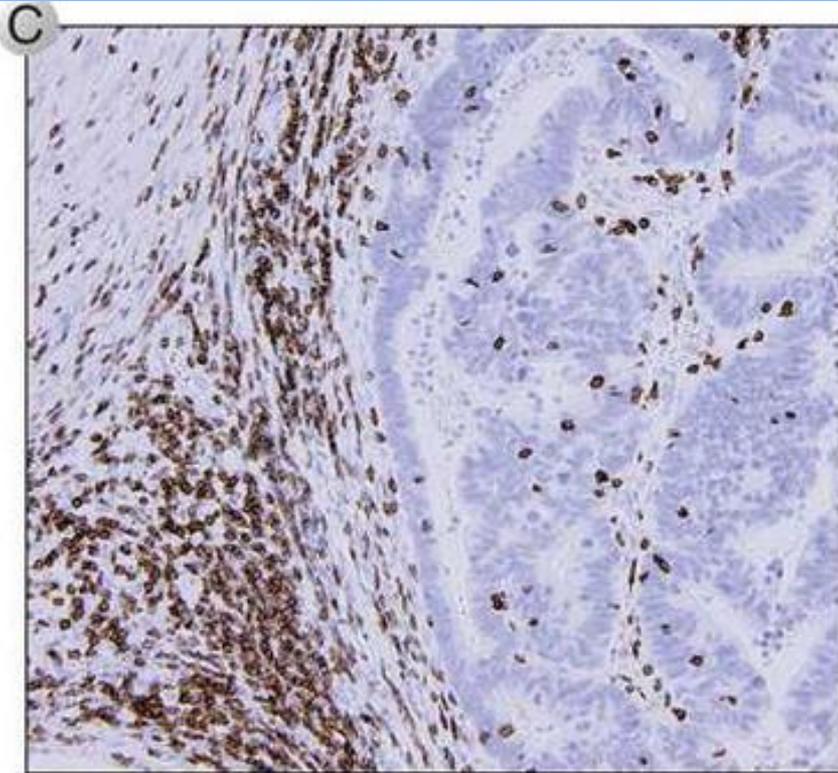
- macrófagos e células NK

## Imunidade Adquirida:

- células T citotóxicas, T auxiliares e anticorpos



# ***Tumores Estimulam Respostas Imunológicas***

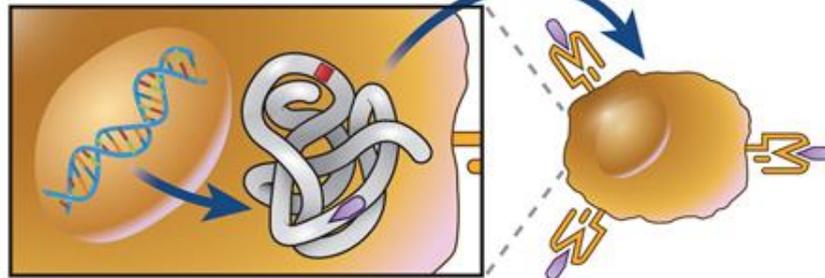


## ***Carcinoma de colon***

- ***Células T CD8+ em marrom***
- ***Células tumorais em azul***

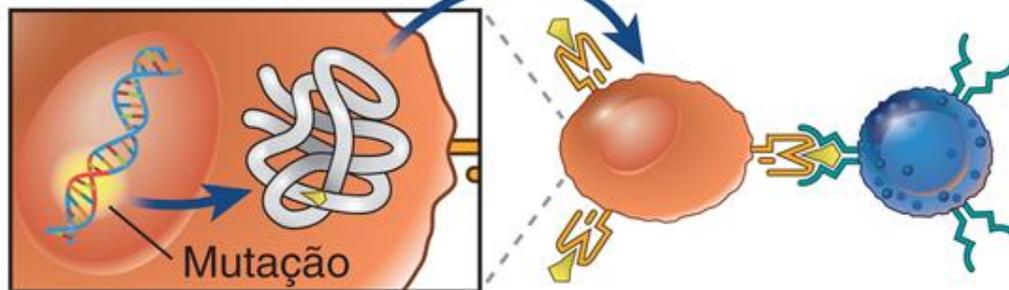
# Antígenos Tumoriais

A Célula normal



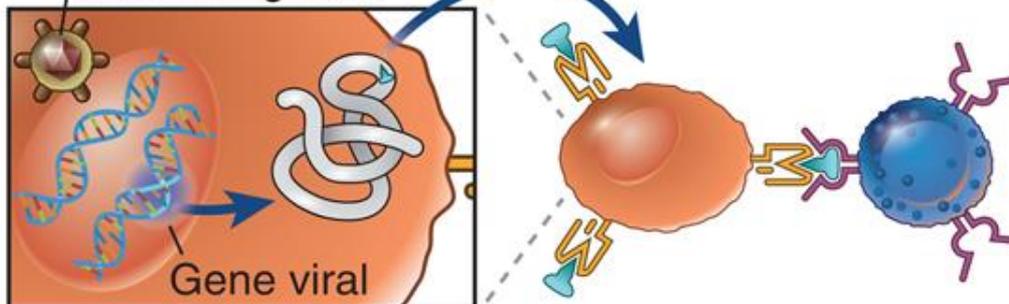
Autopeptídeos normais exibidos no MHC; células não responsivas devido à tolerância

B Célula tumoral



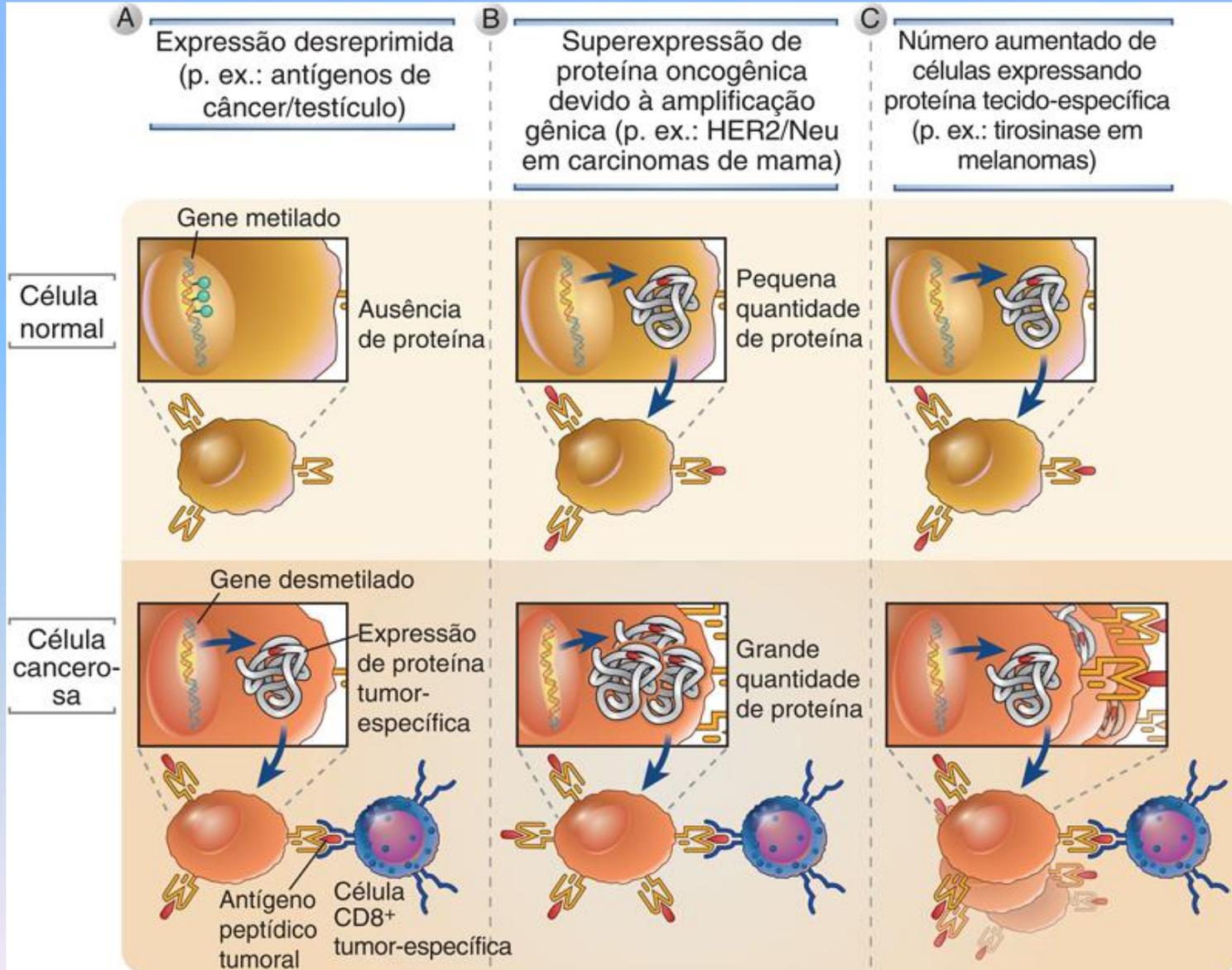
Neoepítopo gerado por muta o  $\Rightarrow$  novo resíduo de contato de TCR; resposta da célula T

C Célula tumoral  
Vírus oncog nico



Peptídeo de uma proteína codificada por vírus oncog nico; resposta da célula T

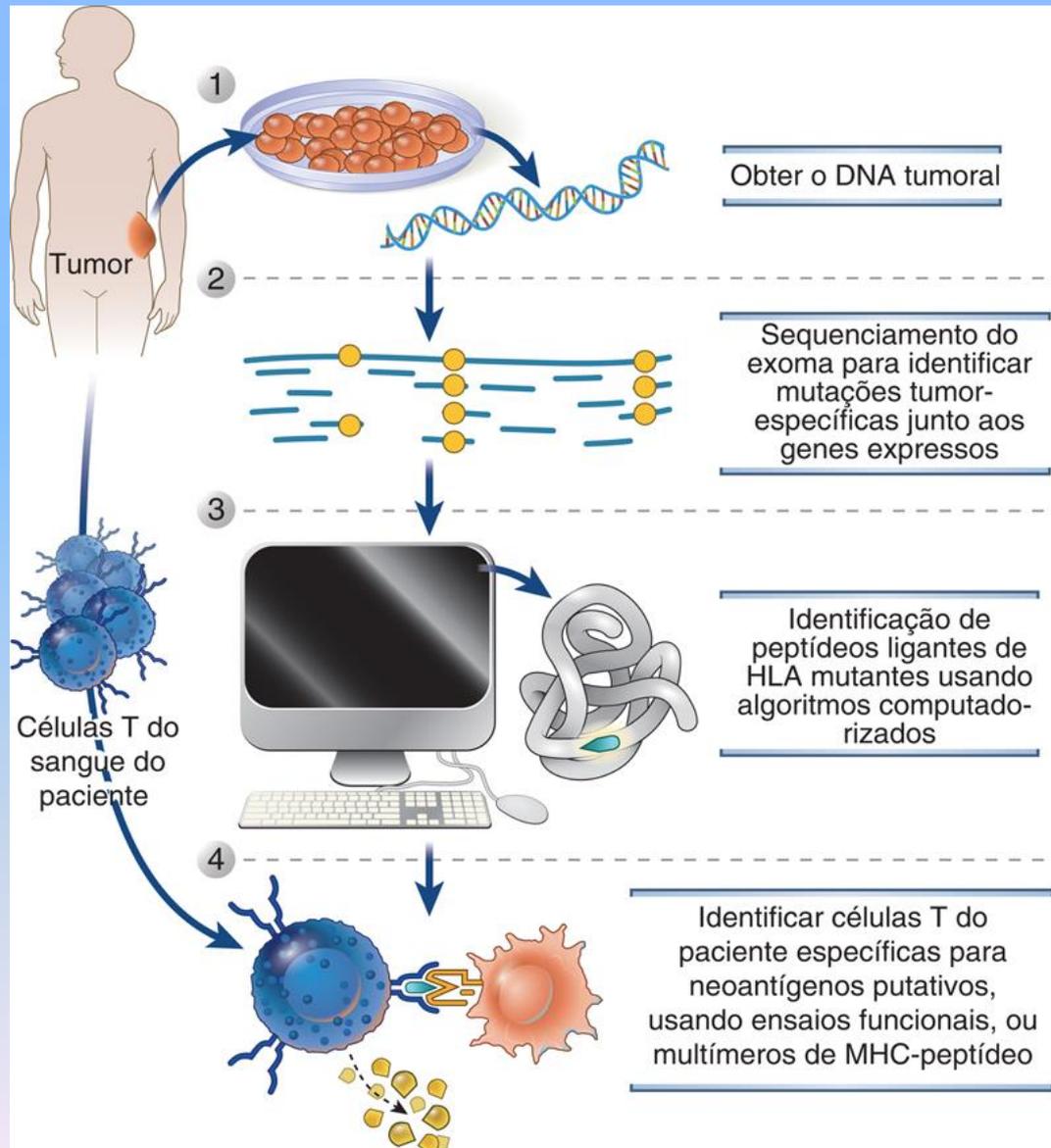
# Antígenos Tumoriais



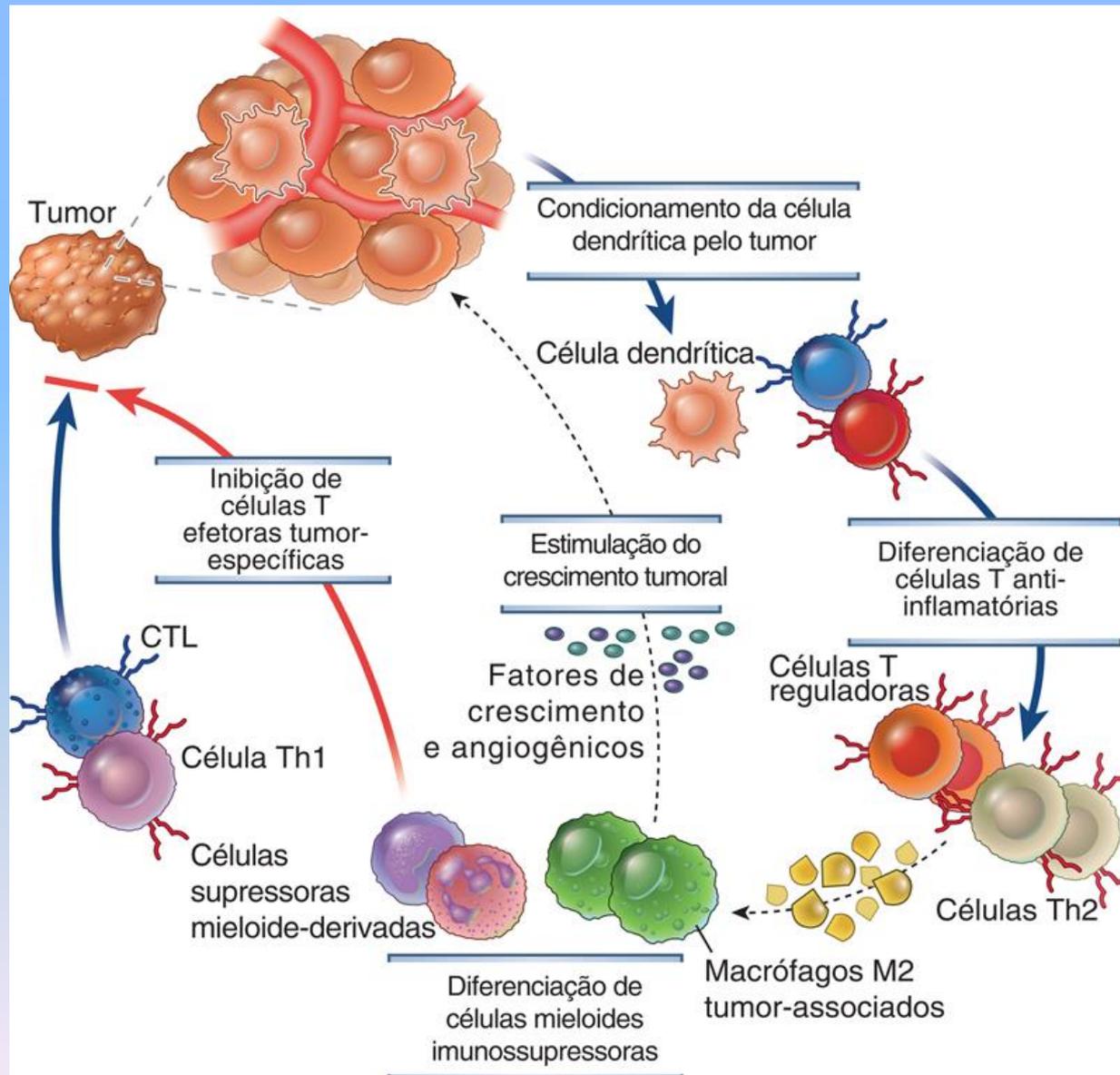
# Antígenos Tumoriais

Tipo de Antígeno	Exemplos
Produtos de oncogenes e genes supressores de tumor mutados	Ras mutado (10% dos carcinomas humanos; p53 mutado (50% dos tumores humanos)
Produtos de oncogenes não mutados, mas superexpressos	HER2/Neu (carcinomas de mama e outros)
Formas mutadas de genes celulares não envolvidos na tumorigênese	Várias proteínas de melanoma (reconhecidas por CTLs)
Produtos de genes que são silenciosos na maioria dos tecidos normais	Antígenos câncer-testículo expressos em melanomas e carcinomas (são normalmente expressos em testículos)
Proteínas não oncogênicas normais superexpressas em células tumorais	Tirosinase, gp100, MART em melanomas
Produtos de vírus oncogênicos	Proteínas E6 e E7 do papilomavírus (carcinoma de colo de útero) Proteína EBNA-1 do EBV (linfoma associado ao EBV, carcinoma nasofaríngeo)
Antígenos oncofetais	Antígeno carcinoembrionário (vários tumores); alfa-fetoproteína
Glicolipídeos e glicoproteínas	GM2, GD2 nos melanomas
Antígenos de diferenciação tecido-específicos	Antígeno específico da próstata (carcinomas de próstata); CD20 em linfomas de células B

# Busca de Antígenos Tumoriais

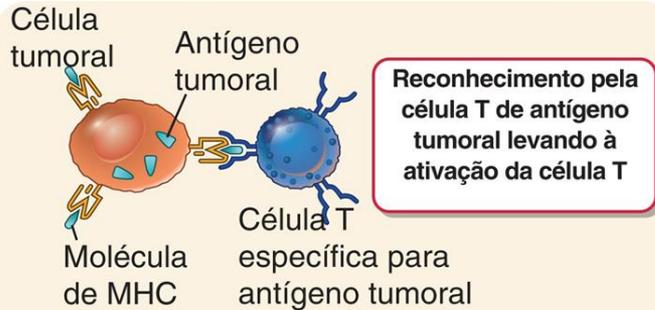


# Promoção de Microambiente Anti-Inflamatório

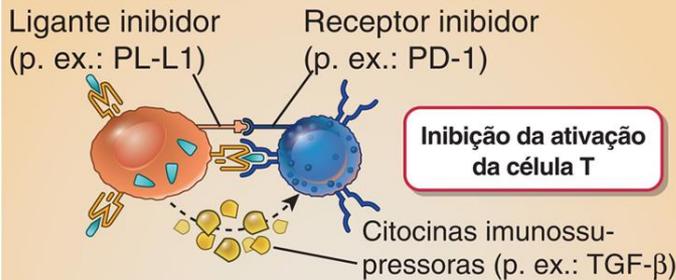


# Mecanismo de Escape Tumoral

Imunidade antitumoral



Produção de proteínas imunossupressoras ou expressão de proteínas inibidoras de superfície celular

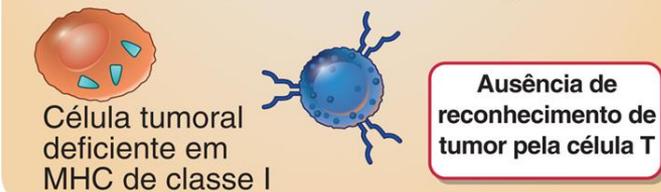


Imunoevasão tumoral

Falha em produzir antígeno tumoral

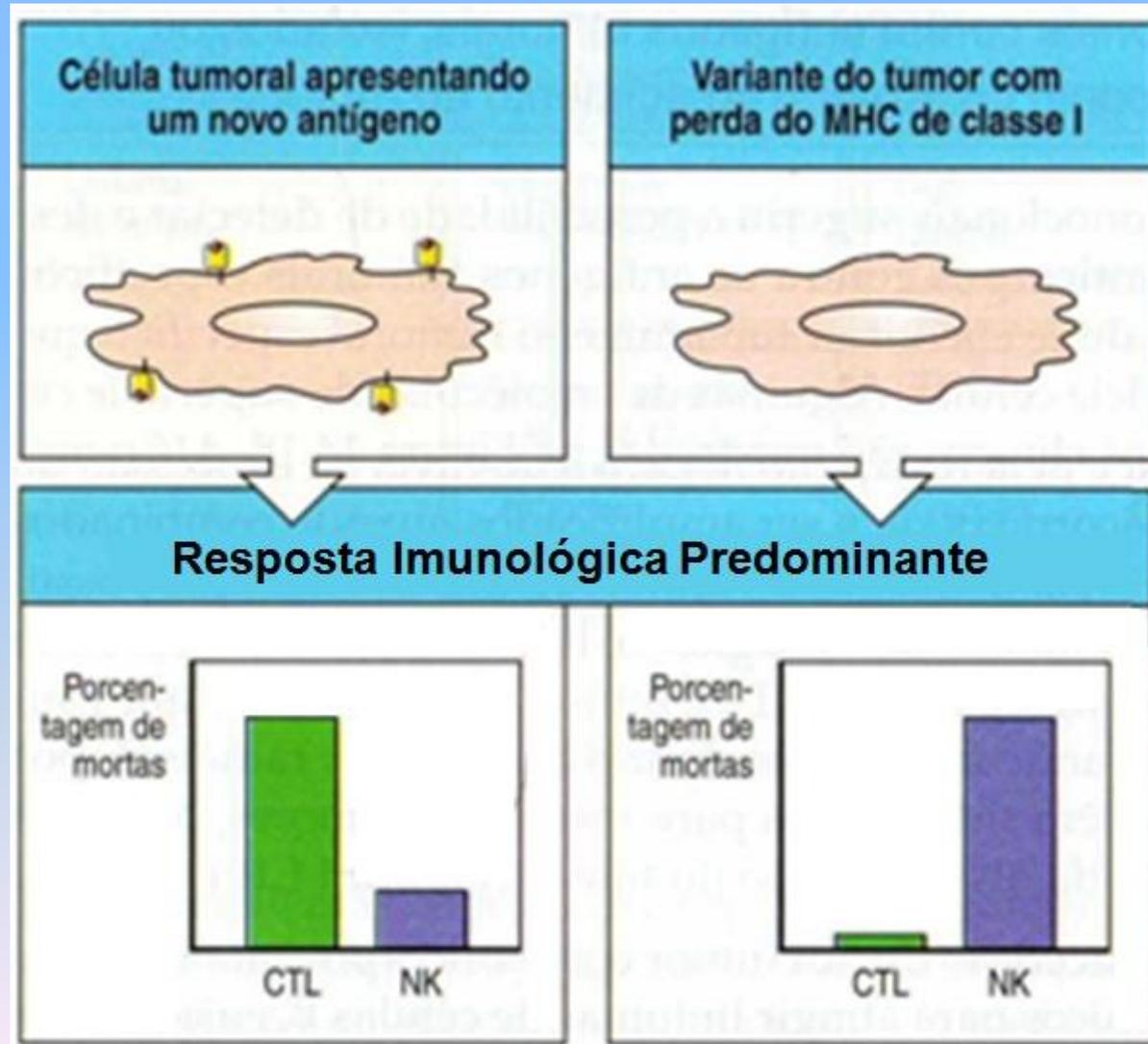


Mutações em genes do MHC ou em genes necessários ao processamento antigênico



- **Baixa imunogenicidade:**
  - Ausência de moléculas de adesão
  - Ausência de antígenos tumorais (antígenos são apresentados apenas com o primeiro sinal)
  - Diminuição da expressão de MHC de classe I
- **Seleção das células tumorais**
  - Anticorpos contra antígenos da superfície tumoral podem ser endocitados e as células sem os antígenos são selecionadas
- **Criação de sítio privilegiado**
  - Produção de membranas (cápsula) ao redor do tumor impedindo a ação do sistema imune

# ***Mecanismo de Escape Tumoral: Mudança da Resposta Imunológica***



# ***Imunoterapias Tumorais***

## **Estimulação Imune Inespecífica**

Produtos microbianos (p. ex., bacilo Calmette-Guérin, *Propionibacterium acnes*, glucanas fúngicas, levamisol)

Carboidratos complexos (glicanos)

Citocinas (interferons, fator de necrose tumoral, interleucina-2, interleucina-4)

Matadores ativados por linfocinas (células *natural killer*, linfócitos T, linfócitos infiltrantes do tumor)

## **Imunização Passiva**

Anticorpos monoclonais contra antígenos tumorais (sozinhos ou conjugados com toxinas)

## **Imunização Ativa**

Células tumorais modificadas quimicamente

Vacinas de DNA contra antígenos relacionados em outras espécies

Vacinações contra vírus oncogênicos (leucemia felina, doença de Marek)

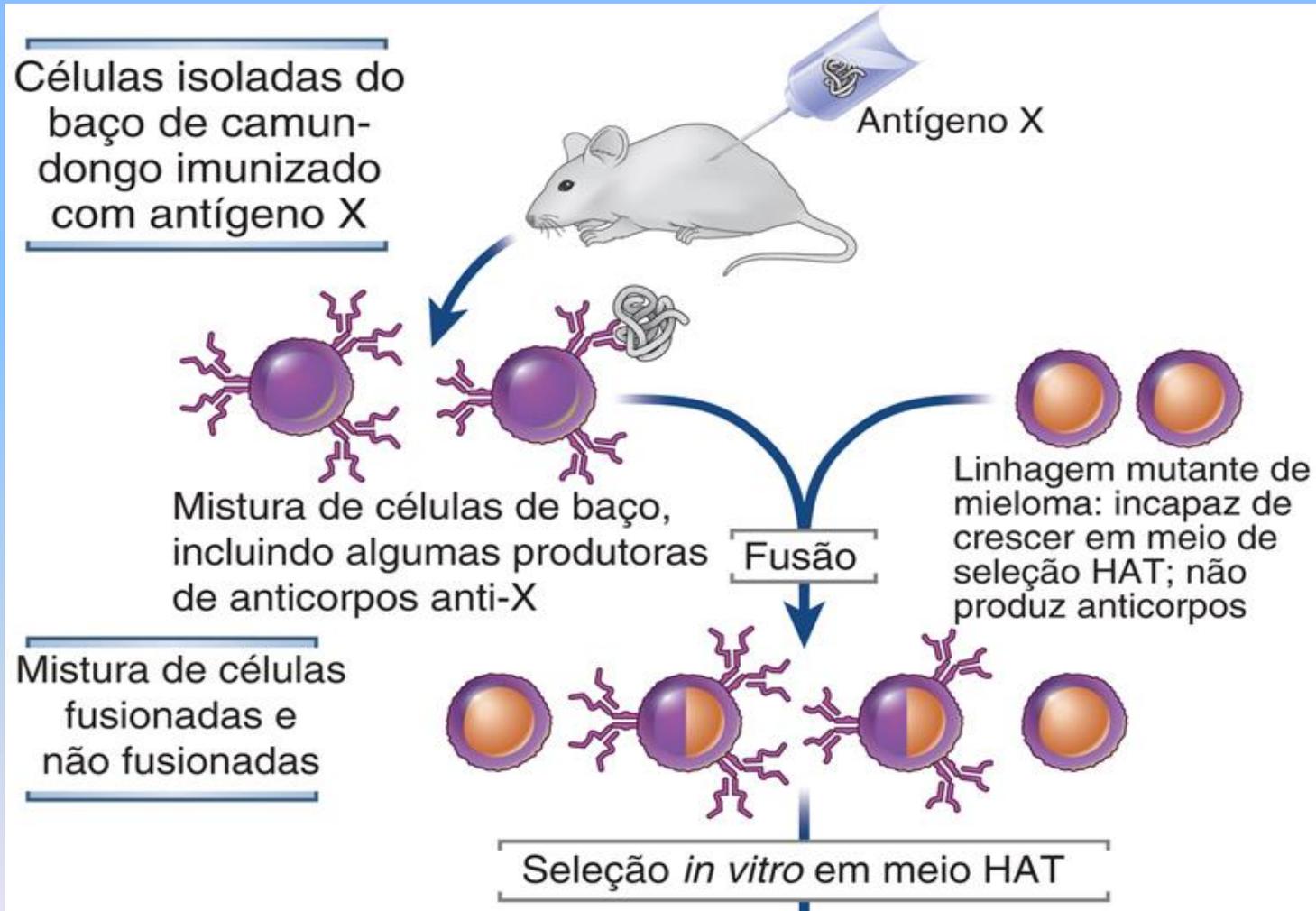
# ***Imunoterapias Tumoriais: Contexto Histórico***



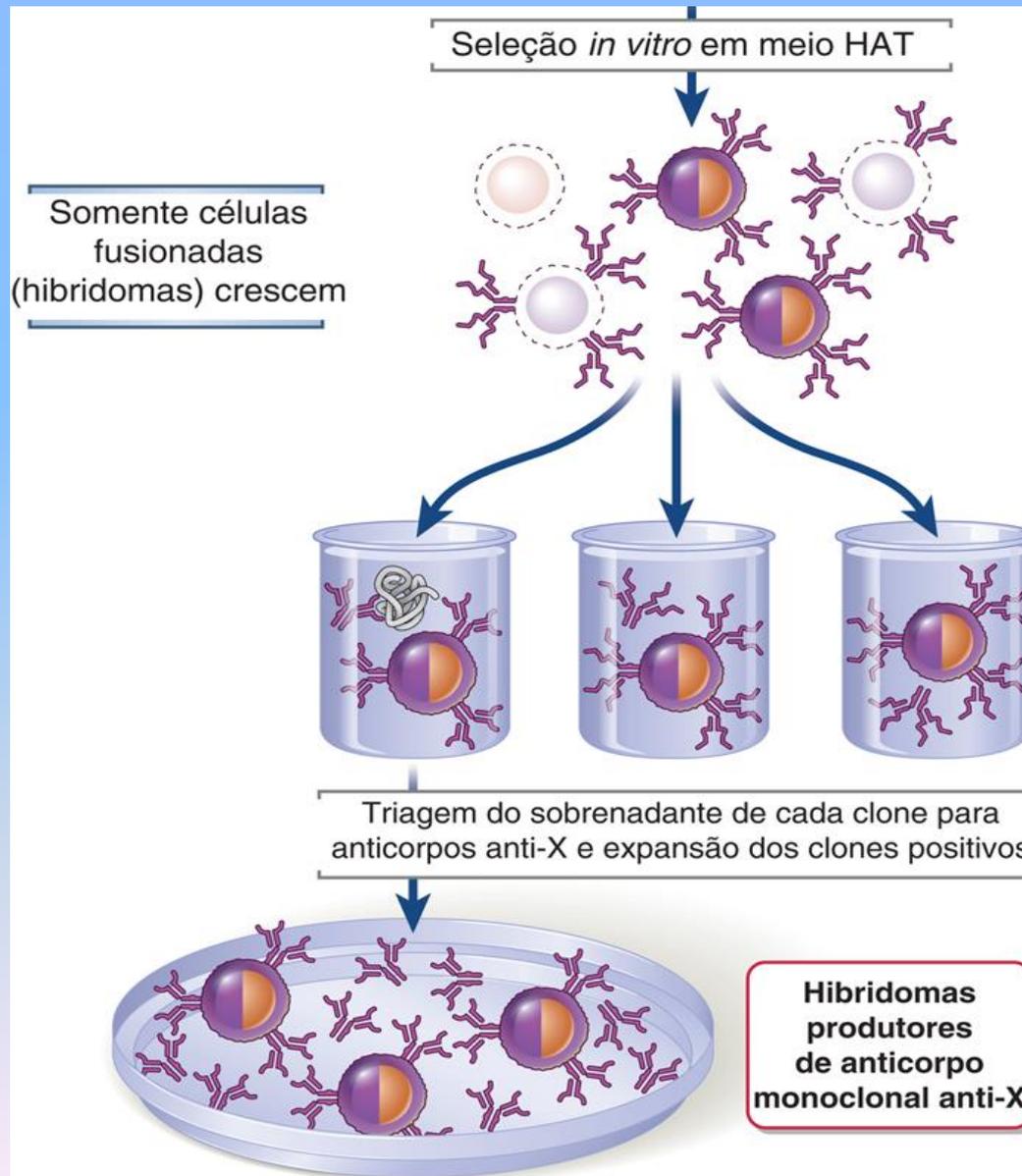
- Dr William Coley - “Father of Immuno-therapy,” – 1891

- ***Pacientes com diagnóstico de sarcoma que desenvolveram erisipela causada por *Streptococcus pyogenes****
- ***“Toxina mista de Coley“: ele injetou bactérias nesses tumores e observou que esses sarcomas retrocederam, pois isso causou uma resposta imune levando a remissão completa e durável para pacientes com várias doenças malignas, incluindo sarcoma, linfoma e câncer testicular.***

# Anticorpos Monoclonais



# Anticorpos Monoclonais



# ***Anticorpos Monoclonais***

## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984



Photo from the Nobel Foundation archive.

**Niels K. Jerne**

Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation archive.

**Georges J.F. Köhler**

Prize share: 1/3



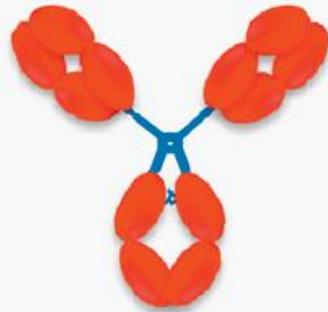
Photo from the Nobel Foundation archive.

**César Milstein**

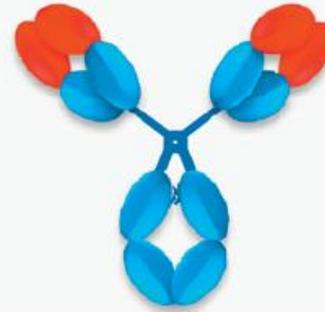
Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984 was awarded jointly to Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler and César Milstein "for theories concerning the specificity in development and control of the immune system and the discovery of the principle for production of monoclonal antibodies."

# *Anticorpos Monoclonais – Nomenclatura*



Murine  
(-omab)



Chimeric  
(-ximab)



Humanized  
(-zumab)



Human  
(-umab)

# Anticorpos Monoclonais – Usos Clínicos

## Anticorpos disponíveis para terapia em 2003:

Box 5 Monoclonal antibodies approved by the US Food and Drug Administration

Product	Type	Target of action	Condition	Approved
Muronomab-CD3 (Orthoclone OKT3)	Mouse	CD3 antigen on T cells	Transplant allograft rejection	1986
Abciximac (ReoPro)	Chimeric	Glycoproteins IIb and IIIa on activated lymphocytes	Cardiovascular disease	1994
Daclizumab (Zenapax)	Humanized	CD25 (IL-2R $\alpha$ , Tac) on activated lymphocytes	Transplant allograft rejection	1997
Rituximab (Rituxan)	Chimeric	CD20 on B lymphocytes	Non-Hodgkin lymphoma	1997
Basiliximab (Simulect)	Chimeric	CD25 (IL-2R $\alpha$ ) on activated lymphocytes	Transplant allograft rejection	1998
Palivizumab (Synagis)	Humanized	F protein on respiratory syncytial virus	Respiratory syncytial virus	1998
Infliximab (Remicade)	Chimeric	TNF- $\alpha$	Rheumatoid arthritis, Crohn disease	1998
Trastuxumab (Herceptin)	Humanized	HER2 oncoprotein	Metastatic breast cancer	1998
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	Humanized, toxin-linked	CD33 on leukemic blasts	Acute myelogenous leukemia	2000
Alemzutumab (Campath 1H)	Humanized	CD52 on B, T and NK cells and monocytes	Chronic lymphocytic leukemia	2001
Ibritumomab tiuxetan (Zevalin)	Chimeric, radionuclide-linked	CD20 on B lymphocytes	Non-Hodgkin lymphoma	2002

# Anticorpos Monoclonais – Usos Clínicos

## Anticorpos disponíveis para terapia em 2017:

Trade name	International Non-proprietary Name (INN)	Company	Target	Type	Year of first EU EMA approval	Year of first FDA approval	Cell line	Therapeutic indication(s)
Amjevita®	Adalimumab	Amgen Europe	TNF $\alpha$	Human IgG1	2017	2016	CHO	Arthritis; juvenile rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; rheumatoid colitis; ulcerative Crohn's disease; psoriasis; spondylitis; ankylosing
Zinplava™	Bezlotoxumab	Merck Sharp & Dohme Limited	C. difficile toxin B	Human monoclonal antitoxin antibody	2017	2016	CHO	Enterocolitis; pseudomembranous
Bavencio®	Avelumab	Merck Sharp & Dohme Limited	PD-L1	Human IgG1/k	Not approved	2017	CHO	Metastatic Merkel cell carcinoma
Dupixent®	Dupilumab	Regeneron Pharmaceuticals Inc	IL-4R $\alpha$	Human IgG4	Not approved	2017	CHO	Asthma; dermatitis
Imfinzi®	Durvalumab	Astrazeneca UK	PD-L1	Human IgG1/k	Not approved	2017	CHO	Metastatic urothelial carcinoma
Ocrevus™	Ocrelizumab	Genentech (Roche)	CD20	Humanized IgG1k	Not approved	2017	CHO	Multiple sclerosis
Siliq	Brodalumab	Valeant Pharmaceuticals international	IL-17RA	Human IgG2/k	Not approved	2017	CHO	Psoriasis
Cinqair™	Reslizumab	Teva Pharmaceuticals Limited	IL-5	Human IgG4/k	2016	2016	NSO	Asthma
Lartruvo	Olaratumab	Eli Lilly	PDGFR- $\alpha$	Human IgG1	2016	2016	CHO	Sarcoma
Darzalex®	Daratumumab	Janssen-Cilag	CD38	Human IgG1/k	2016	2015	CHO	Multiple myeloma

# Anticorpos Monoclonais Aprovados em 2020

**Table 2: Some characteristics of the therapeutic Mab approved by FDA in 2020**

Drug name	Indications and usage	Warnings and precautions	Mechanism of action
TEPEZZ	Thyroid eye disease	IBD worsening; hyperglycemia	IGF-1R block
VYEPTI	Migraine	Hypersensitivity	CGRP block
SARCLISA	Multiple myeloma	Neutropenia; SPM	Anti-CD38, ADCC, CDC,
TRODELVY	mTNBC	Hypersensitivity, neutropenia	Anti-Trop-2; SN-38; ADC
DARZALEX FASPRO	Multiple myeloma	Hypersensitivity, Neutropenia	Anti-CD38, ADCC, CDC,
UPLIZNA	NMOSD (AQP4+)	Immune compromise	Anti-CD19
PHESGO	Breast cancer (HER2+)	Neutropenia	Anti-HER2; increases permeability
BLENREP	Multiple Myeloma	Thrombocytopenia	Anti-BCMA; microtubule inhibitor; ADC
ENSPRYNG	NMOSD (AQP4+)	Elevated liver enzymes	Anti-IL6 receptor
INMAZEB	Zaire ebolavirus infection.	Hypersensitivity	Zaire ebolavirus glycoprotein
DANYELZA	Neuroblastoma	Neurotoxicity; Hypertension	Anti-glycolipid GD2, CDC, ADCC
MARGENZA	Breast cancer	Left ventricular dysfunction	Anti-HER2, ADCC
RIABNI	NHL, CLL, GPA, MPA	IRR; TLS; PML	Anti-CD20, ADCC, CDC

IBD: Inflammatory bowel disease, IGF-1R: Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptor, CGRP: Calcitonin gene-related peptide, SPM: Second primary malignancies, ADCC: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, CDC: Complement-dependent cytotoxicity, ADCP: Antibody-dependent cellular phagocytosis, mTNBC: Metastatic triple-negative breast cancer, SN-38: Topoisomerase I inhibitor, ADC: Antibody drug conjugate, NMOSD: Neuromyelitis optica spectrum disorder, AQP4+: Anti-aquaporin-4 antibody positive, NHL: Non-Hodgkin's lymphoma, CLL: Chronic lymphocytic leukemia, GPA: Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis), MPA: Microscopic polyangiitis, IRR: Infusion-related reaction, TLS: Tumor lysis syndrome, PML: Progressive multifocal leukoencephalopathy

# Anticorpos Monoclonais Aprovados

**Table 1. Monoclonal antibodies for the treatment of myeloid leukaemia**

Monoclonal antibody	Target antigen	Isotype	Approval and indication	Refs
Gemtuzumab ozogamicin (Myelotarg™, hP67.6)	CD33	Humanised IgG4- $\gamma_1$ -calicheamicin immunotoxin	FDA approved; AML	18, 24
Lintuzumab (HuM195, SGN-33)	CD33	Humanised IgG1	Phase III; AML	35
Anti-CD44 (A3D8)	Adhesion glycoprotein	Murine IgG1	Preclinical development; AML	46
Anti-CD45 (BC8, YTH 24.5, YAMEL568)	Leukocyte protein tyrosine phosphatase	Radiolabelled $^{131}\text{I}$ murine IgG1; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ murine IgG2b; $^{111}\text{In}$ rat IgG2a-imaging/biodistribution	Phase I–II; AML, allogeneic stem cell transplantation, imaging	39, 40
Anti-CD66 (BW250/183)	CEA family granulocyte antigen	Radiolabelled $^{188}\text{Re}$ $^{90}\text{Y}$ murine IgG1	Phase I–II; AML, allogeneic stem cell transplantation	42, 43, 44
Anti-CD123 (26292(Fv)-PE38-KDEL)	CD123 (IL-3R $\alpha$ )	Murine anti-CD123-Fv- <i>Pseudomonas</i> exotoxin A immunotoxin	Preclinical development; AML	49

Abbreviations: AML, acute myeloid leukaemia; CEA, carcinoembryonic antigen; FDA, Food and Drug Administration; I, iodine; IL-3R $\alpha$ , interleukin-3 receptor- $\alpha$ ; In, indium; Re, rhenium; Tc, technetium; Y, yttrium.

<http://www.expertreviews.org/>

expert reviews  
in molecular medicine

## Antibody-based therapy of leukaemia

# Anticorpos Monoclonais Aprovados

Table 2. Monoclonal antibodies for the treatment of B cell leukaemia

Monoclonal antibody	Target antigen	Isotype	Approval and indication	Refs
XmAb 5574	CD19	Humanised and Fc enhanced mouse IgG1	Preclinical development	92
Rituximab (Rituxan™, MabThera™, C2B8)	CD20	Humanised mouse IgG1	FDA approved; follicular and diffuse large B cell NHL	3, 63
Ofatumumab (HuMax-CD20™)	CD20	Fully human IgG1	Phase I–II; follicular B cell NHL	79, 80
Ocrelizumab	CD20	Humanised IgG1	Phase II; follicular B cell NHL	83, 84
Veltuzumab (IMMUNO-106, hA20)	CD20	Humanised and enhanced IgG2a	Phase I; follicular B cell NHL and CLL	85, 86
Epratuzumab (hLL2)	CD22	Humanised IgG1	Phase I–II; follicular B cell NHL	99, 103
Inotuzumab ozogamicin (CMC-544, G5/44)	CD22	Humanised IgG4–N-acetyl- $\gamma_1$ -calicheamicin	Preclinical development	107
BL22, HA22	CD22	Murine IgG <sub>1</sub> Fv(RFB4)- <i>Pseudomonas</i> exotoxin A immunotoxin	Phase I–II; HCL and B cell CLL	104, 106
Lumiliximab	CD23	Cynomolgus macaque–human IgG1	Phase I–II–III; CLL	111, 113
Alemtuzumab (Campath™, MabCampath™, Campath-1H)	CD52	Humanised rat IgG2b	FDA approved; B cell CLL	115, 119

Abbreviations: CLL, chronic lymphocytic leukaemia; FDA, Food and Drug Administration; HCL, hairy cell leukaemia; NHL, non-Hodgkin's lymphoma.

<http://www.expertreviews.org/>

expert reviews  
in molecular medicine

## Antibody-based therapy of leukaemia

# Anticorpos Monoclonais Aprovados

**Table 3. Monoclonal antibodies for treatment of T cell lymphoid leukaemia**

Monoclonal antibody	Target antigen	Isotype	Approval and indication	Refs
Siplizumab (MEDI-507)	CD2	Human IgG1	Phase I–II; CD2 <sup>+</sup> T cell leukaemia or lymphoma	150, 153
Muromonab-CD3 (Orthoclone™, OKT3)	CD3	Murine IgG2a	FDA approved; renal allograft rejection	159
Zanolimumab (HuMax-CD4™)	CD4	Human IgG1	Phase II–III; CTCL/ Sézary syndrome, T cell lymphoma	163
Daclizumab (Zenapax™)	CD25 (IL-2R $\alpha$ )	Humanised IgG2a	Phase I–II; HTLV-1-associated ATL	172, 174, 182
LMB-2	CD25 (IL-2R $\alpha$ )	Murine anti-Tac(Fv)– <i>Pseudomonas</i> exotoxin A immunotoxin	Phase I–II; CD25 <sup>+</sup> lymphoproliferative malignancy	183, 184
Mik- $\beta$ 1	CD122 (IL-2R/IL-2R $\beta$ )	Humanised IgG1	Phase I; T-LGL leukaemia	193

Abbreviations: ATL, adult T cell leukaemia; CTCL, cutaneous T cell lymphoma; FDA, Food and Drug Administration; HTLV-1, human T cell lymphotropic virus type-1; T-LGL, T cell large granular lymphocyte leukaemia.

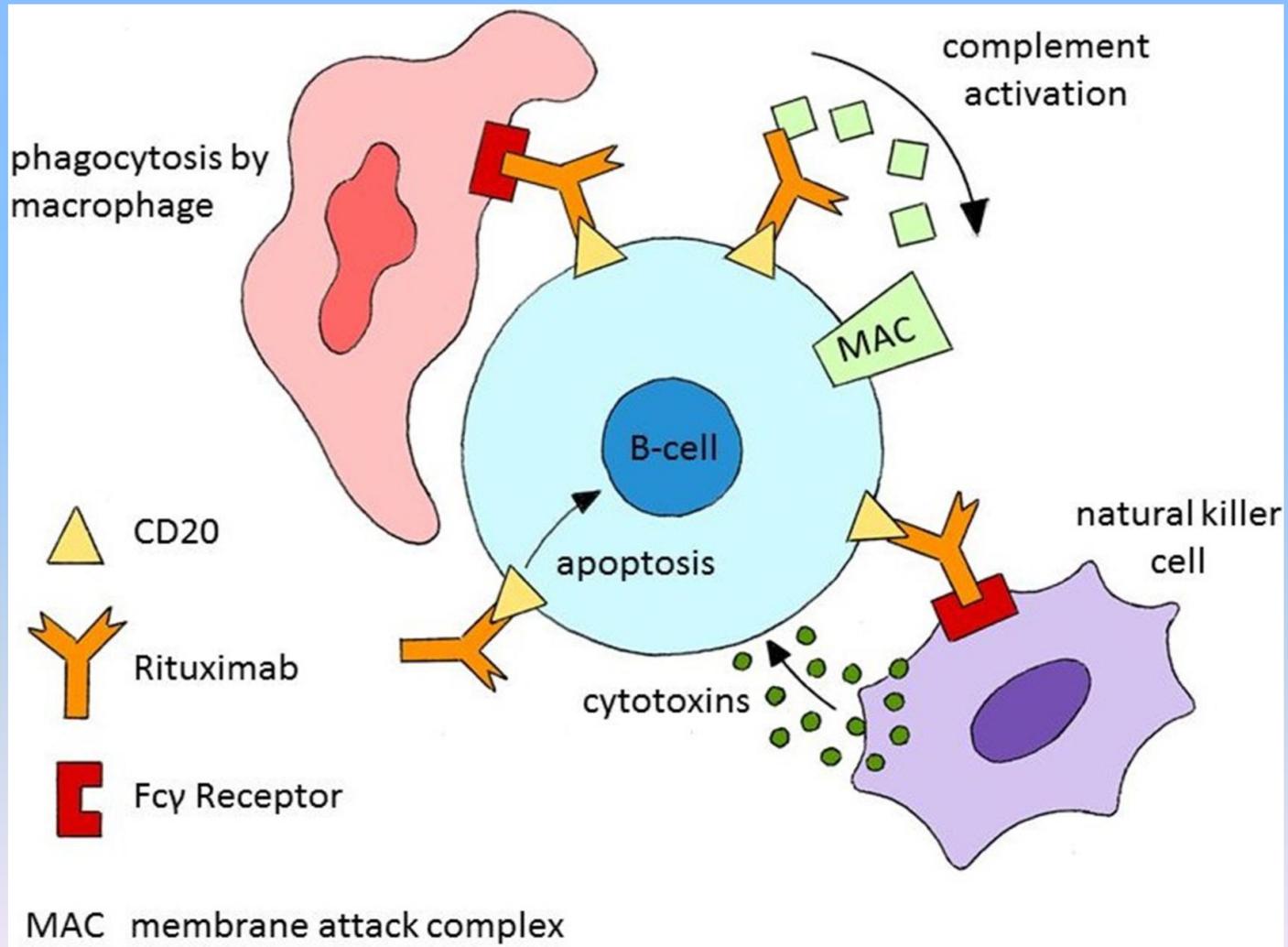
<http://www.expertreviews.org/>

expert reviews  
in molecular medicine

## Antibody-based therapy of leukaemia

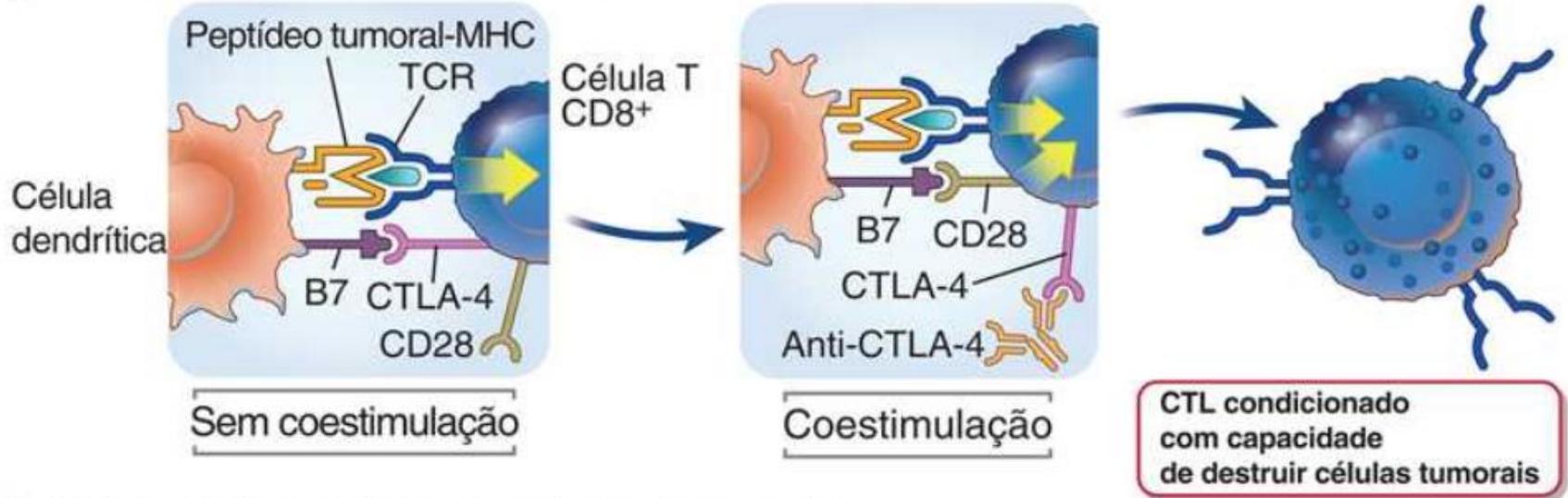
# Anticorpos Monoclonais: Mecanismos de Ação

## Ex.: Rituximab (anti-CD20)

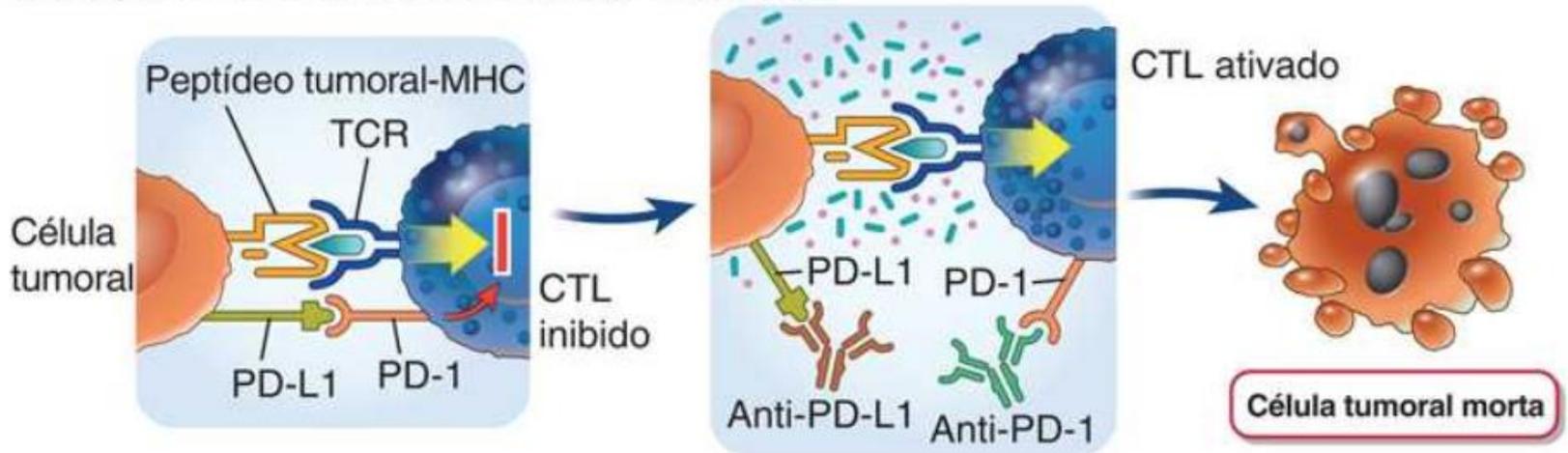


# Bloqueio de Pontos de Controle

## A Indução de resposta imune antitumoral no linfonodo



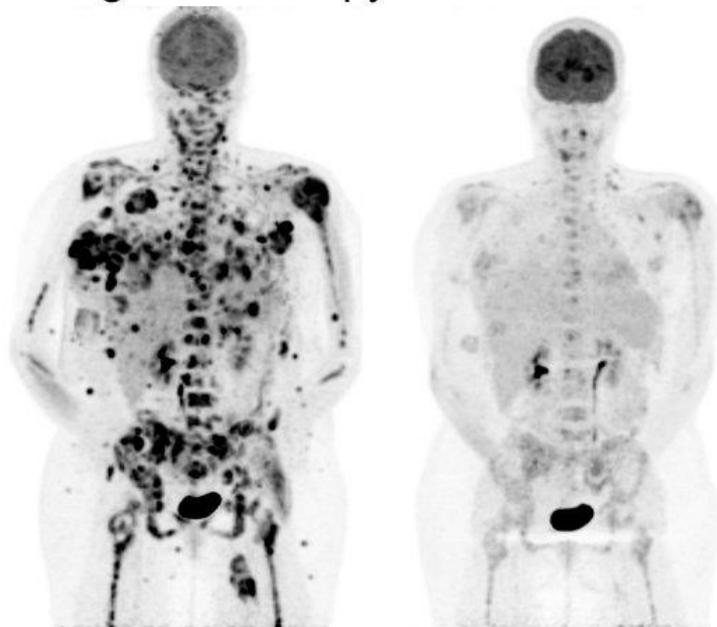
## B Killing CTL-mediado de células tumorais



# Anticorpos Monoclonais: Efeitos Clínicos

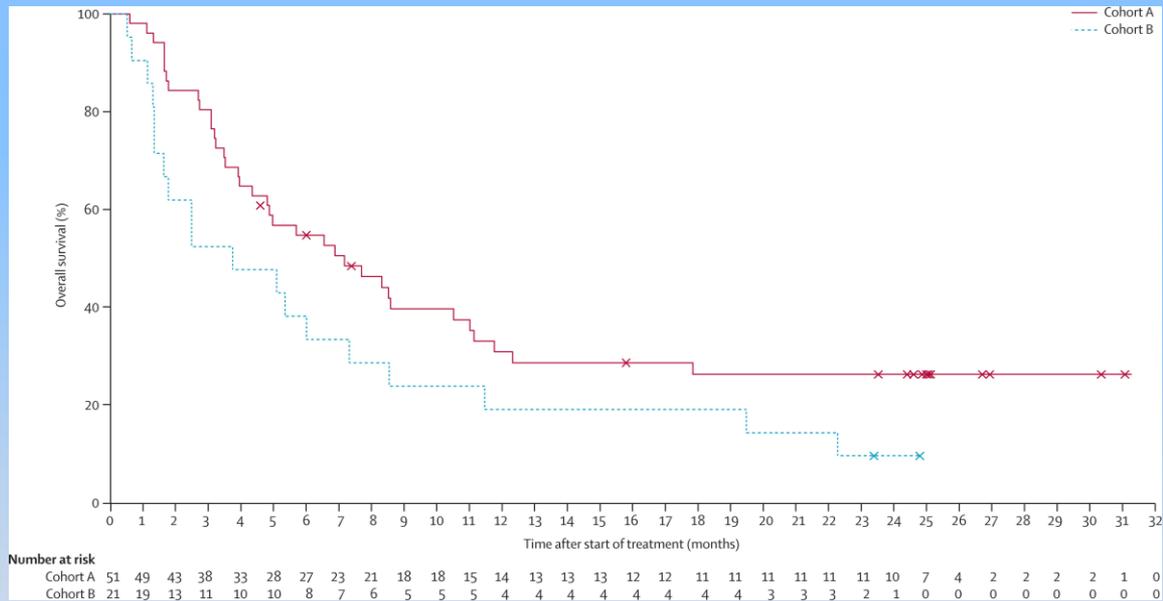
## Ex.: Impilimumab (anti-CTLA-4)

### Targeted Therapy for Melanoma



Widespread mets on PET

After PLX4032



# Bloqueio de Pontos de Controle



HOSPITAL  
SÍRIO-LIBANÊS

## Anvisa aprova imunoterapia da MSD para melanoma

Publicado em 05/10/2016

<https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/imprensa/noticias/Paginas/Anvisa-aprova-imunoterapia-da-MSD-para-melanoma.aspx>

notícia | quarta-feira, 07 de Junho de 2017

## ANVISA aprova nova imunoterapia para o tratamento de câncer de pulmão

A nova indicação do uso de pembrolizumabe (Keytruda) tem como base os resultados do estudo KEYNOTE-010 que reduziu em 29% o risco de morte por qualquer causa nesta população quando comparado à quimioterapia padrão.

<http://www.vilhenasilva.com.br/noticia/anvisa-aprova-nova-imunoterapia-para-o-tratamento-de-cancer-de-pulm-o->

## Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud

**James P. Allison**

Prize share: 1/2



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud

**Tasuku Honjo**

Prize share: 1/2

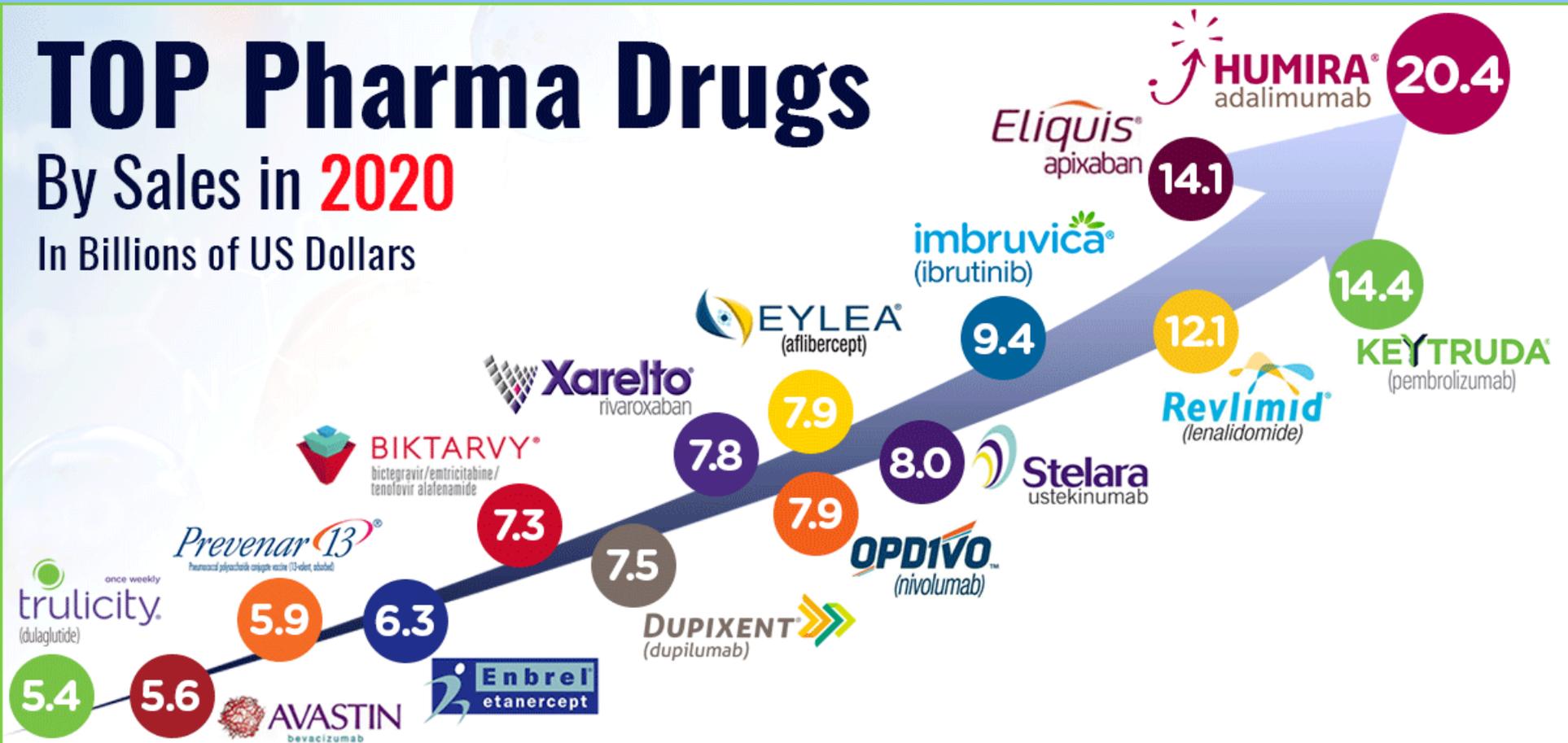
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>

# Imunobiológicos: a nova fronteira

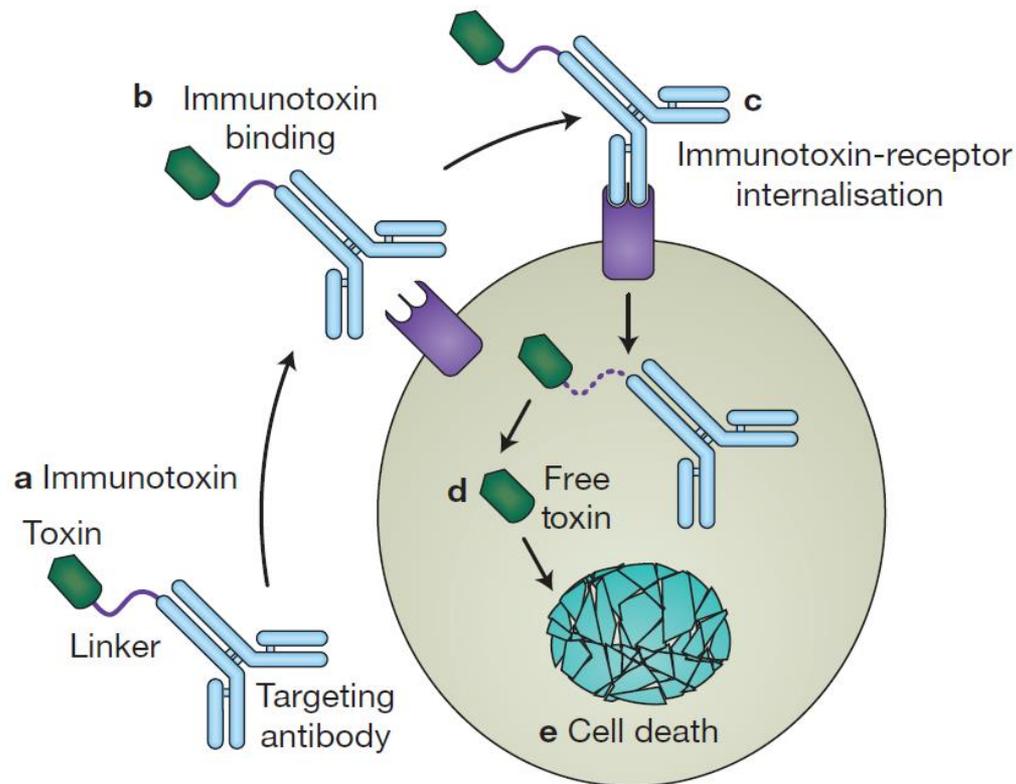
## TOP Pharma Drugs

By Sales in 2020

In Billions of US Dollars



# Terapia Baseada em Imunotoxina



Immunotoxin targeting in leukaemia

Expert Reviews in Molecular Medicine 2009 Published by Cambridge University Press

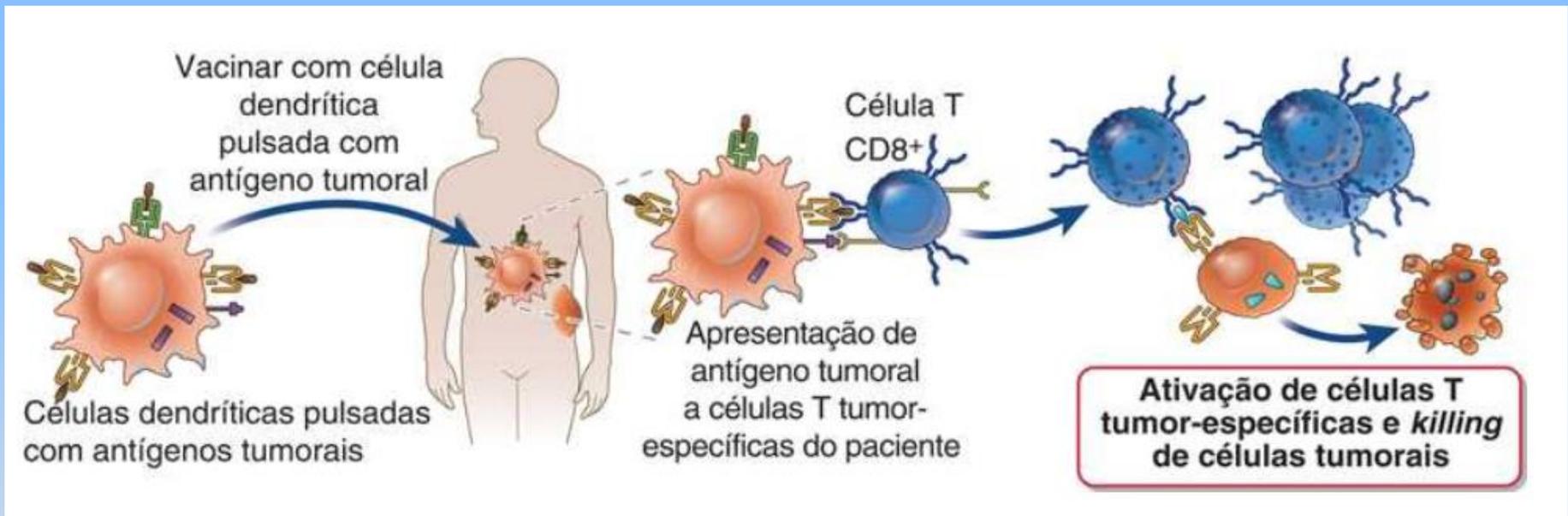
<http://www.expertreviews.org/>

expert reviews  
in molecular medicine

## Antibody-based therapy of leukaemia

Accession information: doi:10.1017/S1462399409001215; Vol. 11; e29; September 2009  
© Cambridge University Press 2009

# Terapias com Células Dendríticas



# Terapias com Células Dendríticas

# SCIENTIFIC AMERICAN™



Subscribe News & Features ▾ Blogs ▾ Multimedia ▾ Education ▾ Citizen Science ▾ Topics ▾

Home » Web Exclusives »

Web Exclusives | Health

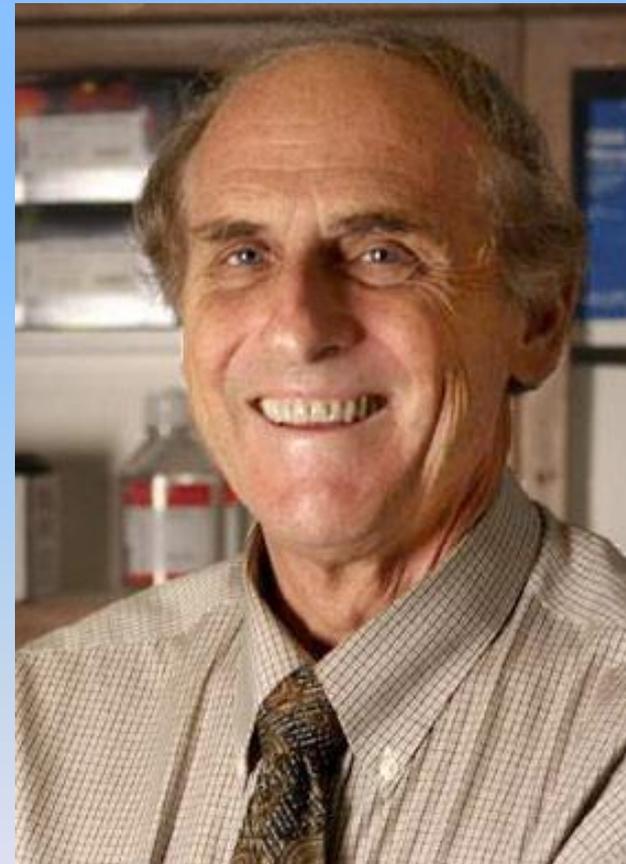
Tweet 5

Like 93

## 2011 Nobel Laureate Ralph Steinman Explains Discovery of Cells Used for Cancer Treatment [Video]

Announced as a prize winner just after his death from pancreatic cancer, Steinman conducted research on dendritic cells that formed the foundation of his own personalized therapies

By Katherine Harmon | December 20, 2011 | 1



**Ralph M. Steinman**  
1943-2011

<http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=steinman-nobel-laureate-explains-discovery-dendritic-cells>

# Terapia de Célula T com Receptor Antigênico Quimérico (chimeric antigen receptors - CARs)

- Terapia adotiva usando células T do próprio paciente transfectadas para expressar receptores antigênicos quiméricos (CARs, do inglês “chimeric antigen receptors”)
- Os CARs - receptores produzidos por engenharia genética, com sítios de ligação antígeno tumoral específicos codificados por genes variáveis de imunoglobulina (Ig) recombinante e caudas citoplasmáticas contendo domínios de sinalização tanto do TCR como dos receptores de coestimulação.

