

IMUNO

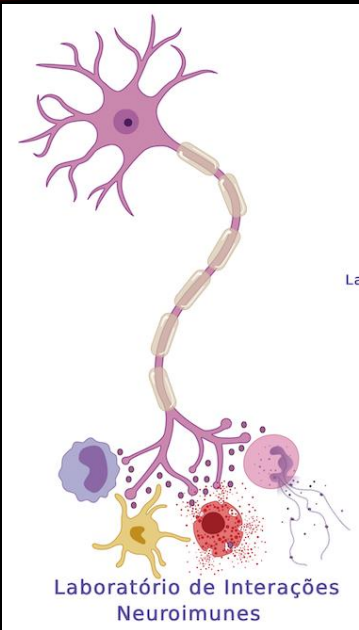
ONCOLOGIA

Prof. Dr. Jean Pierre schatzmann Peron

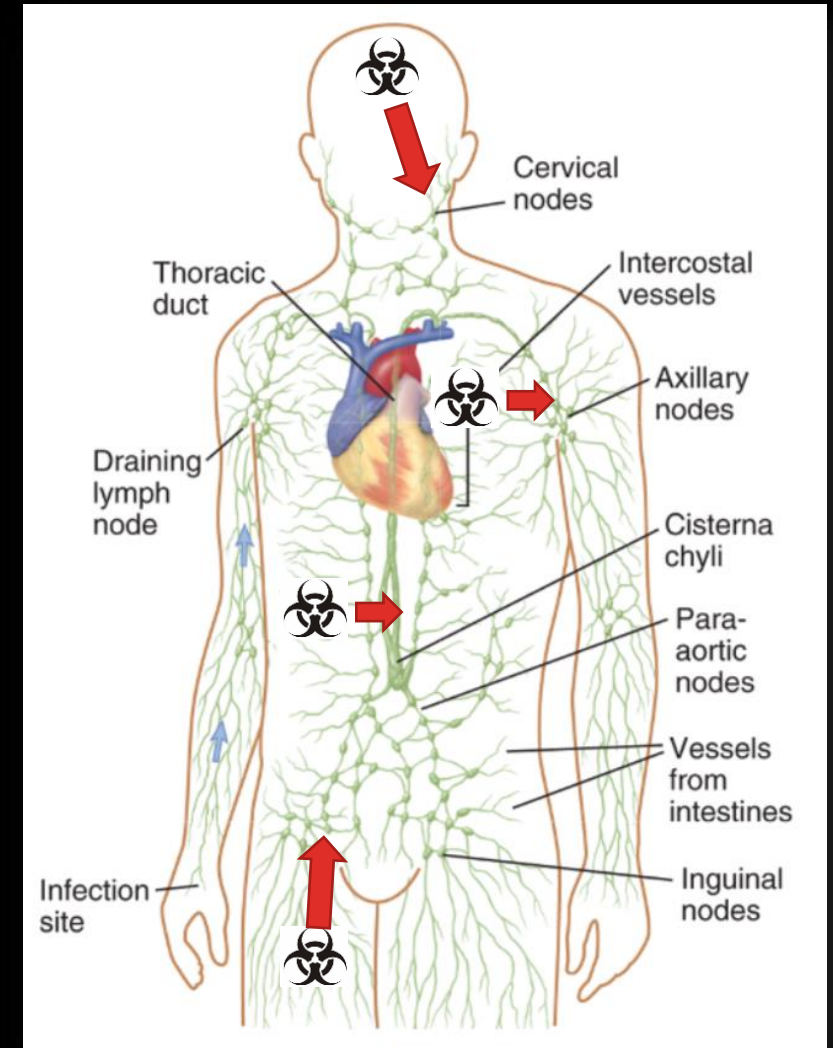
Laboratório de interações Neuroimunes – Dep.Imunologia- USP

Laboratório de neuroimunologia dasarbovirose – PCCPU

Universidade de São Paulo



SISTEMA LINFÁTICO – DRENA O LÍQUIDO INTERSTICIAL - LINFA



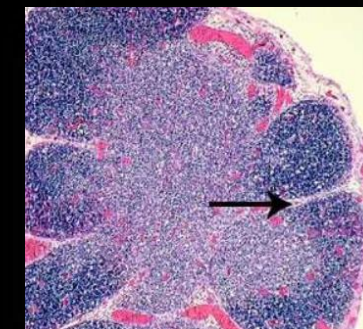
ÓRGÃOS E TECIDOS DO SISTEMA IMUNE

- Órgãos Linfóides

- **Primários** – Timo e Medula Óssea
- **Secundários** – Linfonodos, baço, Placas de Payer
- **Terciários** – Tecidos ectópicos Ex: Esclerose múltipla, Tireoidite Hashimoto



Medula Óssea



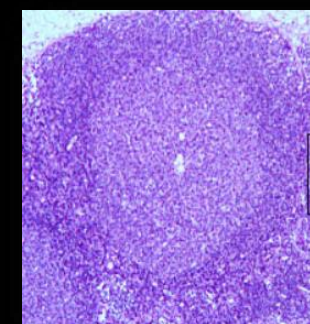
Timo

- **Células do Sistema Imune** – Evolutivamente Divididas em Imunidade Inata e Adaptativa

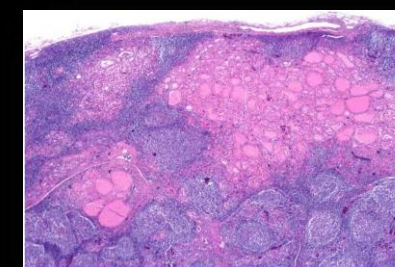
- **Inata** – Macrófagos, Células Dendríticas, Neutrófilos, NKs, Basófilos, Eosinófilos, etc
- **Adaptativa** – Linfócitos T e B

- Células com FUNÇÃO IMUNE

- Fibroblastos, hepatócitos, plaquetas, astrócitos, etc...



Linfonodos



Folículos Linfóides
Tireóide

Resposta Imune

Um Fenômeno

Ordenado

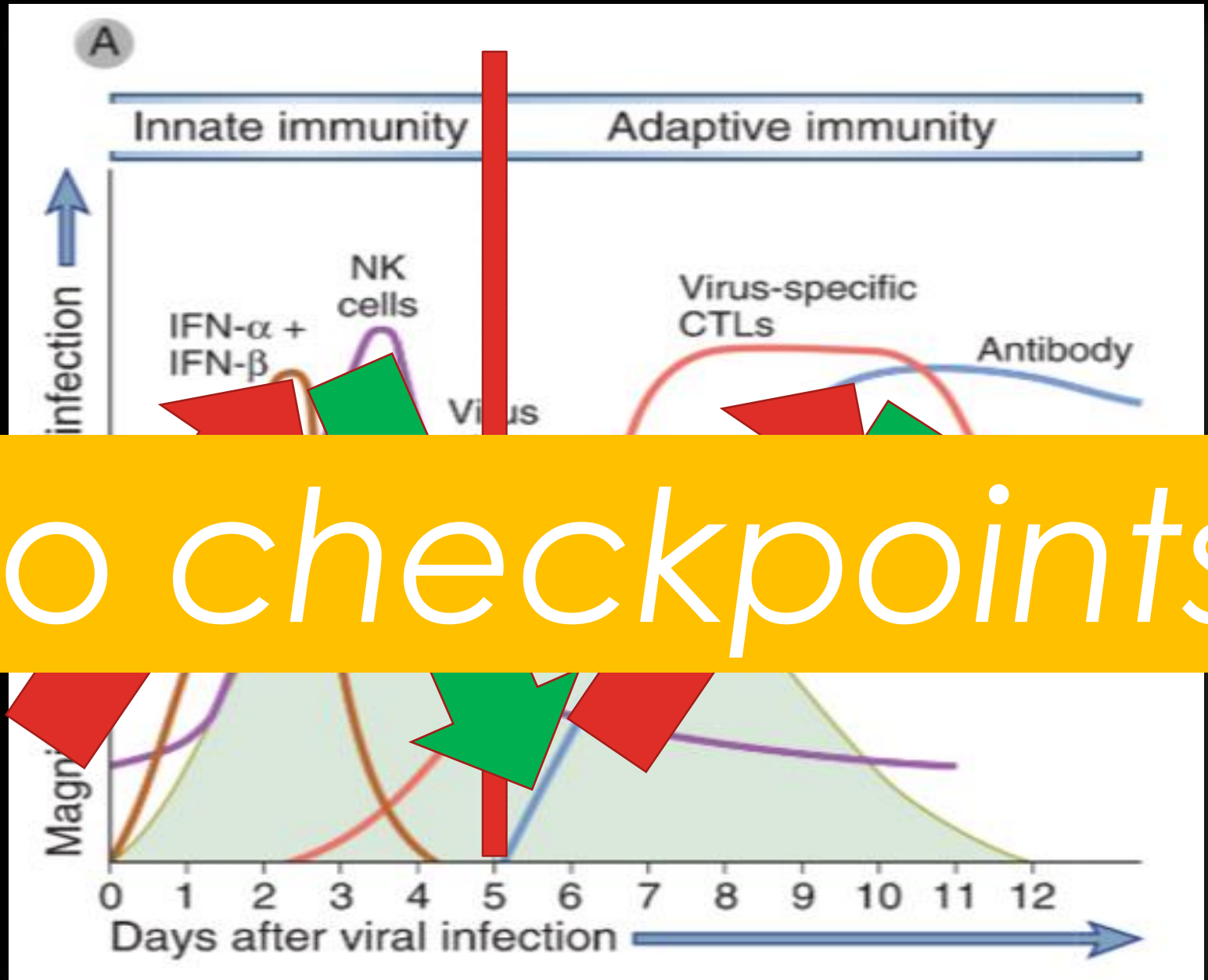
o

Imuno checkpoints

Uma Cênica

De

Eventos



NO QUE DIFEREM A IMUNIDADE INATA DA ADAPTATIVA ?

- **Reconhecimento do ANTÍGENOS**
- **Imunidade Inata**
 - Evoluiu para reconhecer PADRÕES MOLECULARES
 - Exemplos de padrões: Ácidos nucleicos, sacarídeos, liposacarídeos, lipoproteínas, etc
- **Imunidade Adaptativa**
 - Linfócitos T reconhecem SEQUÊNCIAS DE PEPTÍDEOS apresentadas pelas moléculas de MHC I e II
 - Linfócitos B reconhecem antígenos de qualquer natureza - ANTICORPOS

ESTRUTURA DOS LINFONODOS

FOLÍCULOS – LINFÓCITOS B

ZONA PARAFOLICULAR – LINFÓCITOS T

Circulação Linfática
Um Fenômeno Fisiológico

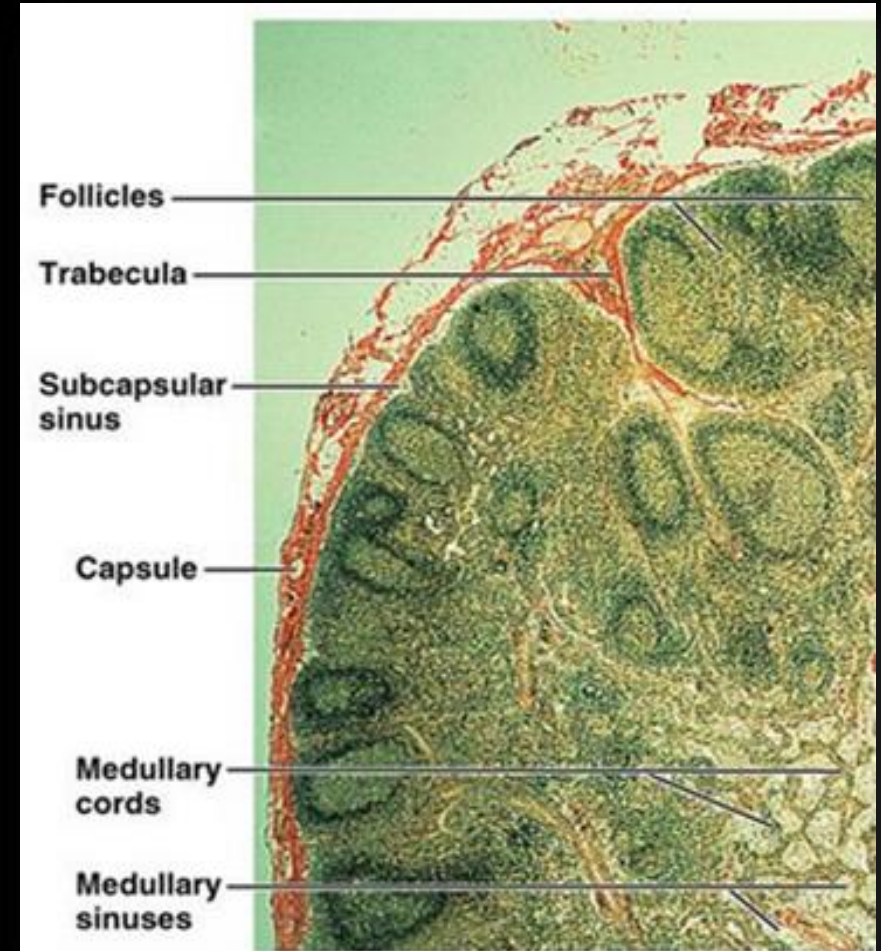
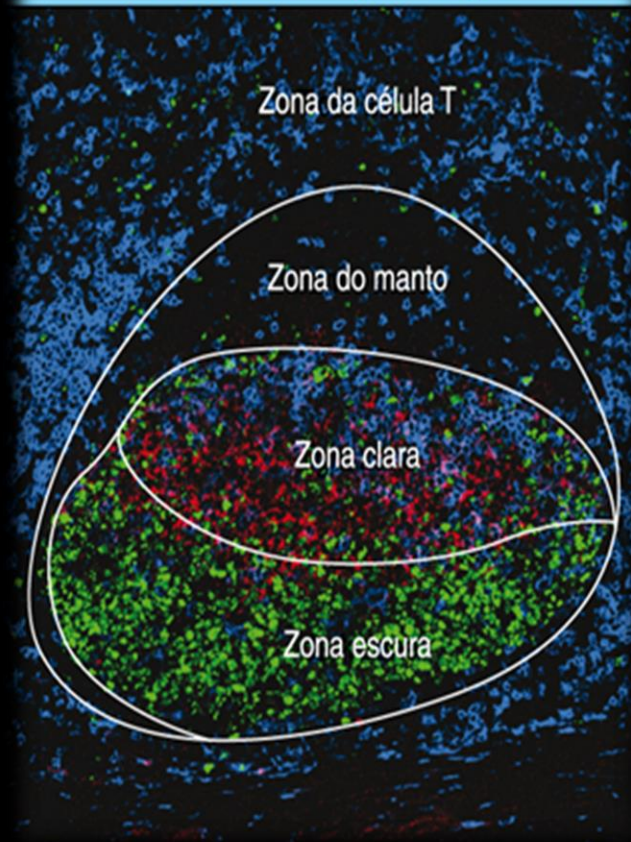
Constante Circulação de Líquido
Intersticial

Debris celulares, matriz
extracelular,
Produtos do metabolismo,
transporte de lipídeos, etc...

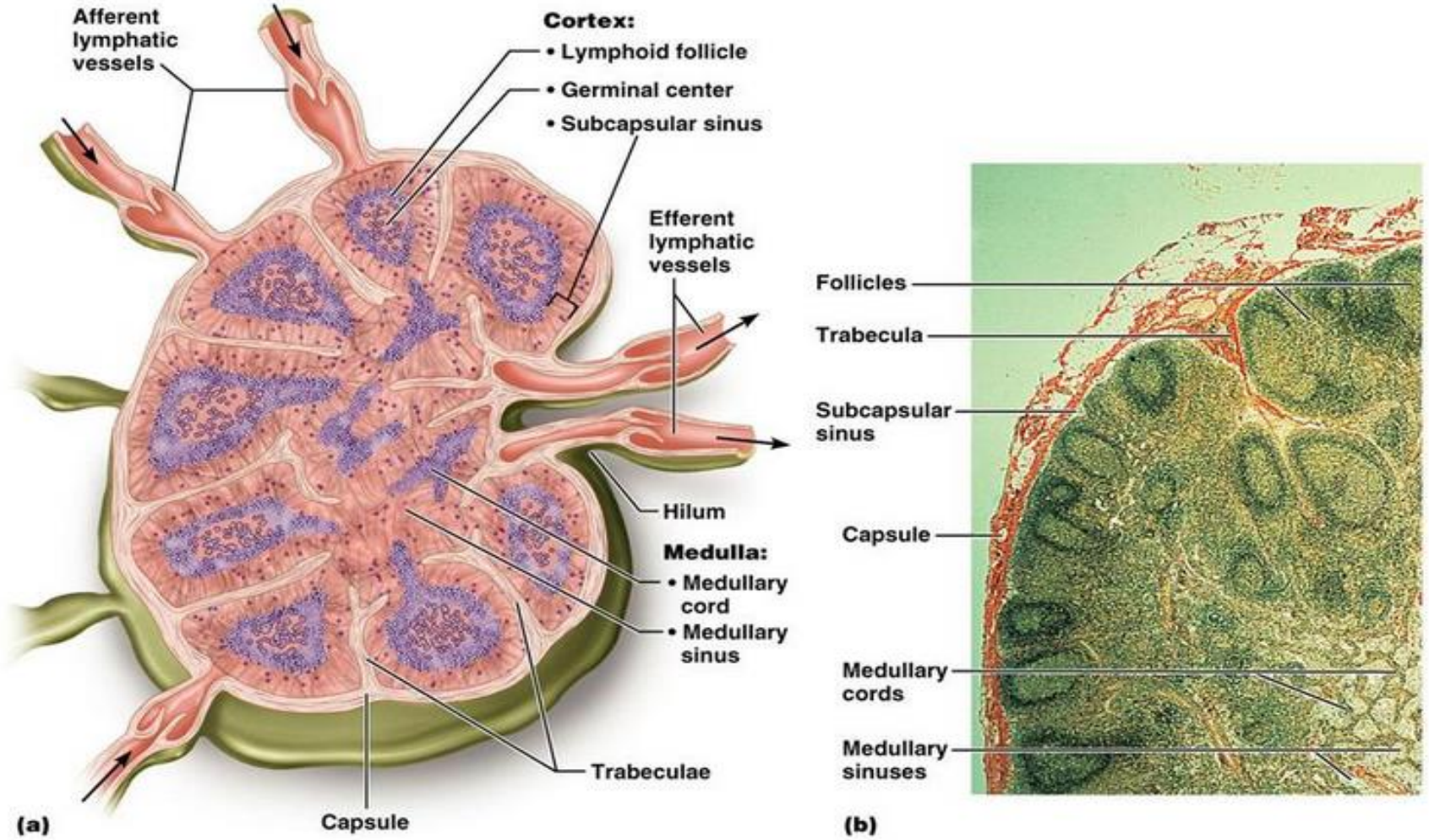
Logo...

Linfonodos Estão Constantemente
Recebendo Essas Moléculas e
Células Circulantes

Centro germinativo corado para mostrar
células T, células dendríticas foliculares
e células B em proliferação



Drenagem de Antígenos



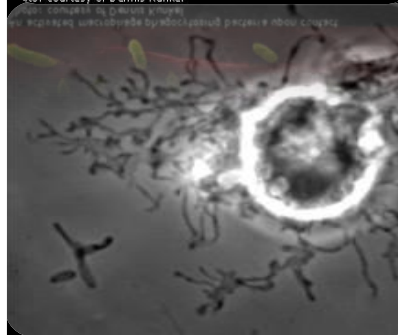
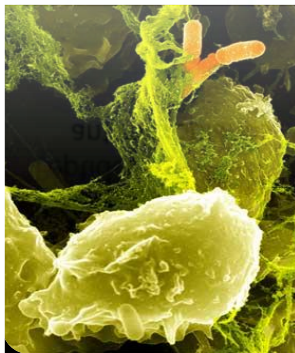
Quem são essas células?

Que levam Antígenos aos Linfonodos?

IMUNIDADE

INATA

Tipo celular	Neutrófilo	Macrófago	Células dendríticas
Função	Fagocitose Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio Peptídeos antimicrobianos	Fagocitose Mediadores inflamatórios Apresentação de antígenos Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio Citocinas Proteínas do complemento	Apresentação de antígeno Sinais co-estimuladores Espécies reativas de oxigênio Interferon Citocinas



COMO A IMUNIDADE INATA INTERAGE COM OS ANTÍGENOS?

- **Reconhecimento do ANTÍGENOS**

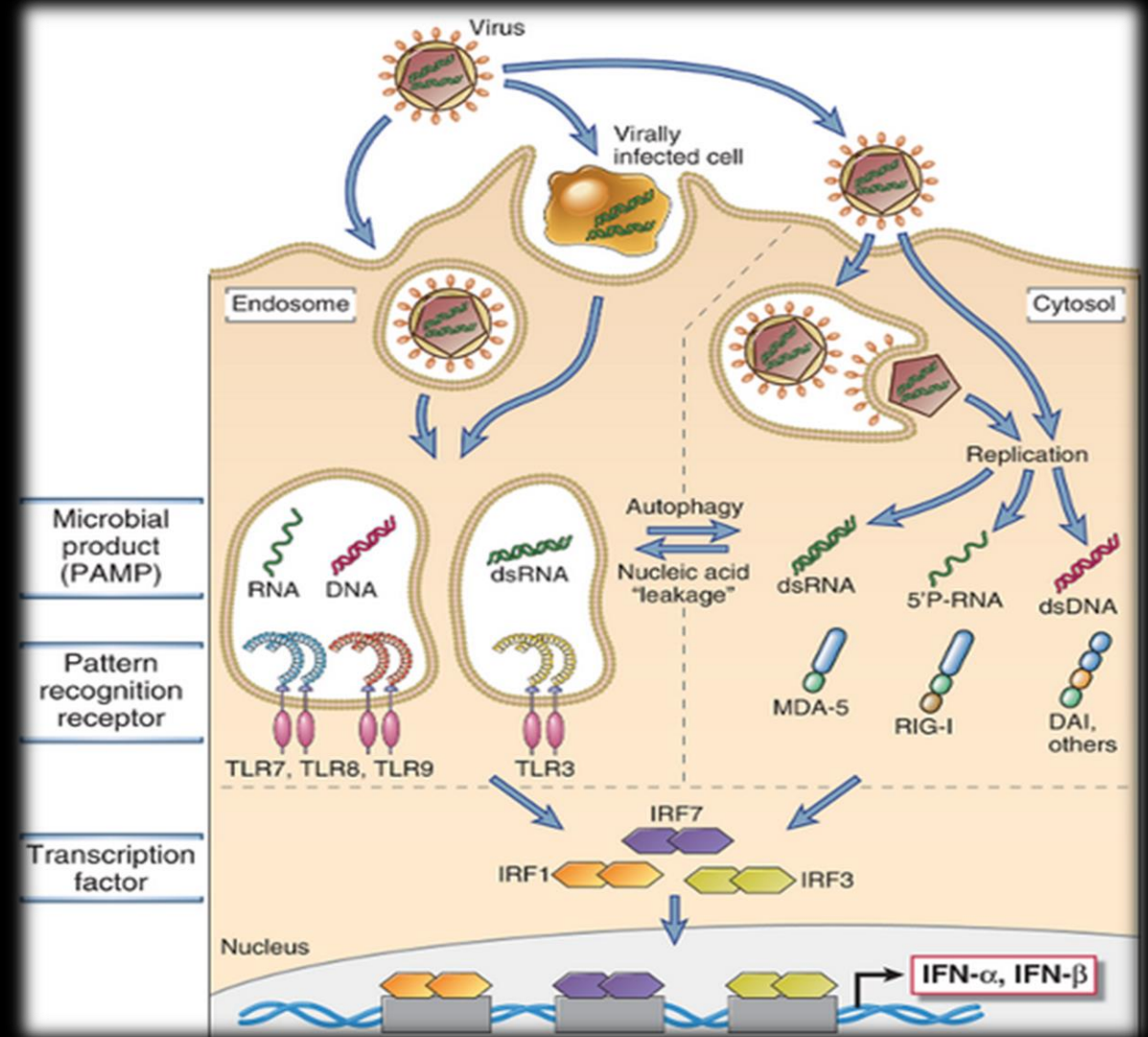
- **Imunidade Inata** – Evoluiu para reconhecer **PADRÕES MOLECULARES**

PAMPs

- Exemplos de padrões: Ácidos nucleicos, sacarídeos, lipopolissacarídeos, lipoproteínas, etc

DAMPs

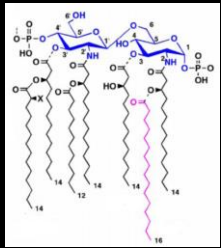
- Matriz extracelular, HSPs, Cristais de colesterol, β -amiloide.



Bactérias



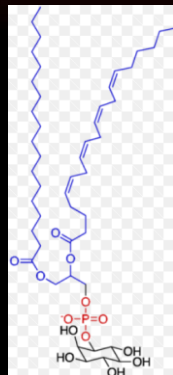
Gram (-) – LPS
Gram (+) - PGN



Protozoários



Glicofosfoinosítols

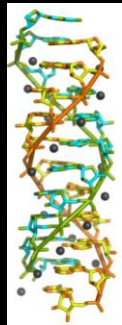


Vírus

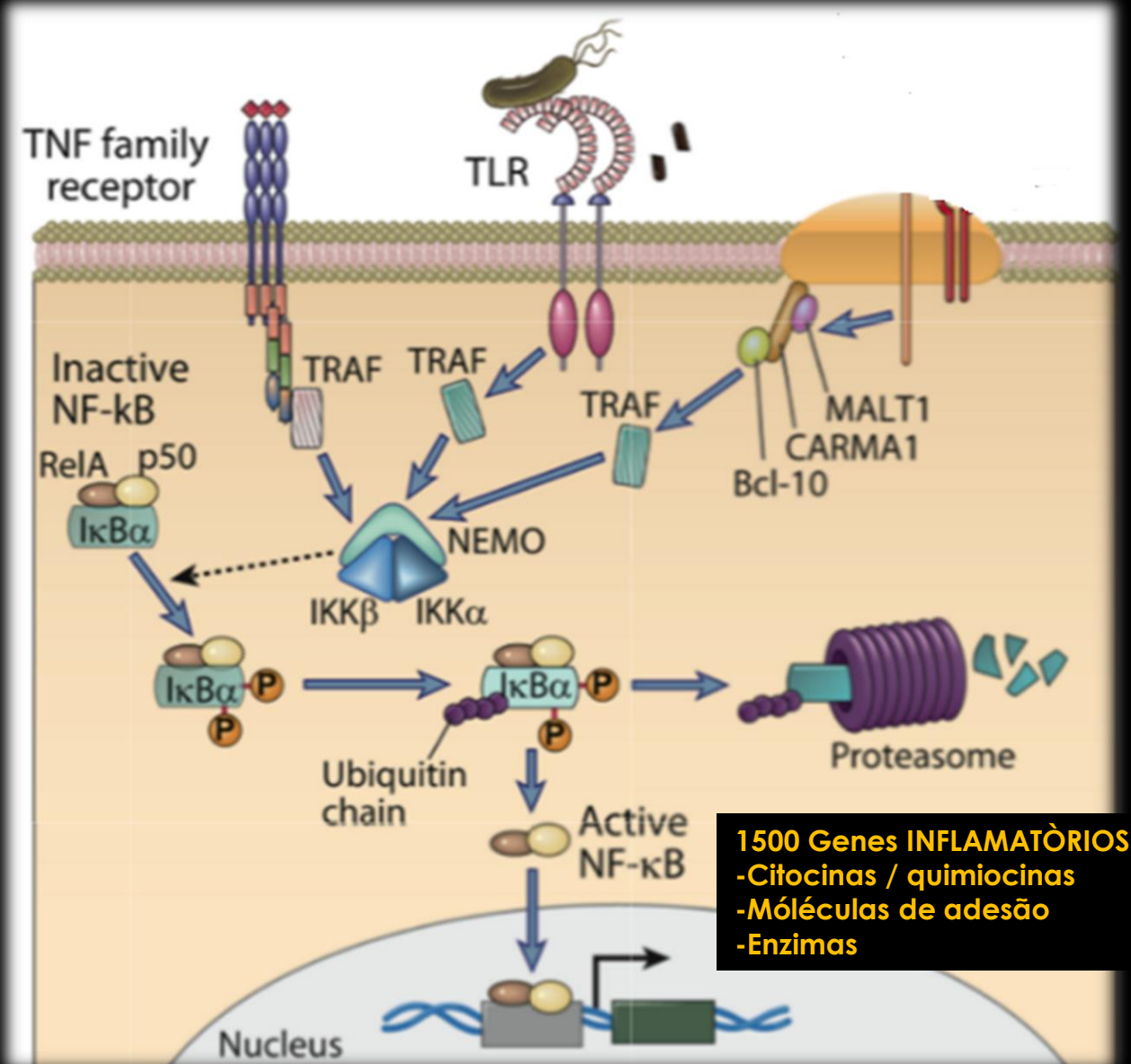


HIV

dsRNA
Non 5' cap RNA



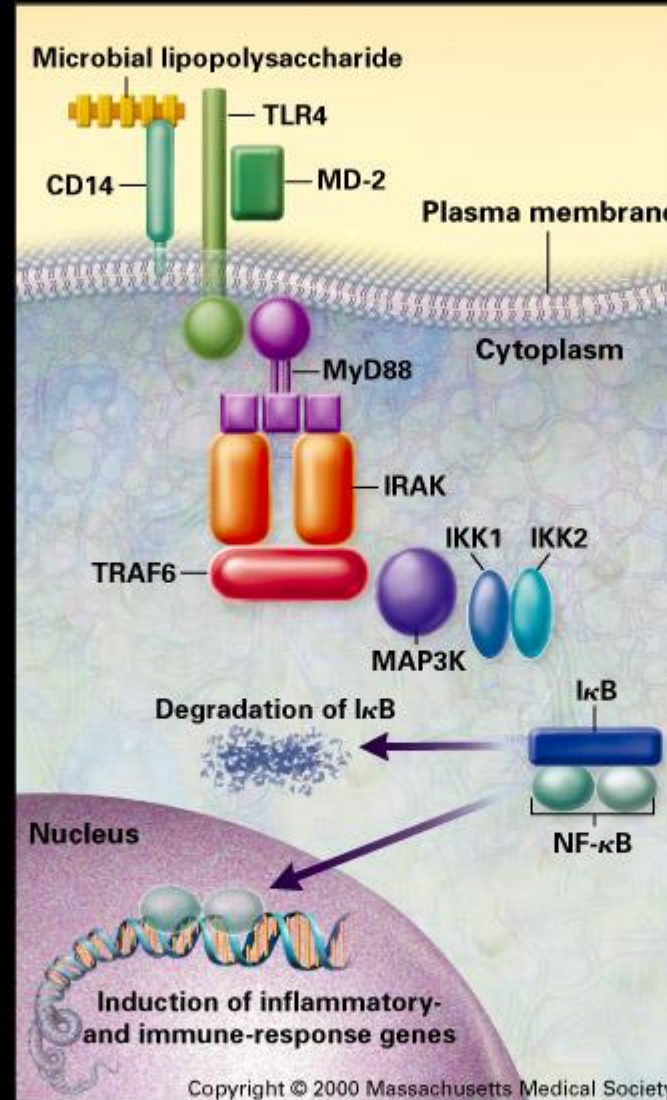
Imunidade Inata – RECEPTORES DE PADRÃO



1500 Genes INFLAMATÓRIOS
-Citocinas / quimiocinas
-Moléculas de adesão
-Enzimas

Genes Alvo do NF-KB

CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS

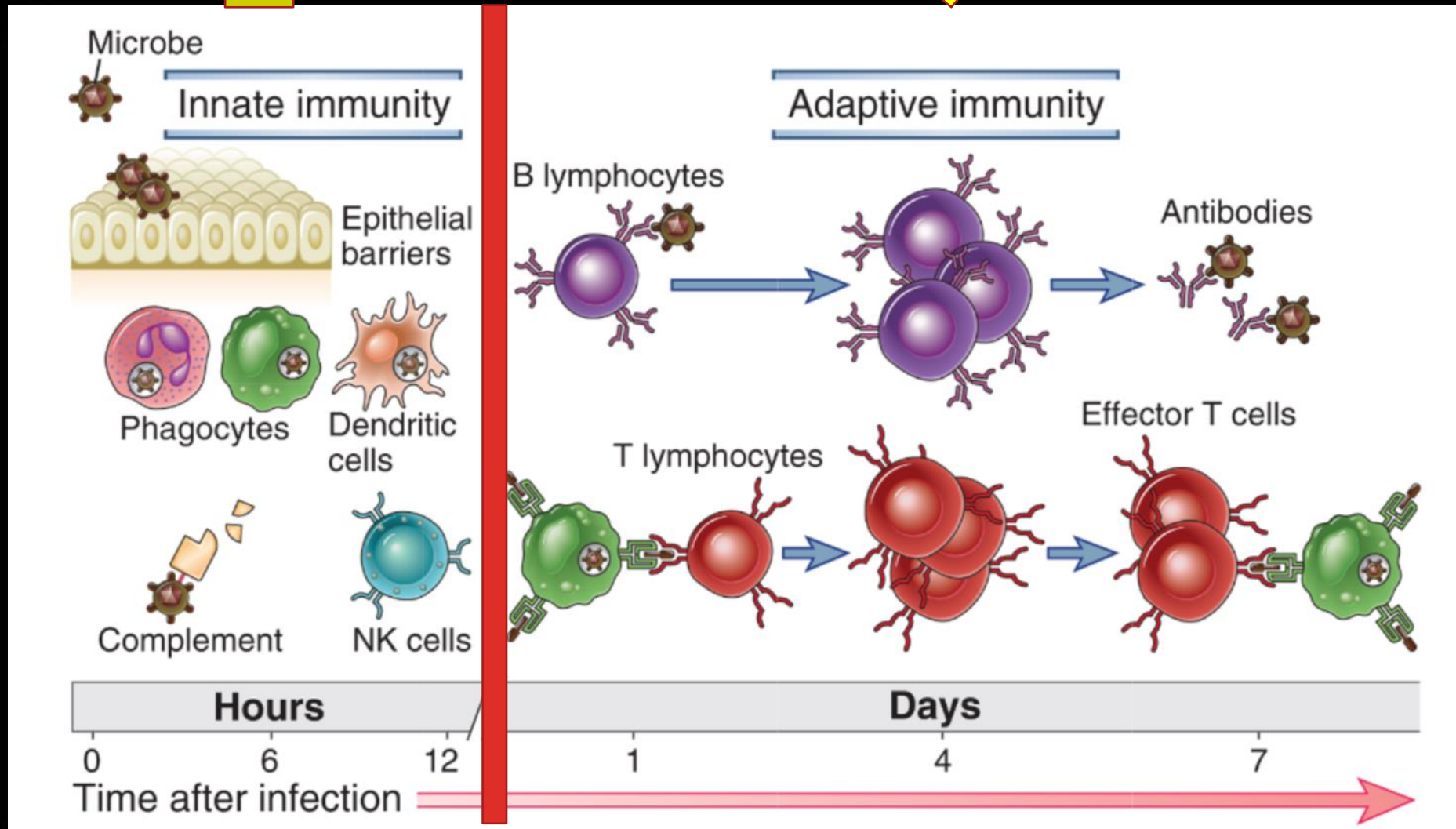


Pró- IL-1β
IL-18
IL-6
IL-12
IL-23
TNF-α

Moléculas de Apresentação
Antigênica
MHC I e II
CD80
CD86
CD40

Enzimas
Ciclooxigenase
Lipo-oxigenase
Mieloperoxidase

RESPOSTA IMUNOLÓGICA – FENÔMENO ORDENADO



Mas....
Para quê tudo isso ?

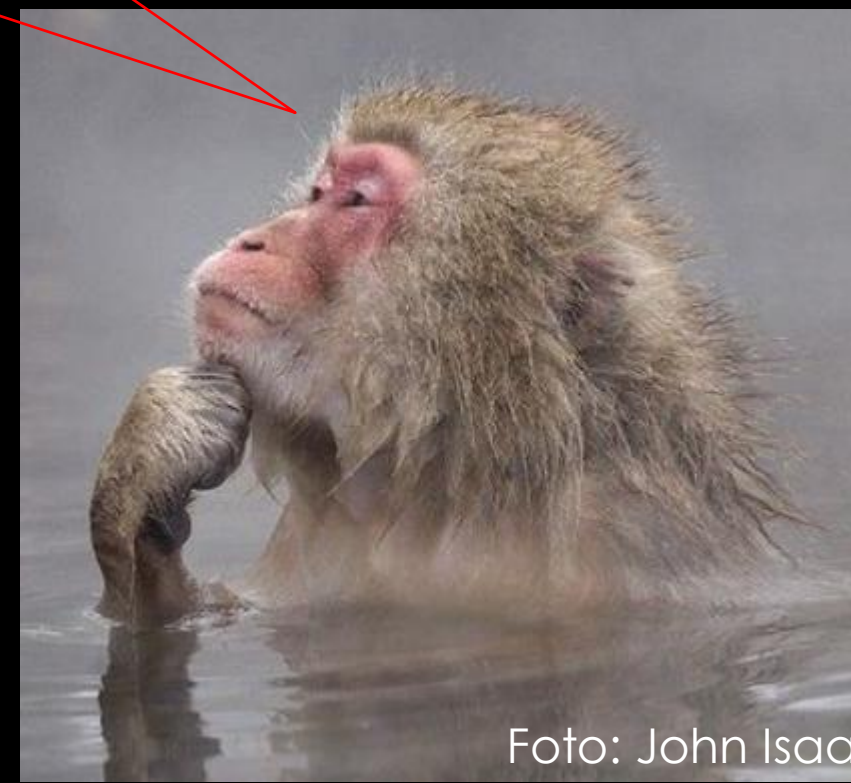
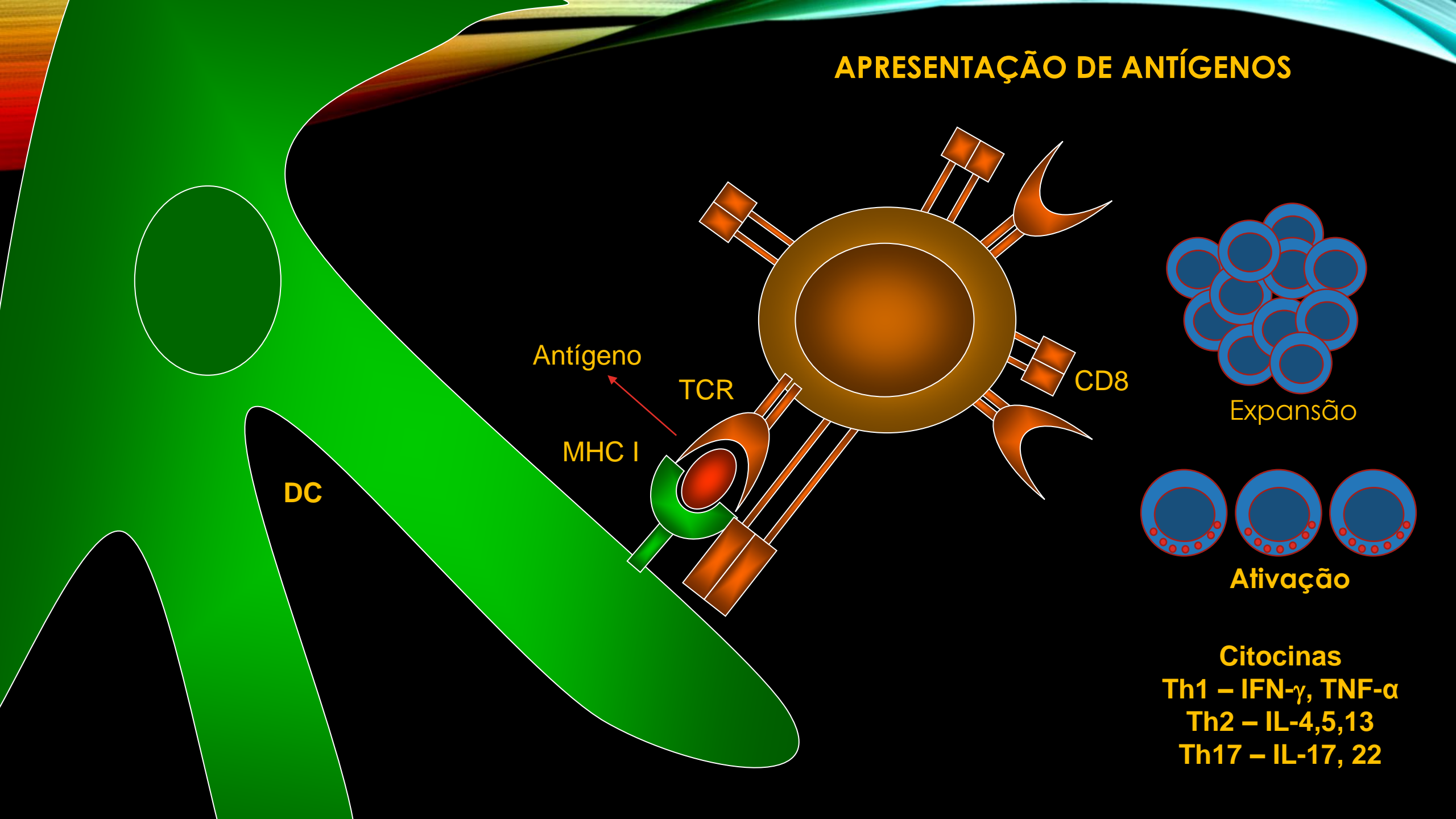


Foto: John Isaac

APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS



Antígeno

TCR

MHC I

CD8

DC

Expansão

Ativação

Citocinas

Th1 – IFN- γ , TNF- α

Th2 – IL-4,5,13

Th17 – IL-17, 22

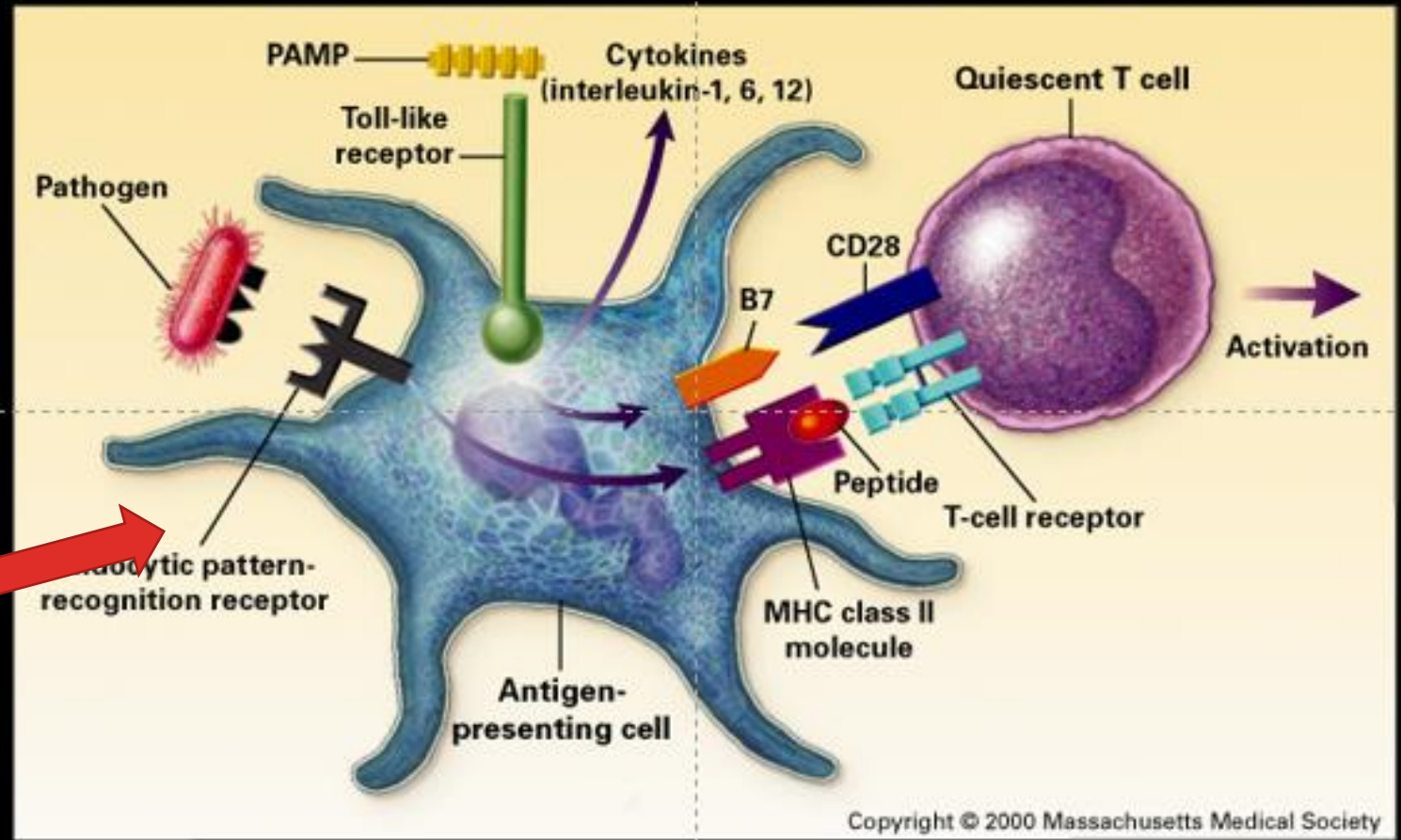
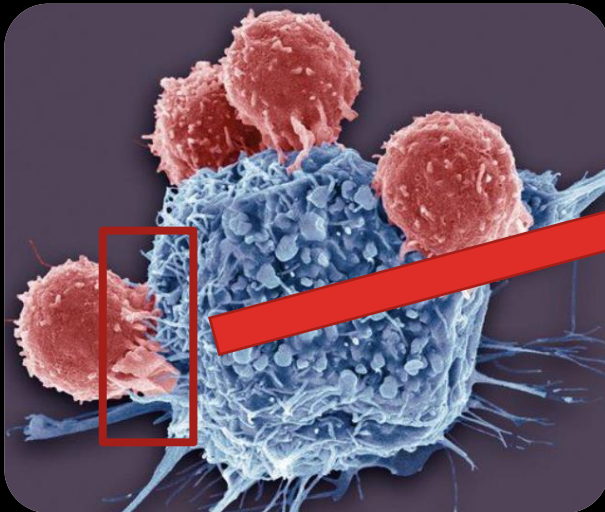
APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS AOS LINFÓCITOS T

MECANISMO DE MONITORIZAÇÃO DAS MOLÉCULAS ENDÓGENAS E EXÓGENAS PRESENTES NO ORGANISMO NAQUELE MOMENTO

Apresentação de Antígenos

MHC Classe I

MHC Classe II



Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate Immunity.
N Engl J Med 2000;343:338-44.

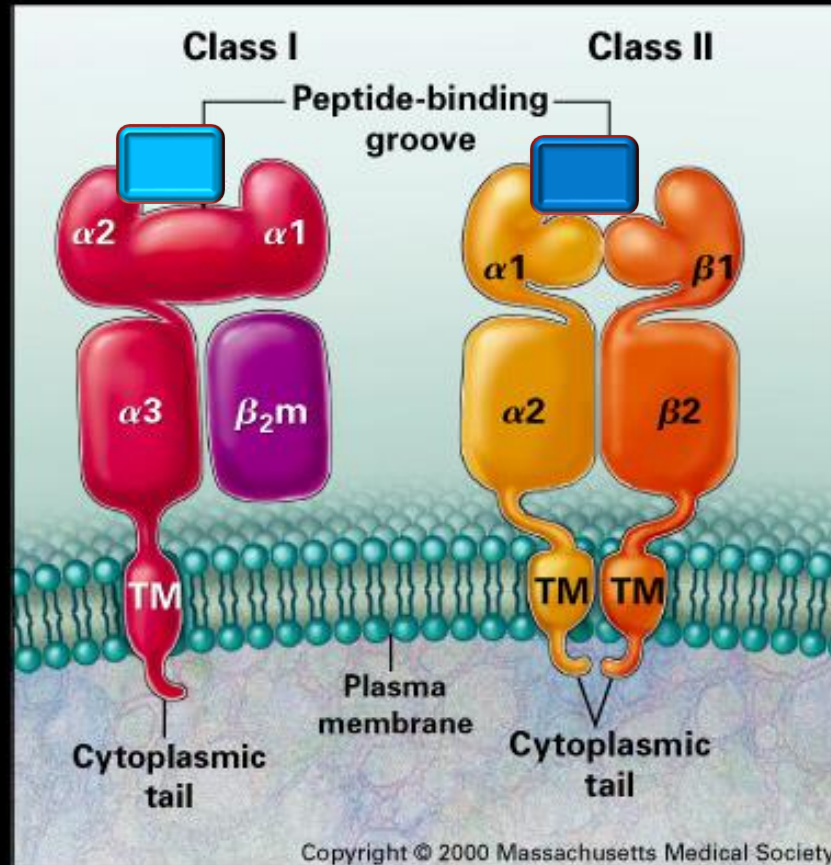
Estrutura das Moléculas de MHC I e II

Apresentação de Antígenos

É Um Fenômeno Fisiológico

CONSTANTE

AUTO-ANTÍGENOS



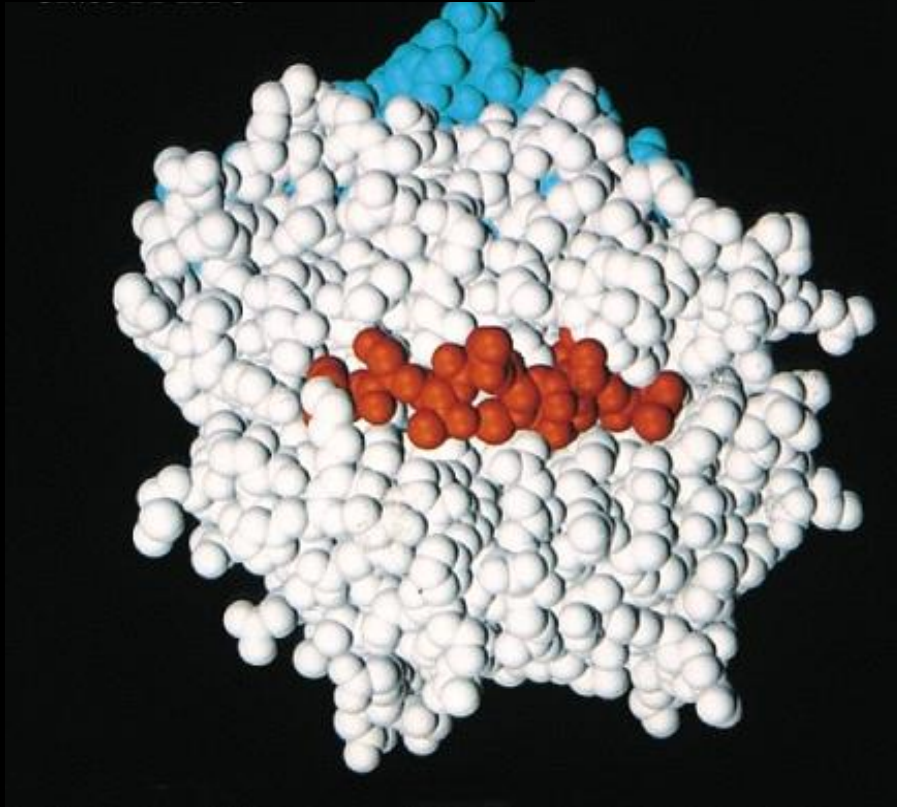
Klein J, Sato A. The HLA System. First of two parts. N Engl J Med 2000;343:702-9.



The New England Journal of Medicine

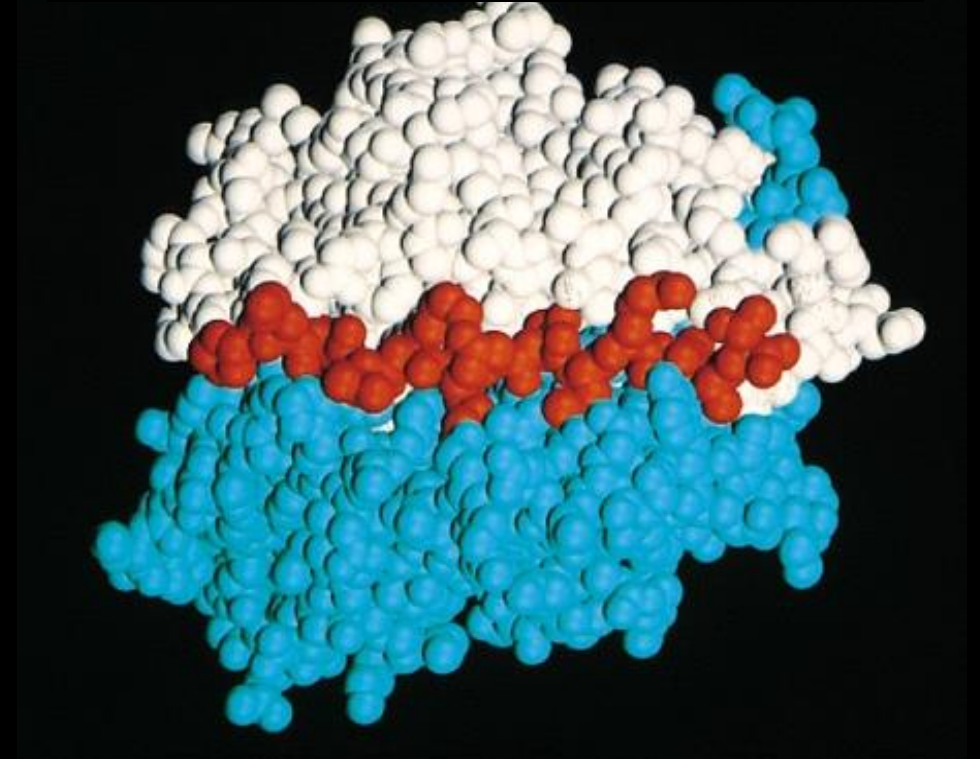
Estrutura das Moléculas de MHC I e II

MHC Classe I



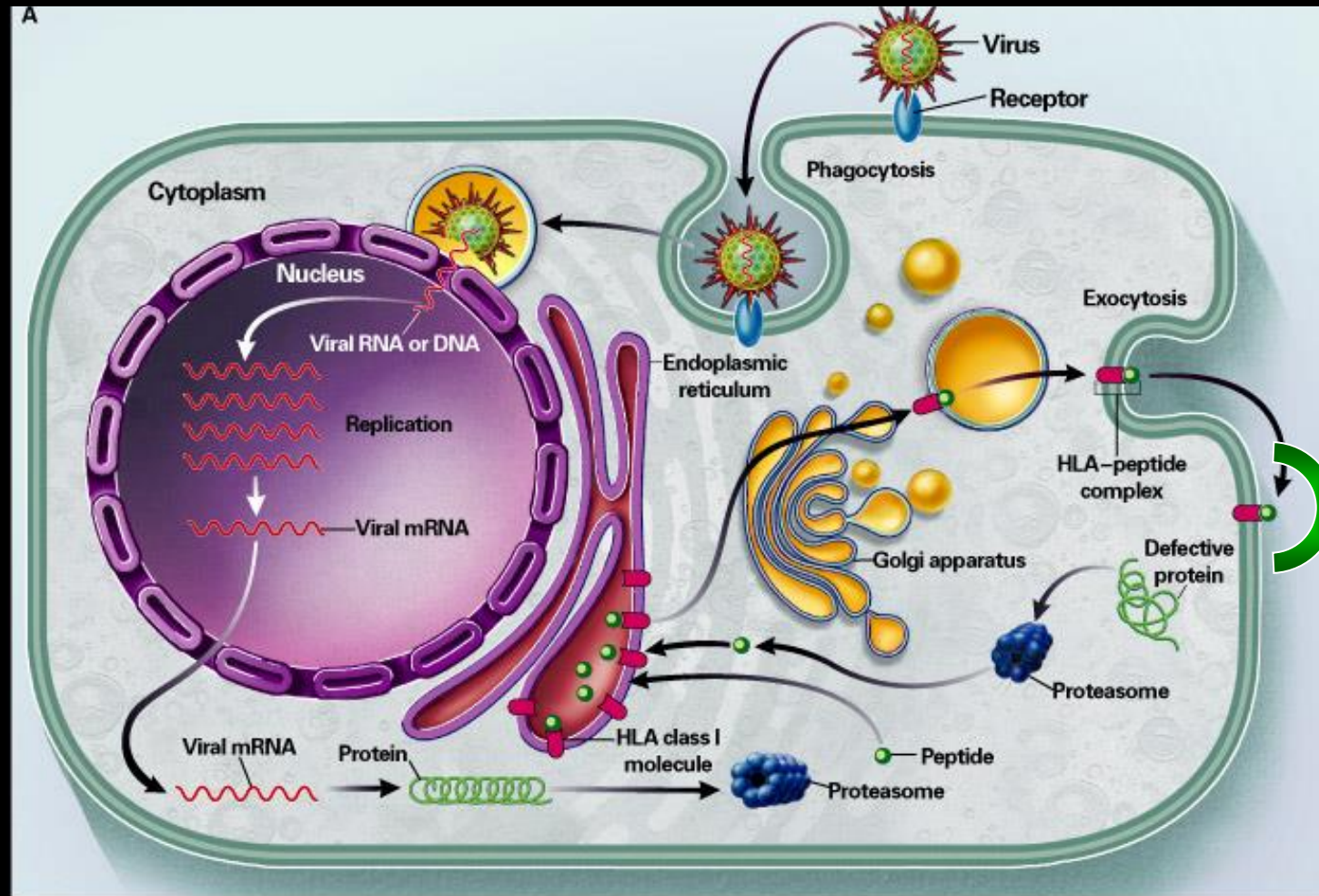
Todas as células
Nucleadas

MHC Classe II



Apresentadoras de Antígeno
Profissionais

Apresentação de Antígenos via MHC Classe I HLA- A, B, C



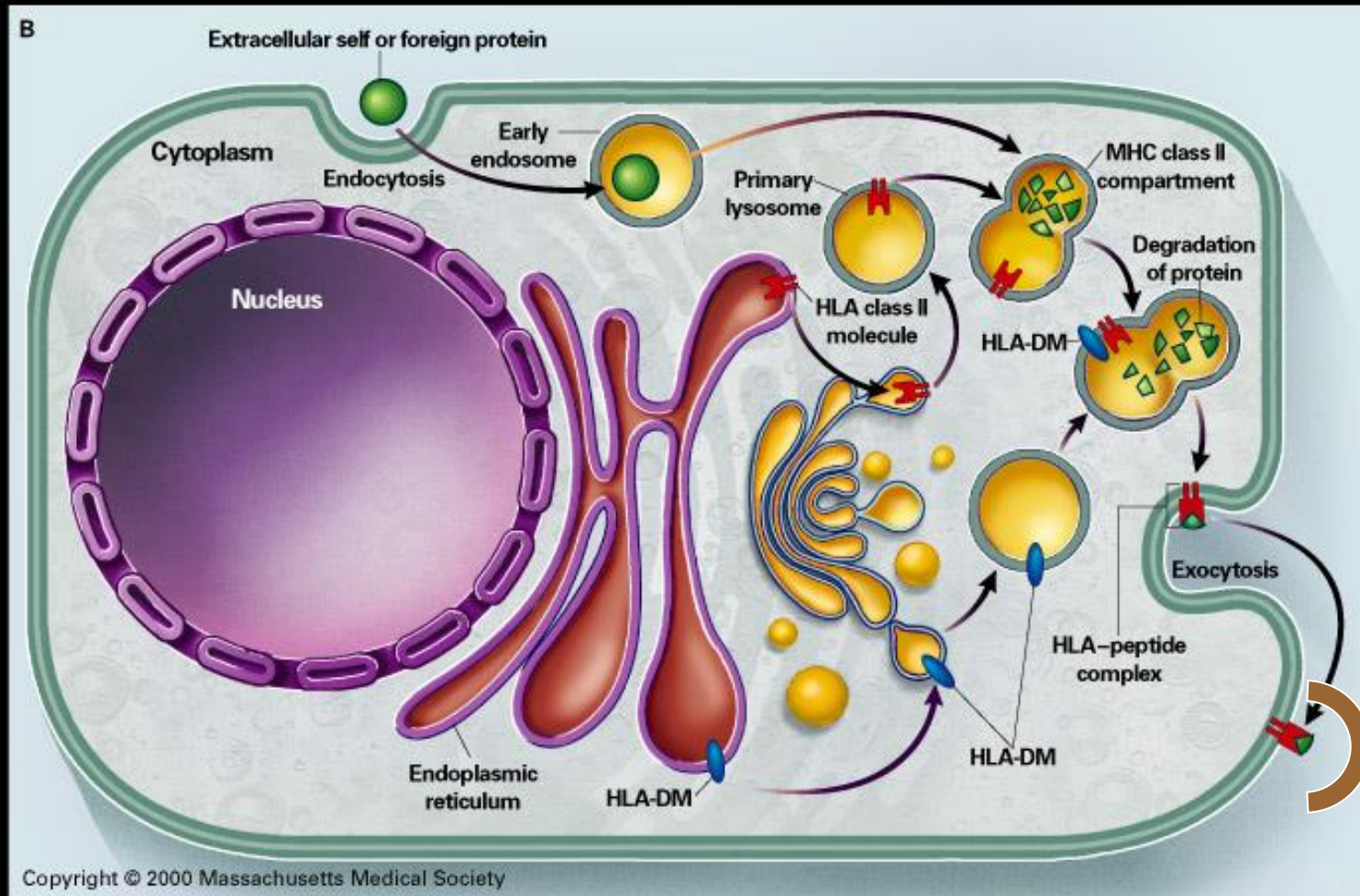
T CD8

Klein J, Sato A. The HLA System. First of two parts.
N Engl J Med 2000;343:702-9.



The New England
Journal of Medicine

Apresentação via MHC Classe II HLA-DP, DQ, DR



T CD4

Klein J, Sato A. The HLA System. First of two parts.
N Engl J Med 2000;343:702-9.



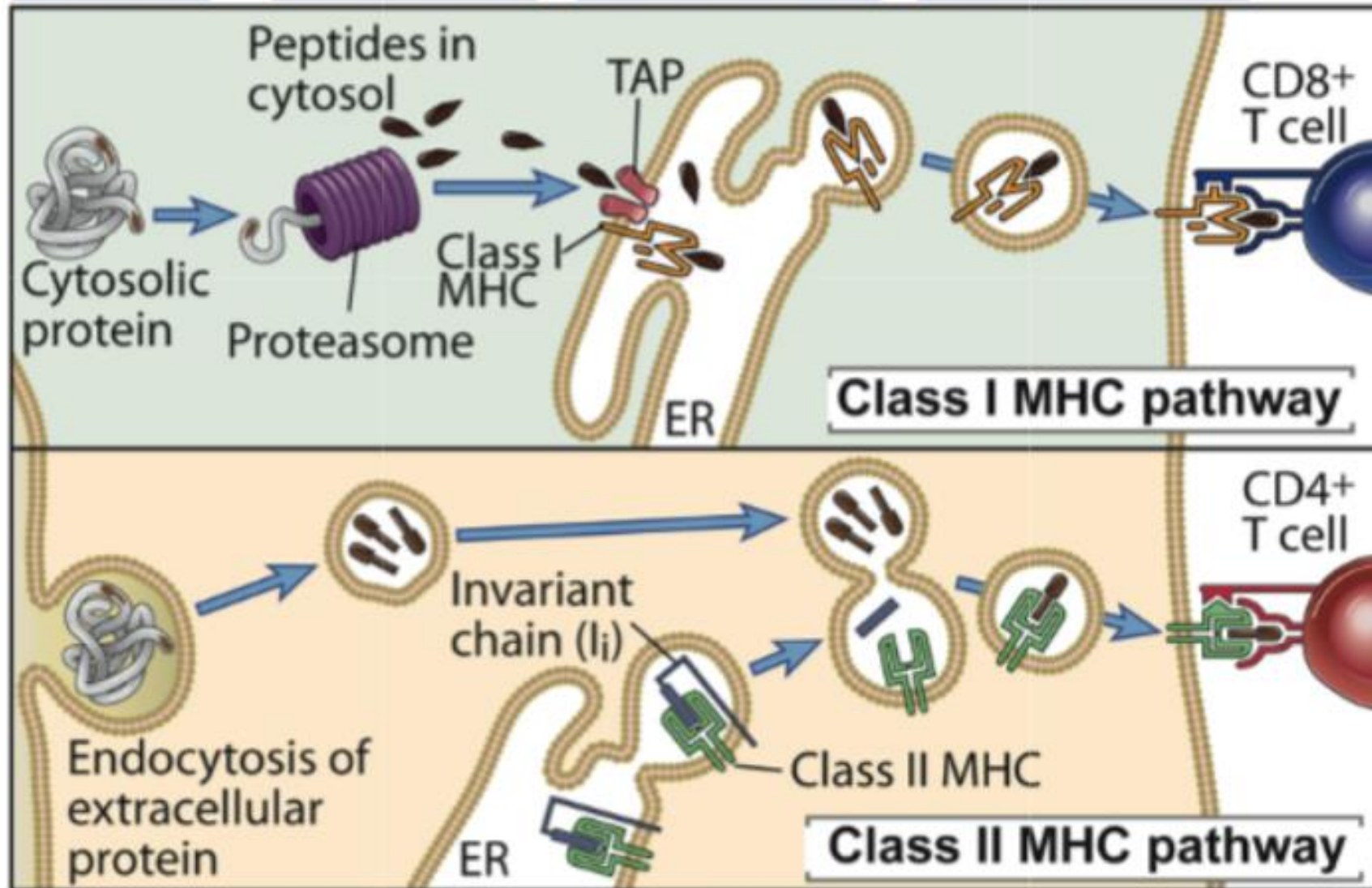
The New England
Journal of Medicine

Antigen uptake

Antigen processing

MHC biosynthesis

Peptide-MHC association



Antígenos Intracelulares

Actinas, miosinas, citocinas, fatores de transcrição, antígenos órgão específicos (Insulina, Mielina, Tropomiosina, IRBP...)

Antígenos Extracelulares

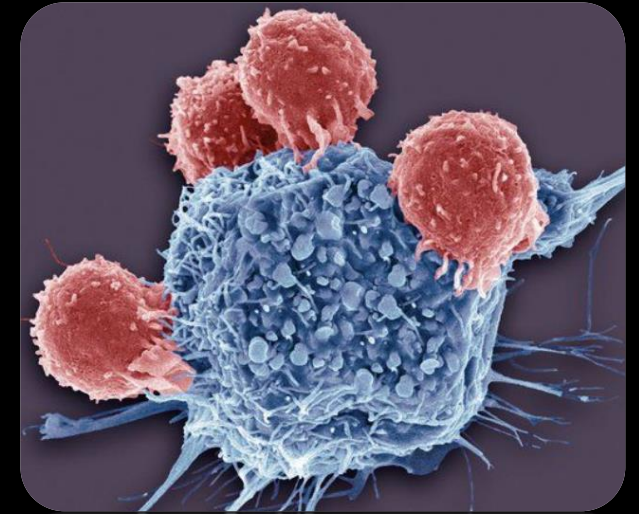
Internalizados

Debris celulares, células Em apoptose,

APRESENTAÇÃO CRUZADA

OU SEJA...

- Molécula de MHC I e II são constantemente sintetizadas;
- As mesmas não existem na AUSÊNCIA DE ANTÍGENO;
- 99,9% do tempo esses ANTÍGENOS SÃO PRÓPRIOS
- Moléculas MHC I apresentam Antígenos Citosólicos aos Linfócitos T CD8 (Citotóxicos);
- Moléculas MHC II apresentam Antígenos Internalizados (Endocitose) aos Linfócitos T CD4.



Mas....

Qual é objetivo da
Apresentação de Antígenos
?

Quais seus resultados?

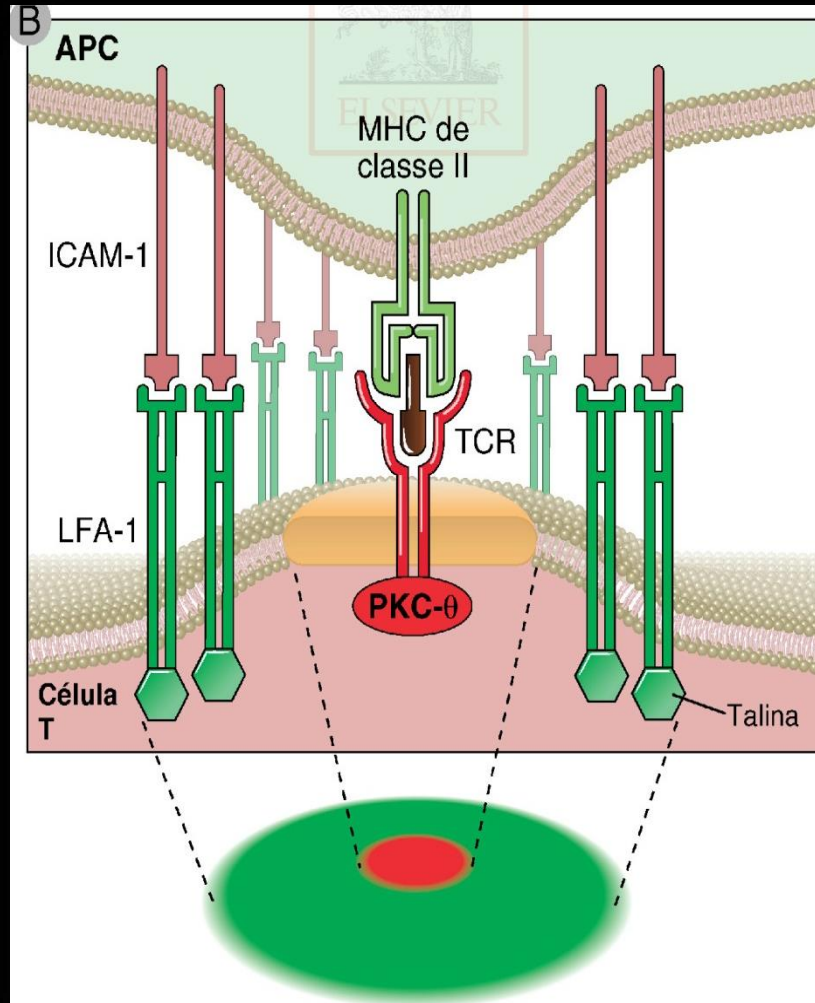


ATIVAÇÃO DA
IMUNIDADE
ADAPTATIVA



Sinapse Imunológica – Michael Dustin

Após a interação com MHC + Ag, há um rearranjo do CITOESQUELETO
Migração de MOLÉCULAS DE ATIVAÇÃO para o Local de Contato

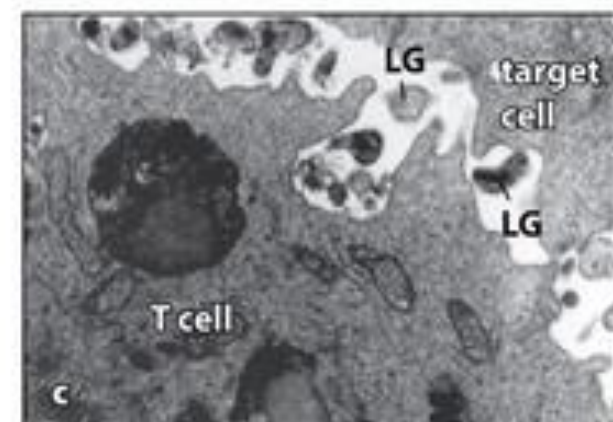
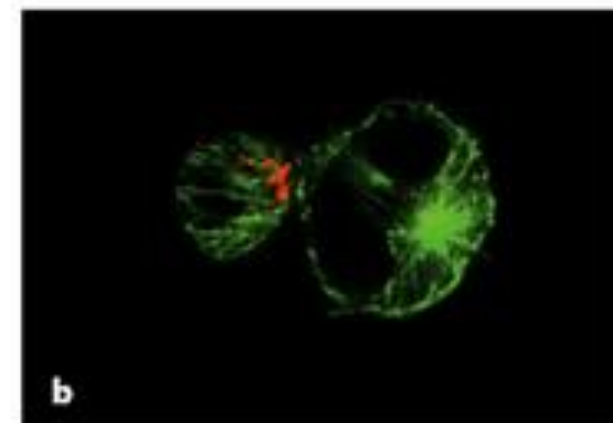
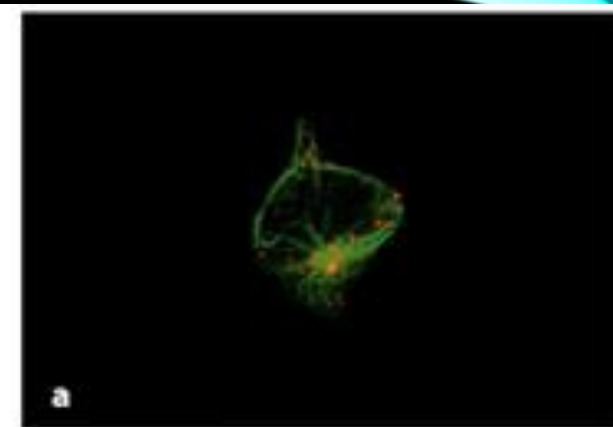
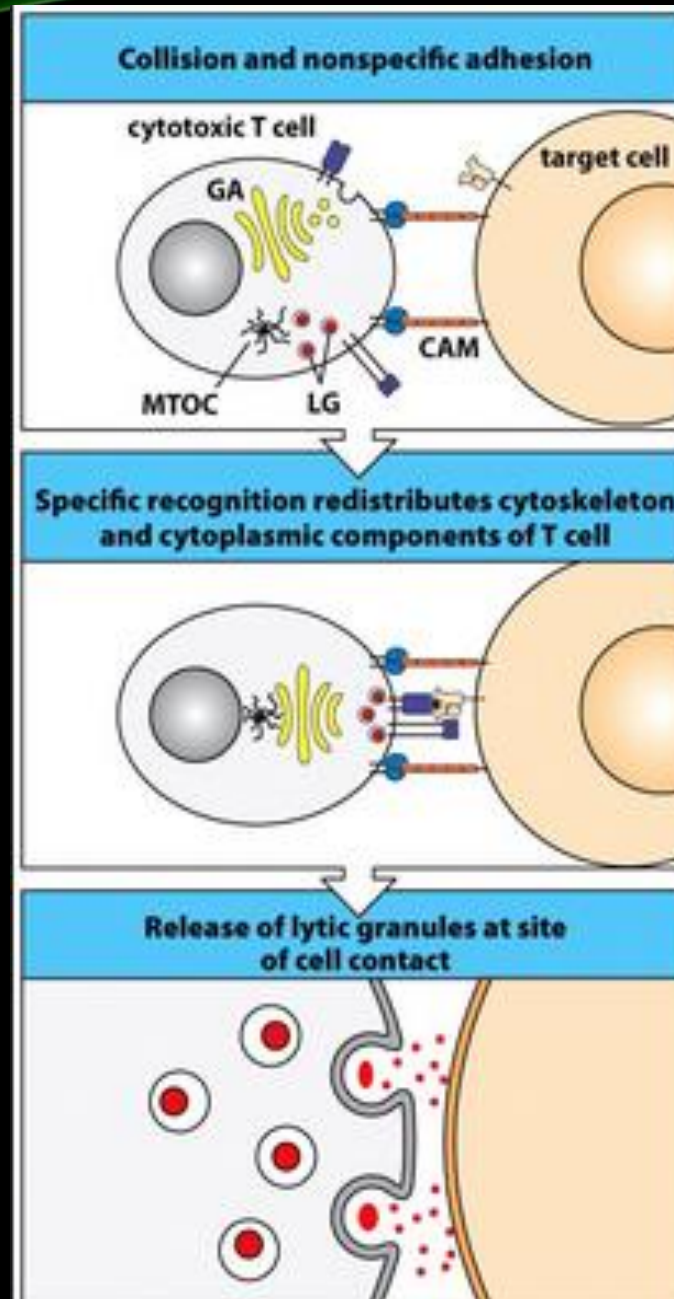
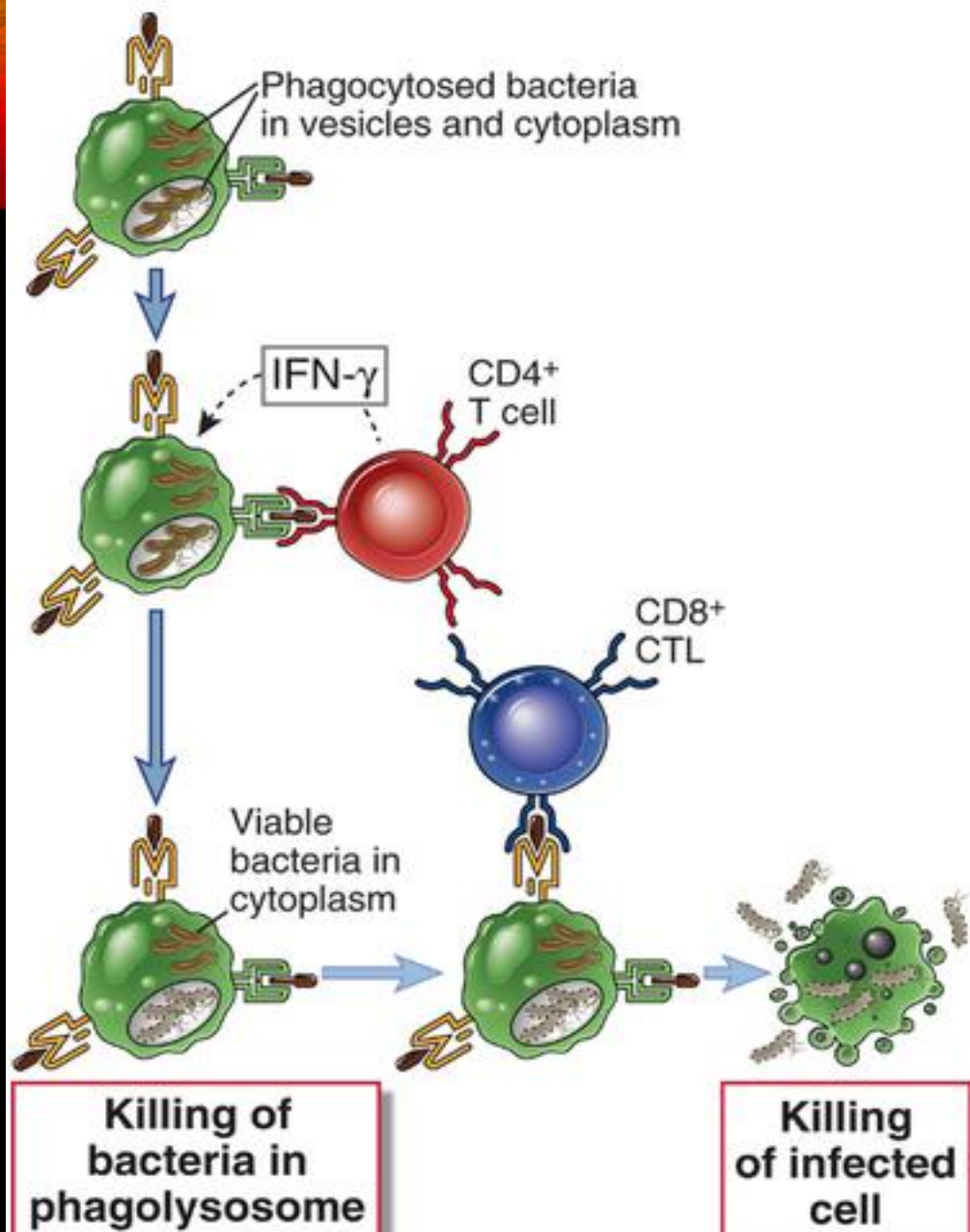


Aumenta/Reduz Interação Celular
Aumenta/Reduz Sinalização Intracelular



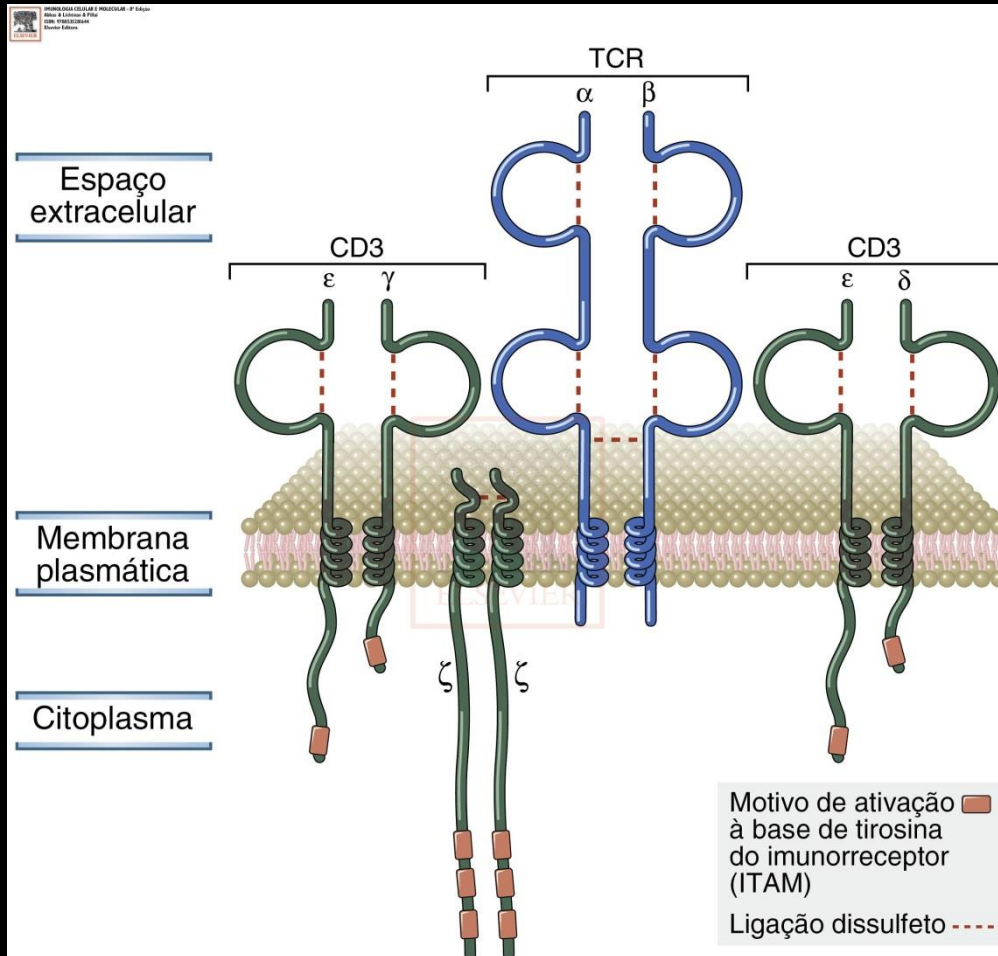
DEPENDENTE DAS MOLÉCULAS
PRESENTES NAS SINAPSES

Supressão
X
Ativação



COMPLEXO TCR

✓ TCR não transduz sinal → Necessário moléculas adaptadoras → CD3 e cadeia ζ (Não polimórficas)



Reconhecimento de Ag

↓
Transdução de sinal

↓
Fosforilação das tirosinas
dos ITAMs por
proteínas quinases

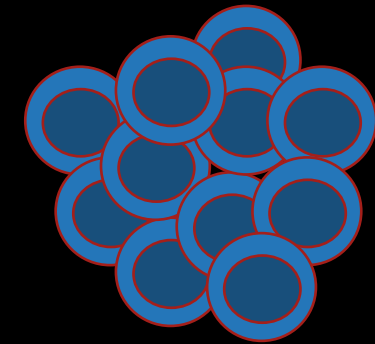


Ativação

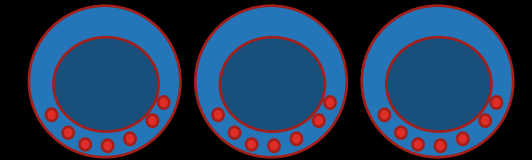
FATORES DE TRANSCRIÇÃO

GENES
PRÓ-INFLAMATÓRIOS

IL-2 / IFN- γ / TNF- α



Expansão



Ativação

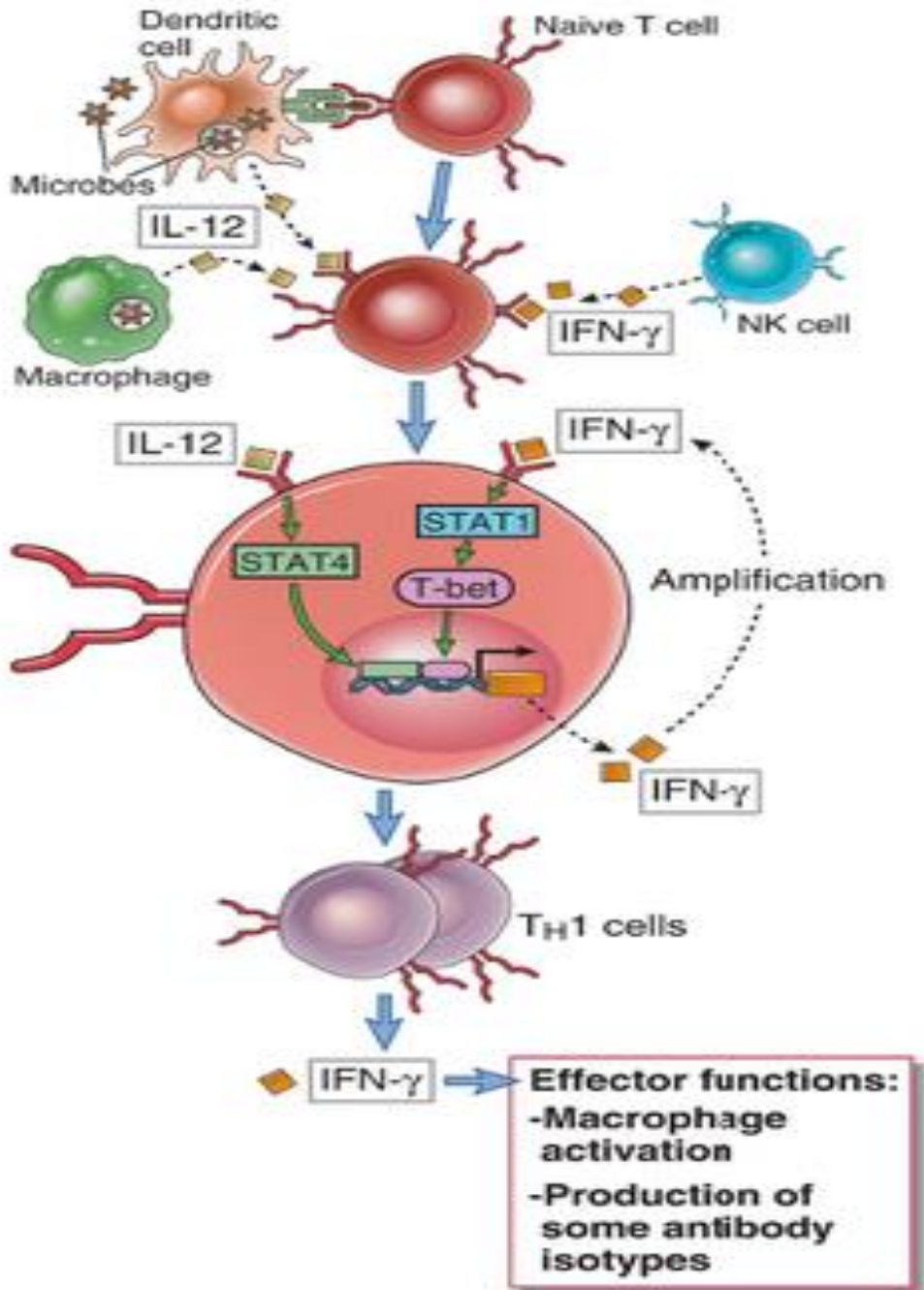
Citocinas

Th1 – IFN- γ , TNF- α

Th2 – IL-4,5,13

Th17 – IL-17, 22

✓ ITAM = Immunereceptor TYROSINE Activator Motifs → YXXL



Resposta Anti-tumoral

Ativação Linfócitos
CD8 Citotóxicos

Ativação Células NK

Macrófagos Inflamatórios
M1

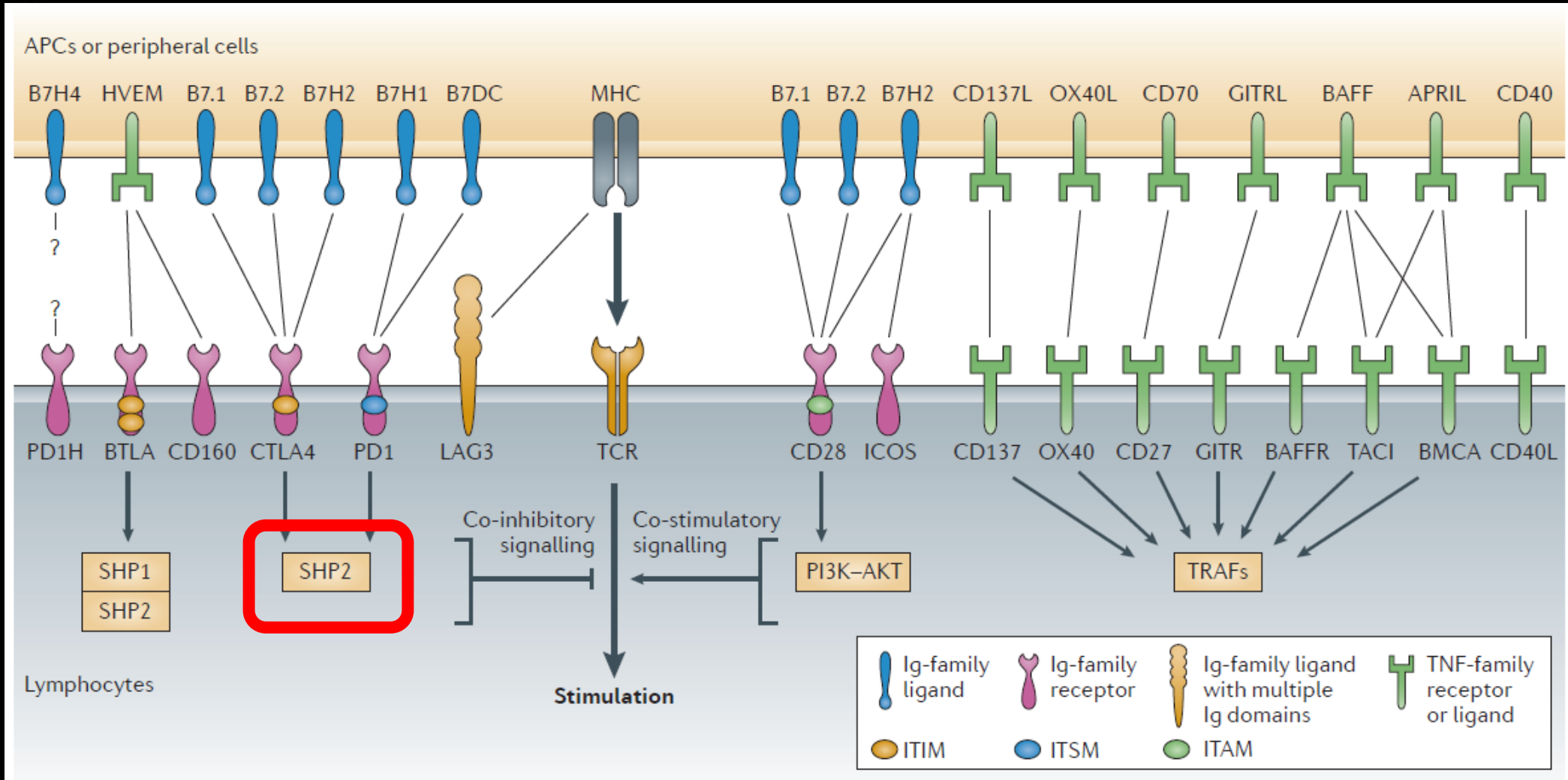
Citocinas Inflamatórias

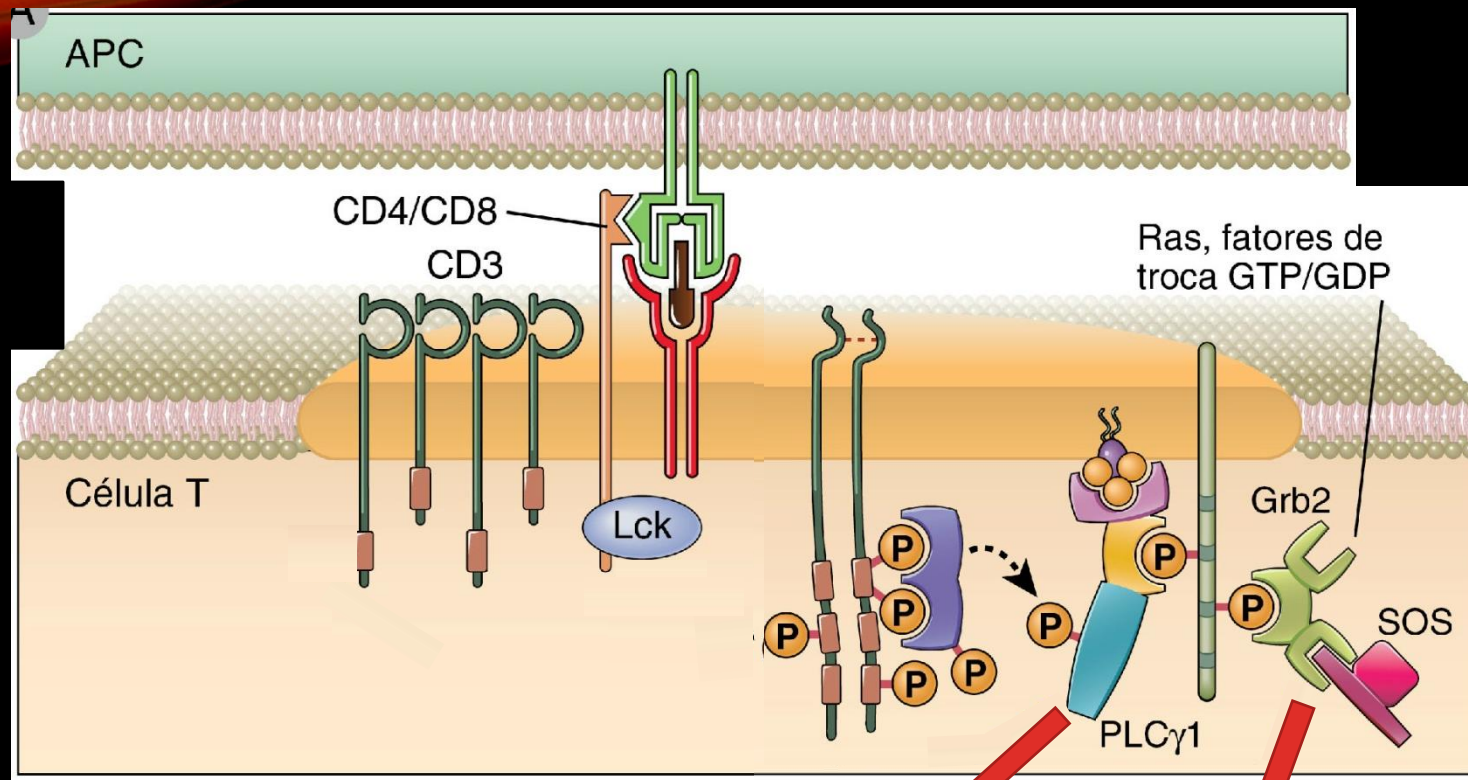
IL-1, IL-12, IL-8, IL-18

IL-12, TNF- α , IFN- γ

SINAPSE IMUNOLÓGICA É RICA EM MOLÉCULAS DE SUPERFÍCIE

MOLÉCULAS ATIVATÓRIAS (ITAMS) E INIBITÓRIAS (ITIMS E ITSM)





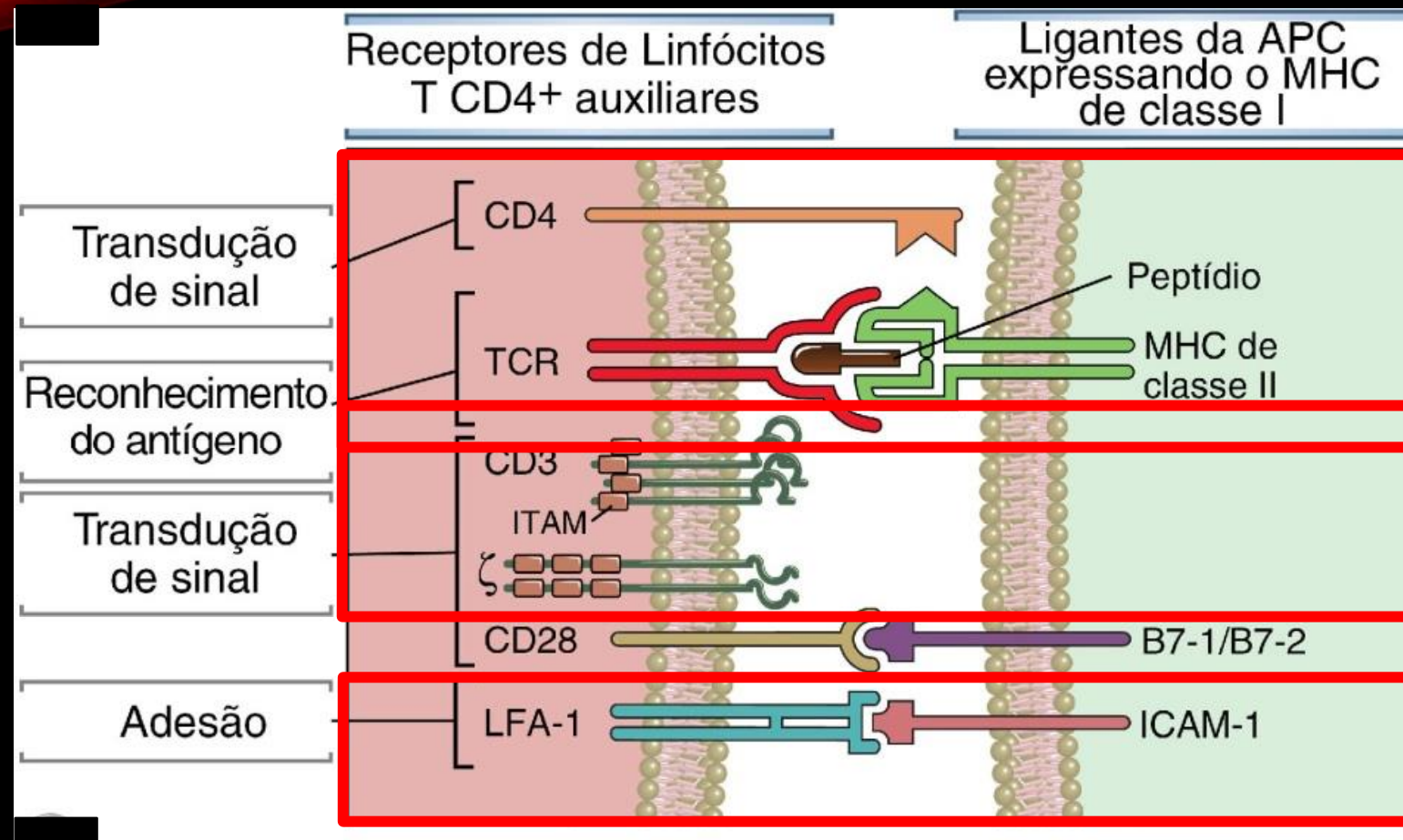
Fosforilação e ativação de PLC γ 1

Ativação de Ras, vias de MAPK

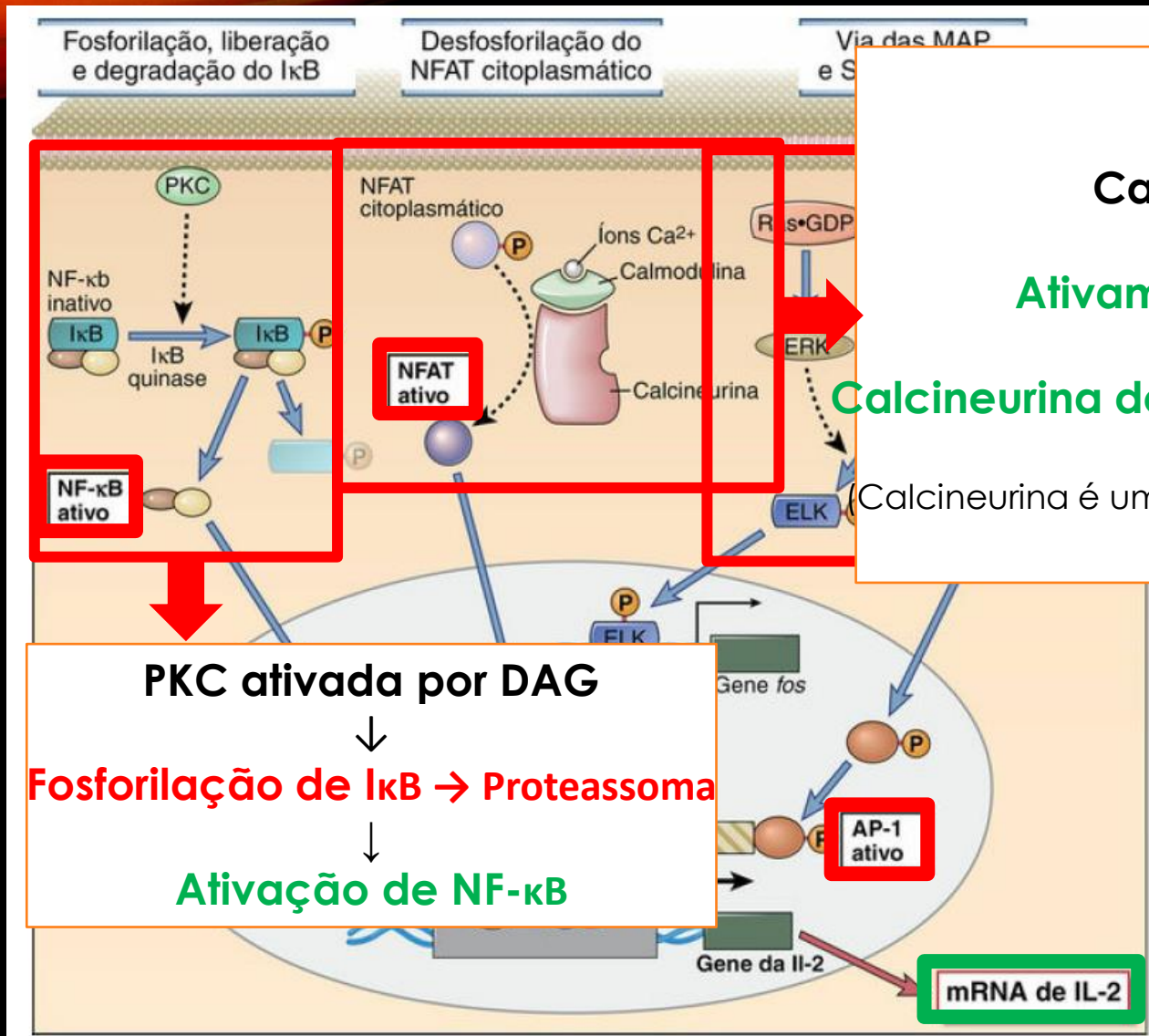
Ativação de fatores de transcrição (Ex: NFAT e

Síntese e ativação de fatores de transcrição (Ex:

✓ **Moléculas de adesão promovem o contato inicial entre linfócito T e APC**



- ✓ **Em seguida, as moléculas de TCR se aproximam e ocorre o reconhecimento do complexo peptídeo-MHC**
- ✓ **Após o reconhecimento, é iniciada a cascata de ativação do linfócito T**



Cálcio
+
Calmodulina
↓
Ativam calcineurina
↓
Calcineurina desfosforila e ativa NFAT
(Calcineurina é uma fosfatase que ativa NFAT)

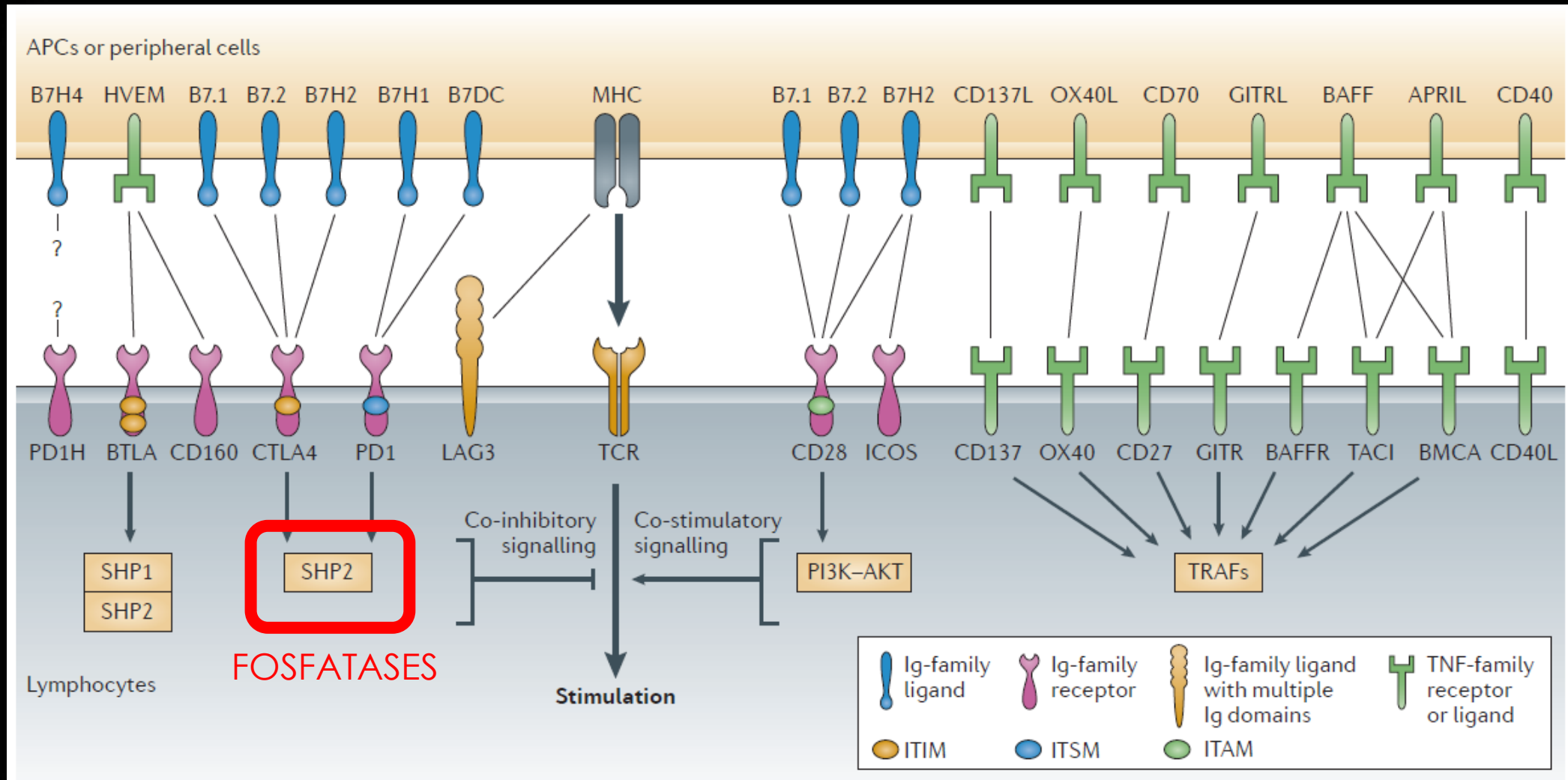
PKC ativada por DAG
↓
Fosforilação de IκB → Proteassoma
↓
Ativação de NF-κB

E é só isso...



SINAPSE IMUNOLÓGICA É RICA EM MOLÉCULAS DE SUPERFÍCIE

MOLÉCULAS ATIVATÓRIAS (ITAMS) E INIBITÓRIAS (ITIMS E ITSM)



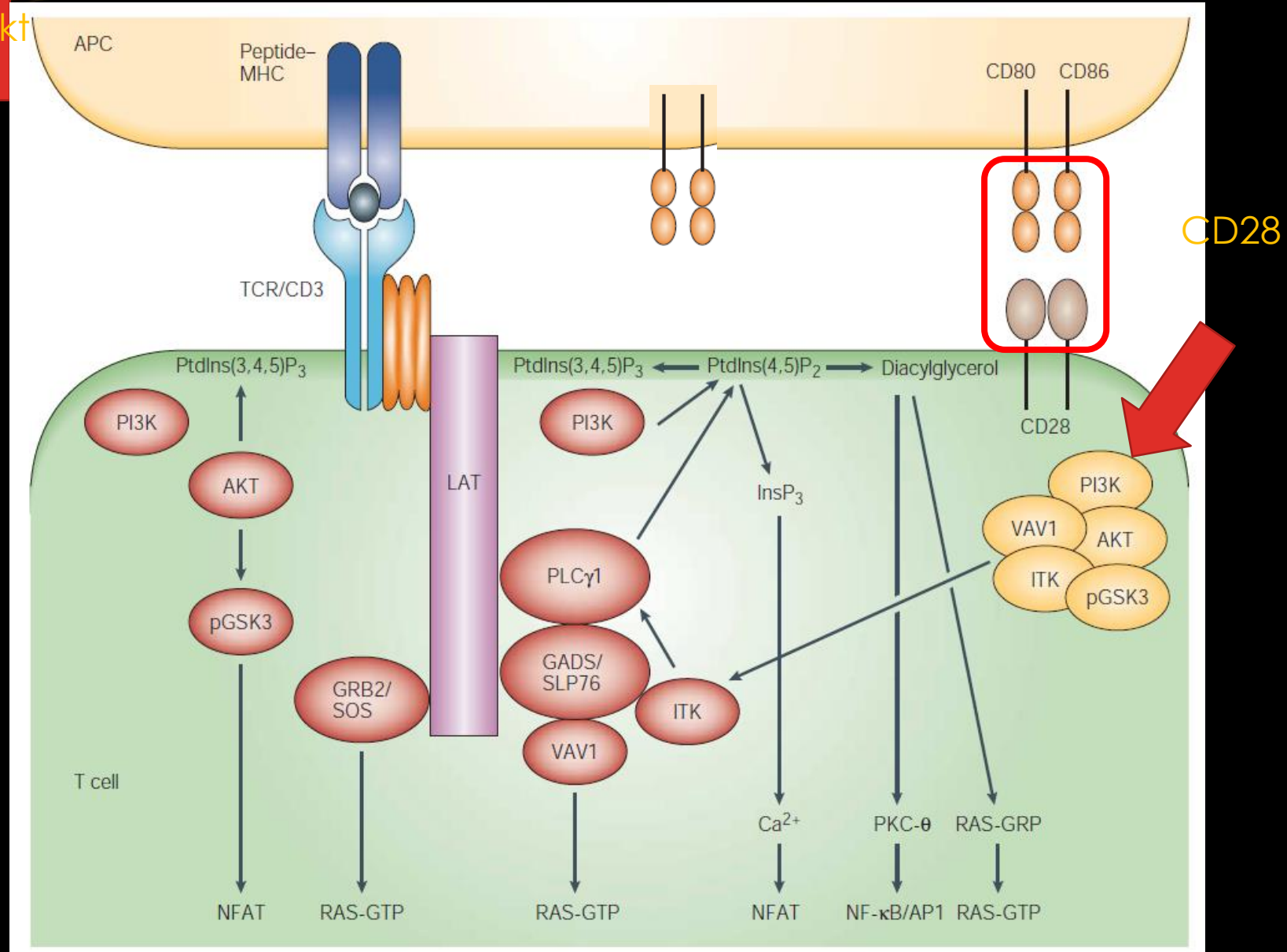
Costimulação – CD28 Ativa PI3K - Akt

PI3 Kinase

Viabilidade Celular

Ativação

Síntese Citocinas

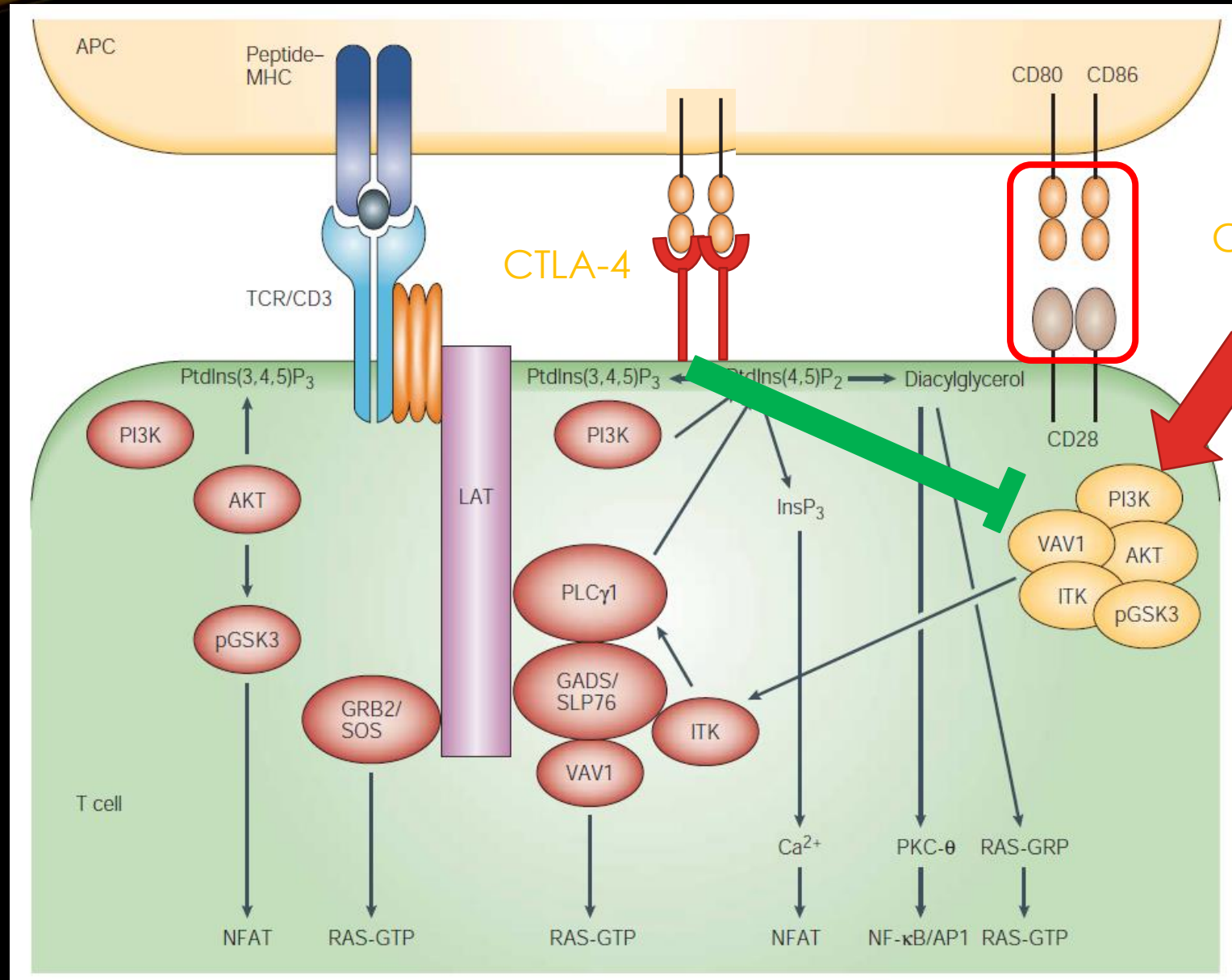


PI3 Kinase

Viabilidade Celular

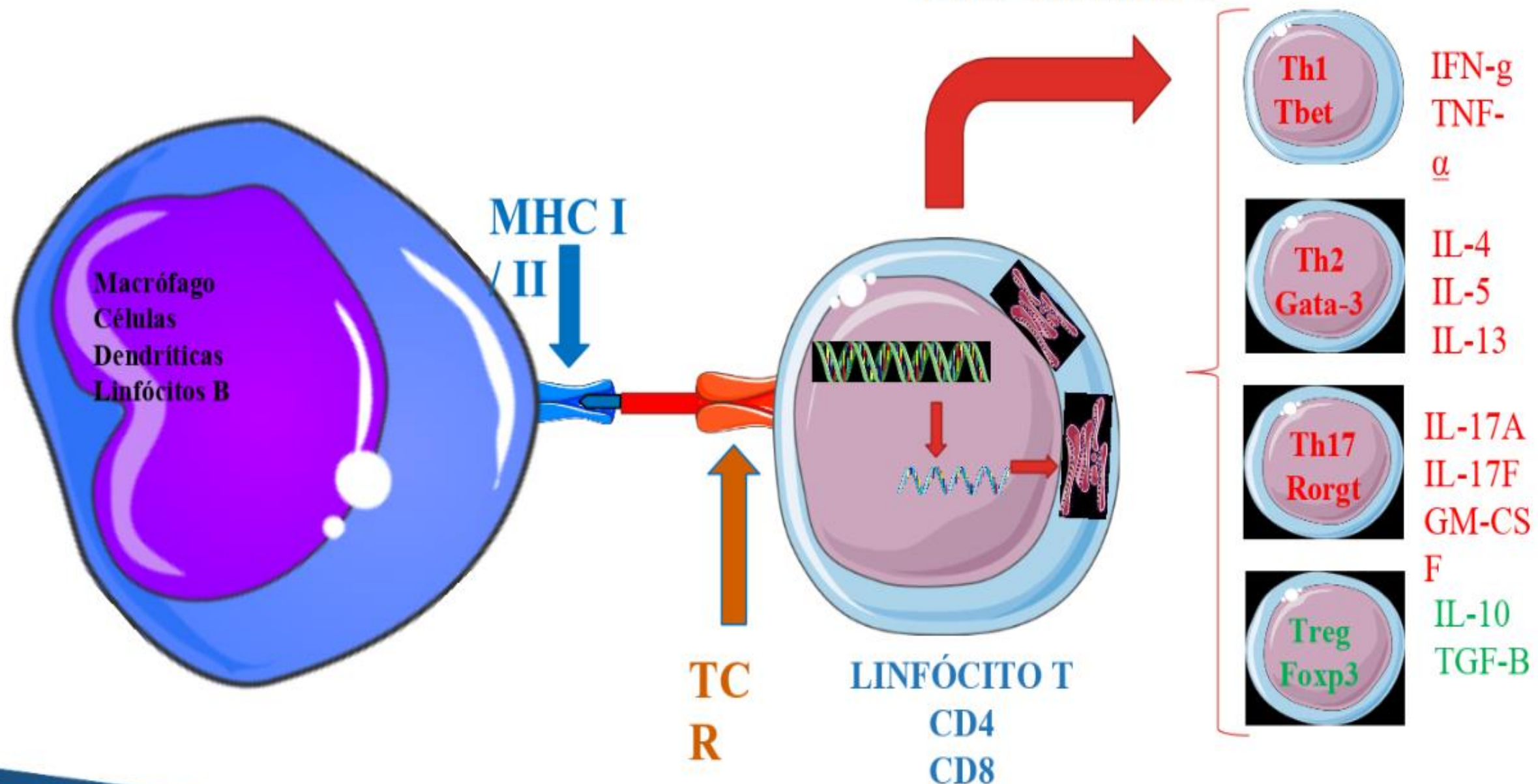
Ativação

Síntese Citocinas



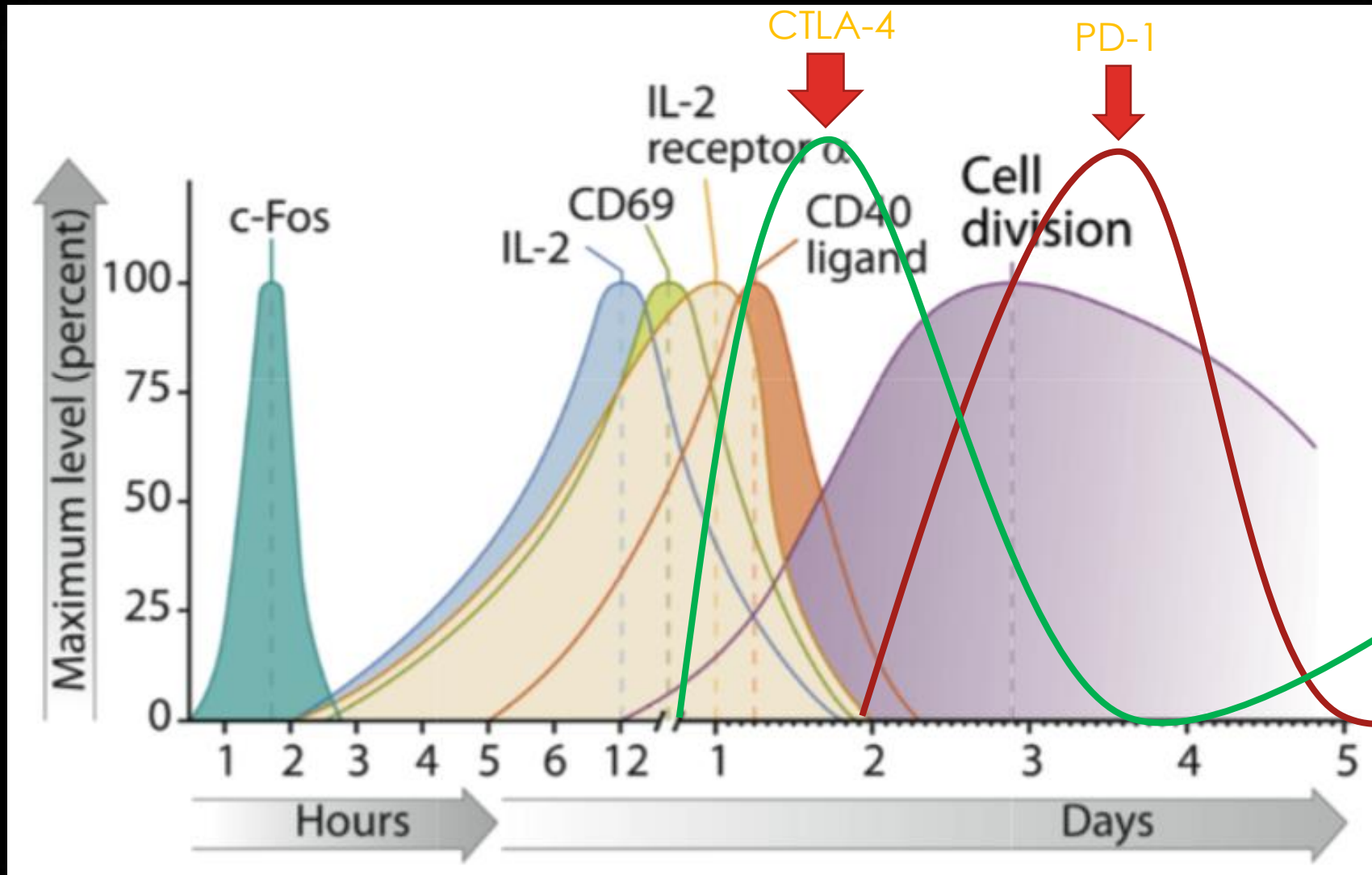
CD28

ATIVACÃO IMUNIDADE ADAPTATIVA LINFÓCITOS T



EXPRESSÃO DE MOLÉCULAS DE MEMBRANA, AO MESMO QUE TEMPO FORNECE
INFORMAÇÕES SOBRE O STATUS DE ATIVAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE,
FAZ COM QUE A RESPOSTA IMUNE SEJA MODULADA

POR ISSO - IMUNO CHECKPOINTS



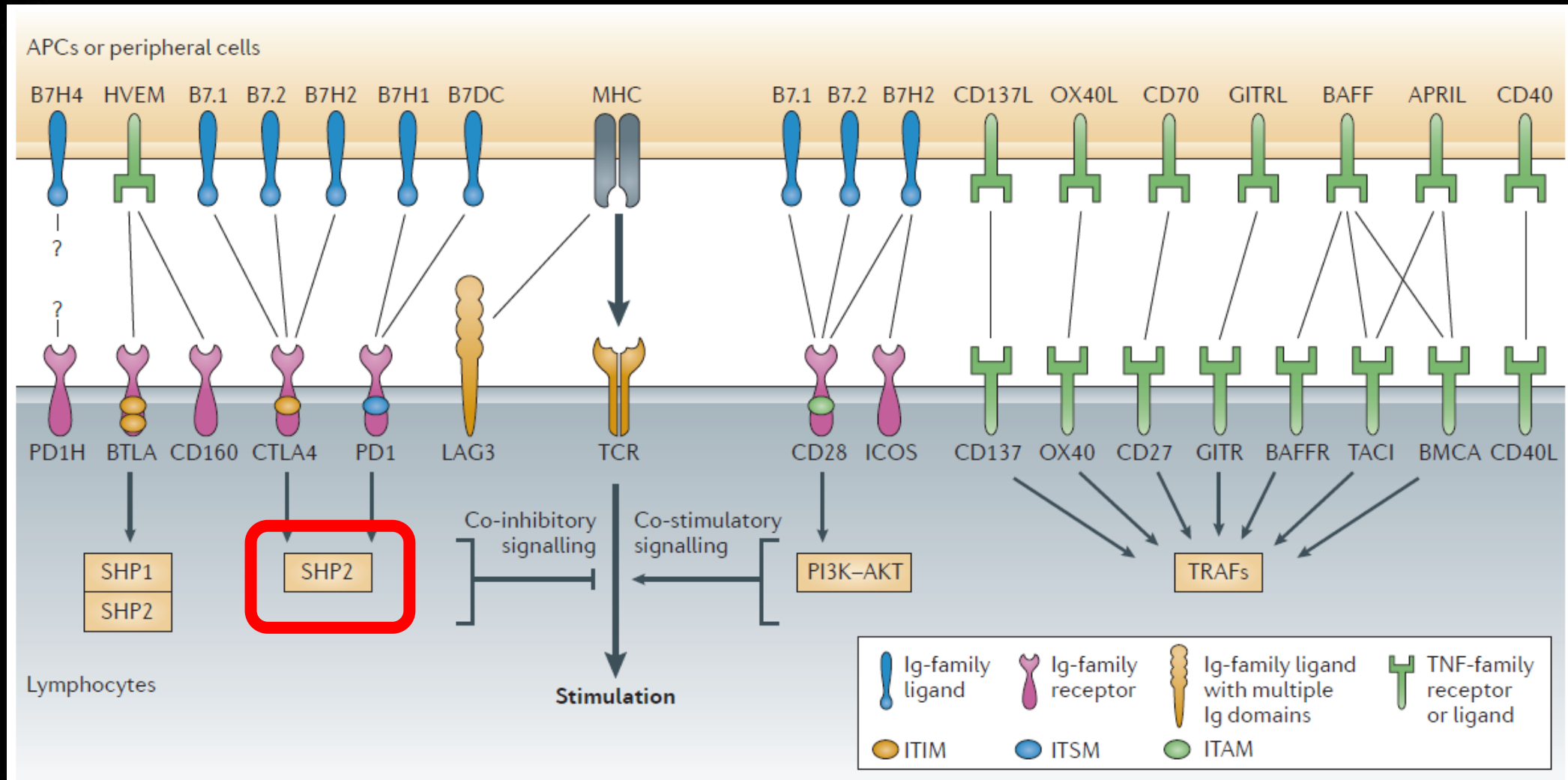
Imuno Checkpoints



Proteínas Superfície

SINAPSE IMUNOLÓGICA É RICA EM MOLÉCULAS DE SUPERFÍCIE

MOLÉCULAS ATIVATÓRIAS (ITAMS) E INIBITÓRIAS (ITIMS E ITSM)



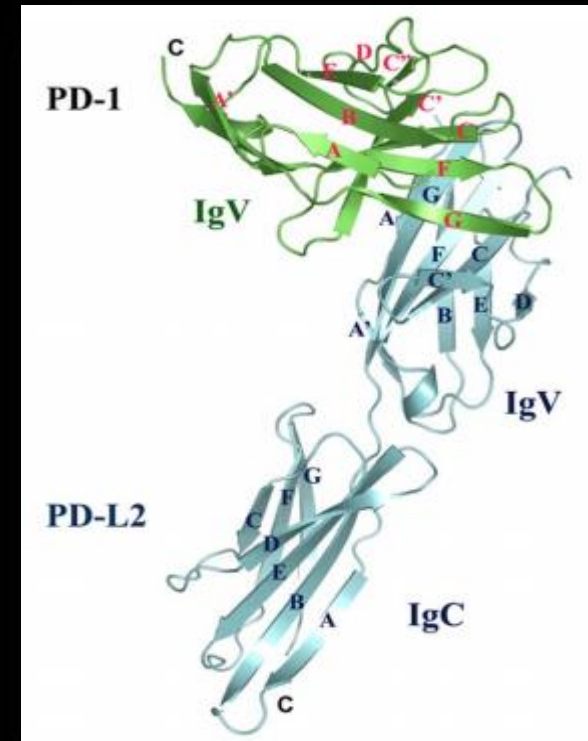
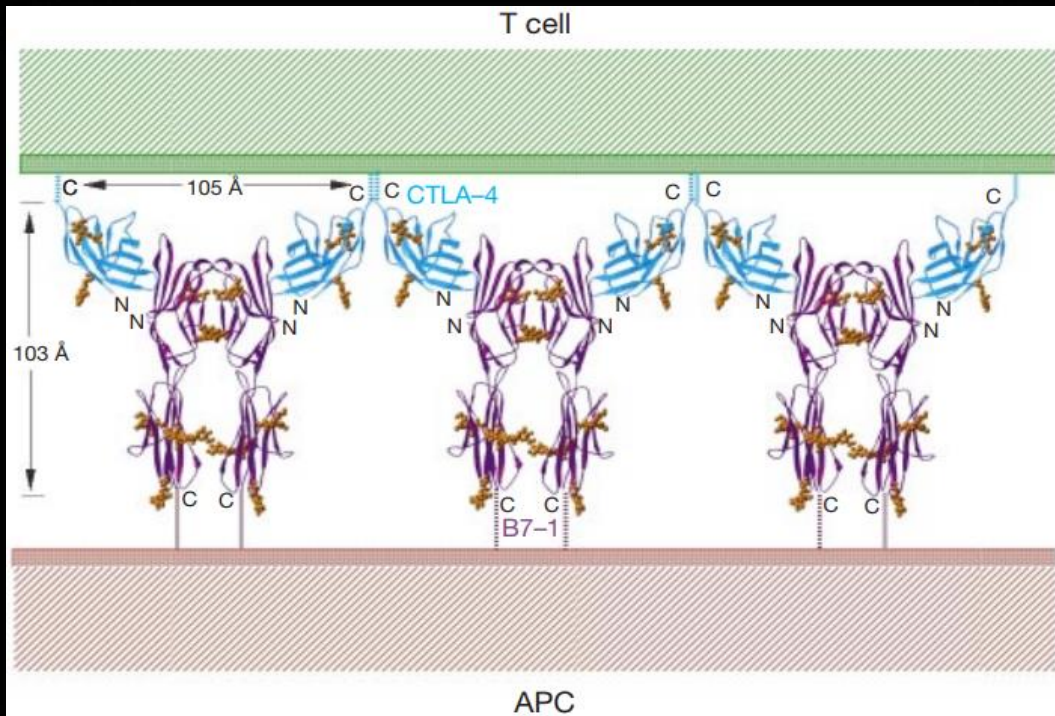
CTLA-4 E PD-1

Crystal structure of the B7-1/CTLA-4 complex that inhibits human immune responses

Carin C. Stamper^{*}, Yan Zhang^{*†}, James F. Tobin^{*}, David V. Erbe^{*}, Shinji Ikemizu[‡], Simon J. Davis[§], Mark L. Stahl^{*}, Jasbir Sehra^{*}, William S. Somers^{*} & Lidia Mosyak^{*}

Crystal structure of the complex between programmed death-1 (PD-1) and its ligand PD-L2

Eszter Lázár-Molnár^{*†}, Qingrong Yan^{†‡}, Erhu Cao^{†‡}, Udipi Ramagopal[§], Stanley G. Nathenson^{**†¶}, and Steven C. Almo^{§¶¶}



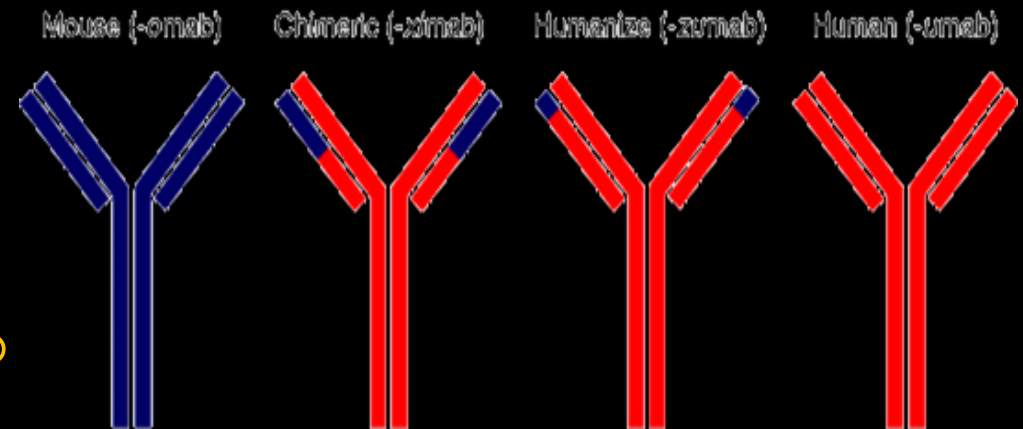
Nomenclatura dos anticorpos monoclonais utilizados nas terapias

SUFIJO

- -omab
- -amab
- -emab
- -imab
- -ximab
- -zumab
- -umab

ORIGEM

- Murino
- Rat
- Hamster
- Primata
- Chimera
- Humanizado
- human



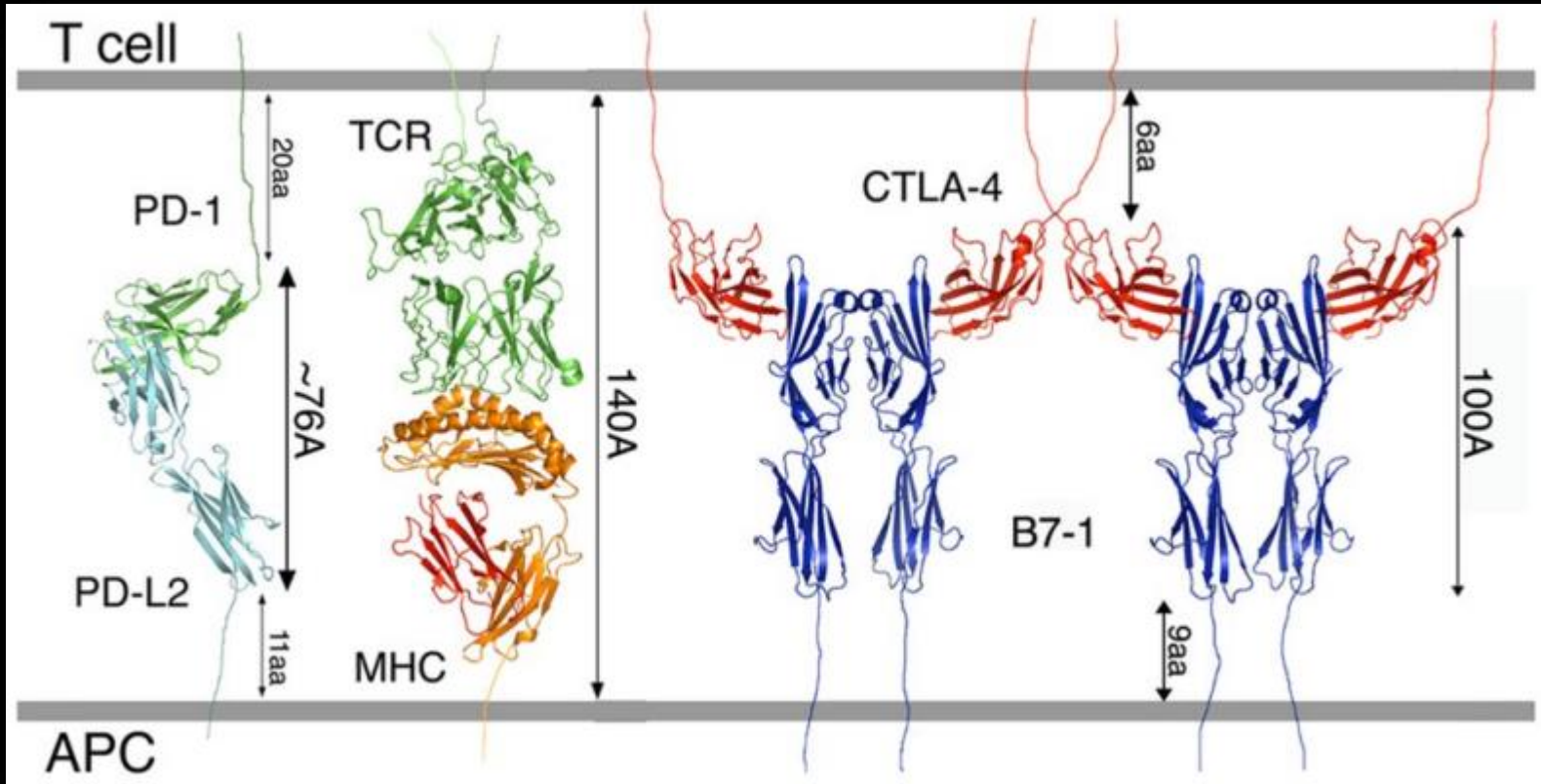
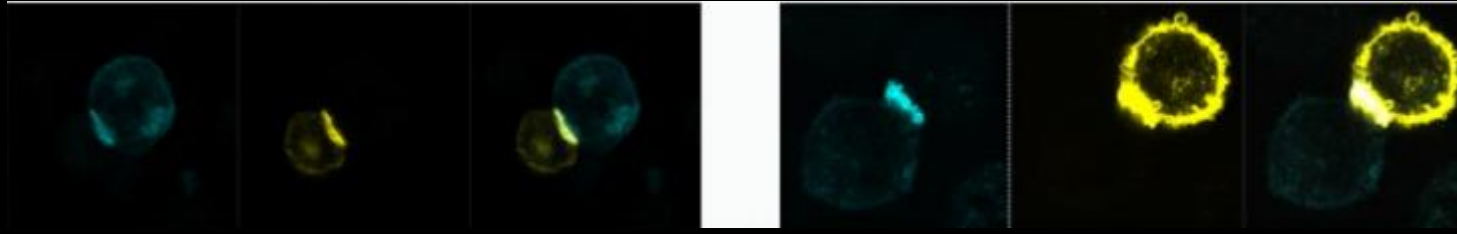
CTLA-4

E

PD-1

PD-1 : PD-L1

PD-1 : PD-L2

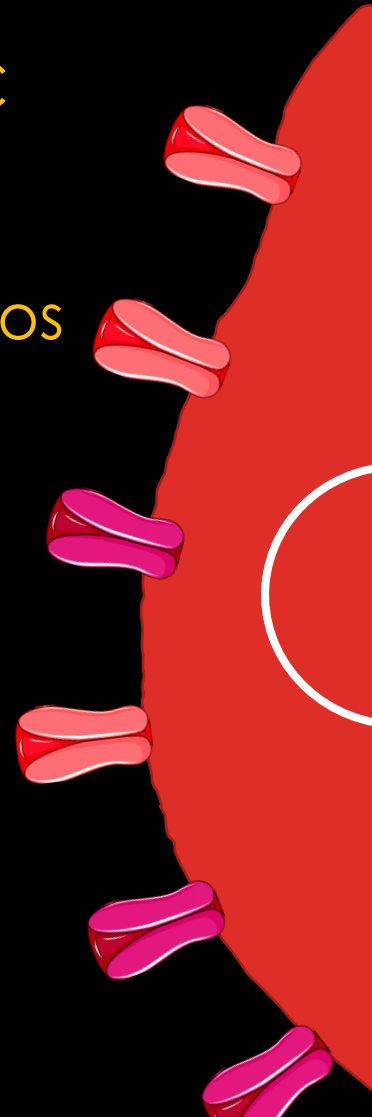


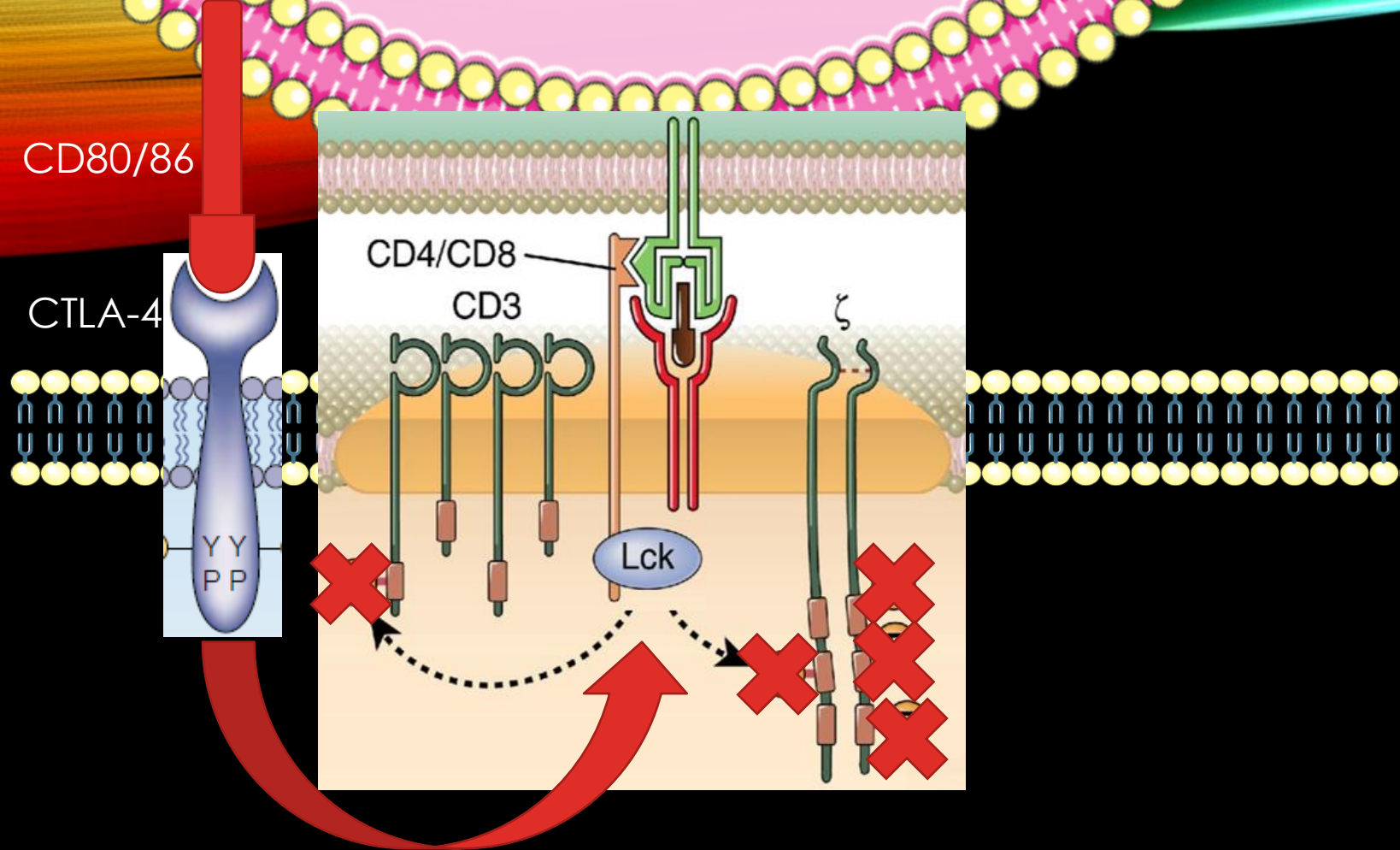
CÉLULAS TUMORAIS SÃO COMO DR. JEKYLL AND MR. HIDE

ANTÍGENOS NORMAIS + ANTÍGENOS TUMORAIS (NEO-EPÍTOPOS)

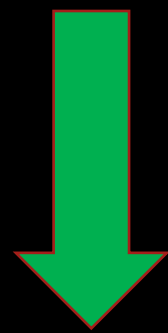


MHC
+
Ags
próprios

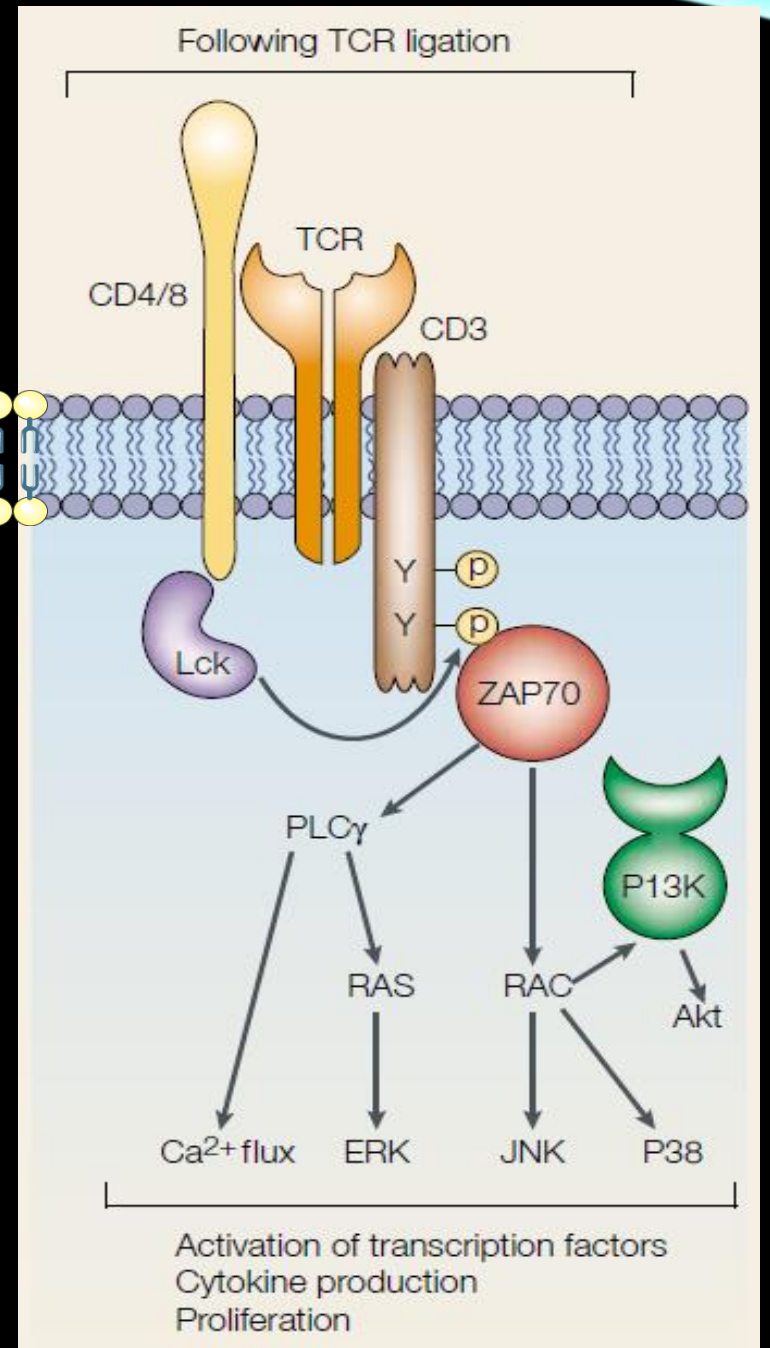




Fosfatases SHP1/2

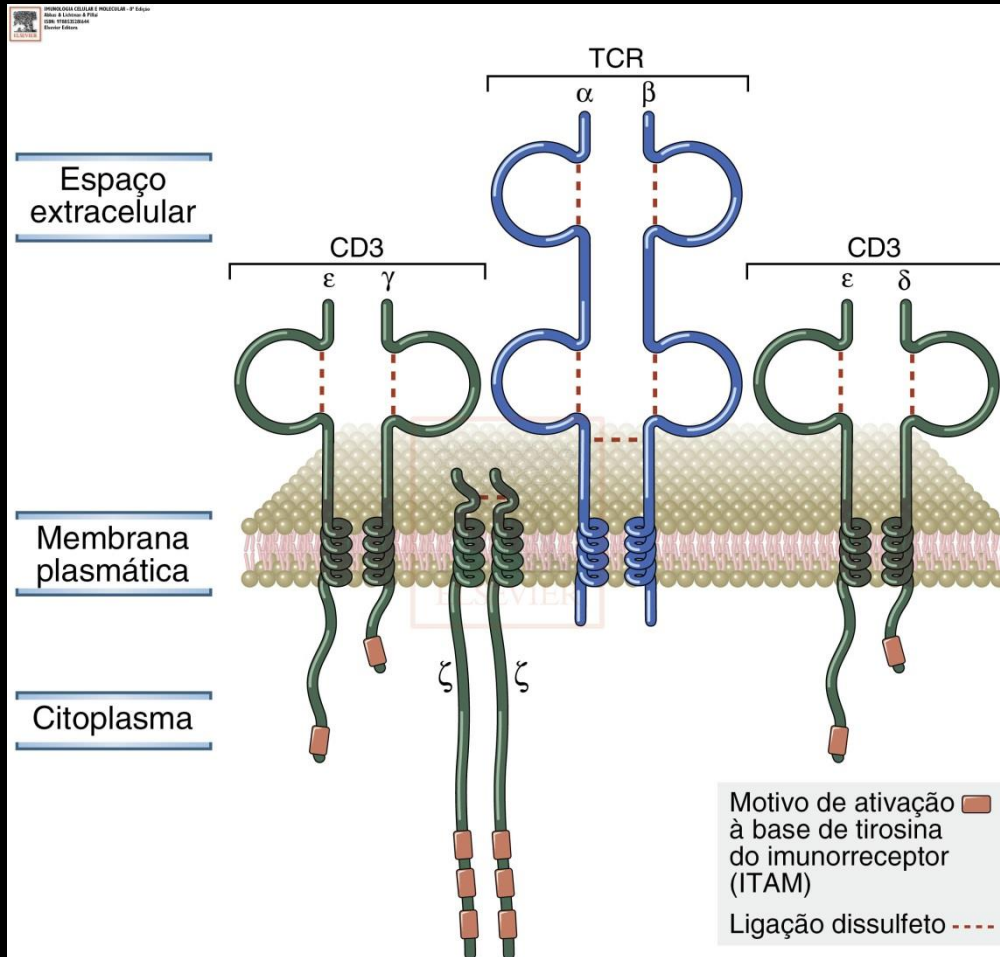


Redução da
Interação Celular
Proliferação
Secreção Citocinas



CTLA-4 e PD-1

BLOQUEIO DAS SINALIZAÇÃO INTRACELULAR – BLOQUEIO DA ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS T E SUAS FUNÇÕES



Reconhecimento de Ag

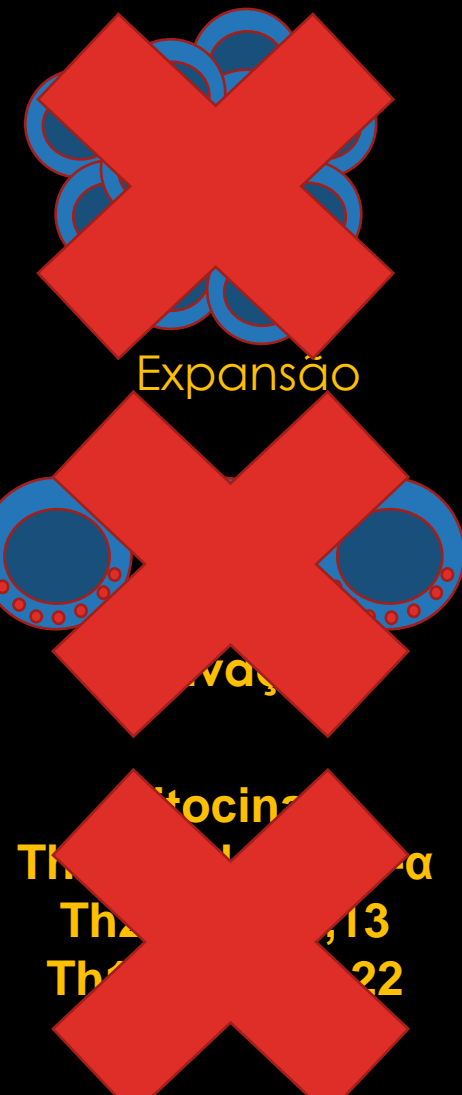
↓
Transdução de sinal

↓
Fosforilação das tirosinas dos ITAMs por proteínas quinases

↓
Ativação

↓
FATORES DE TRANSCRIÇÃO

↓
GENES PRÓ-INFLAMATÓRIOS



✓ ITAM = Immunoreceptor TYROSINE Activator Motifs → $IL-2$ / $IFN-\gamma$ / $TNF-\alpha$

Bloqueio

das Moléculas de

Imunocheckpoints

Permite

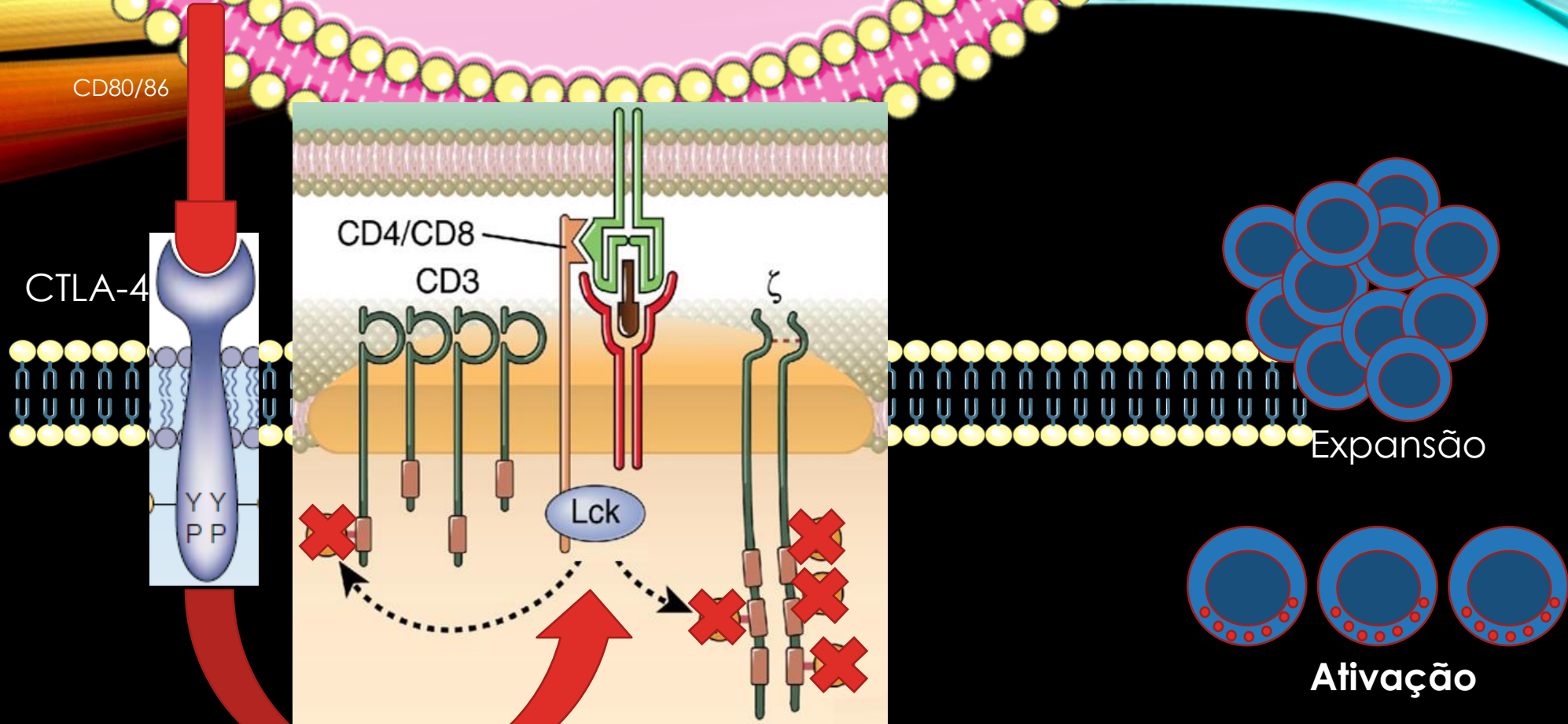
a

Ativação

Dos

Linfócitos

Anti-tumorais



Fosfatases SHP1/2

Aumento da
Interação Celular
Proliferação
Secreção Citocinas

Redução da
Interação Celular
Proliferação
Secreção Citocinas

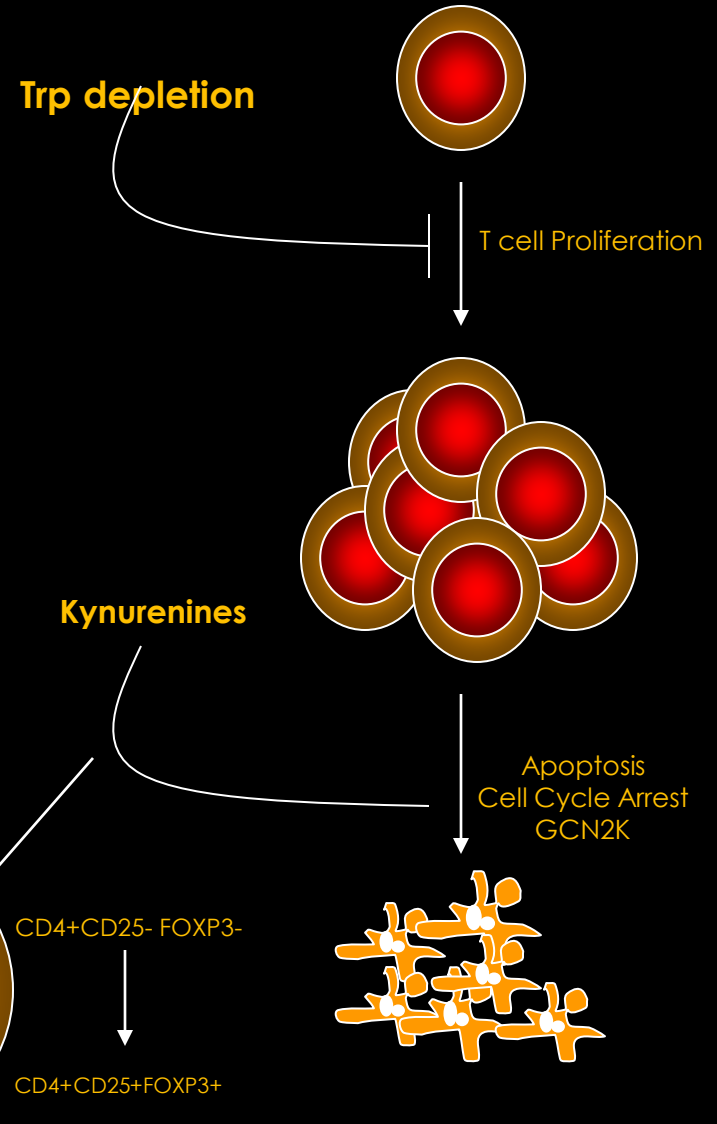
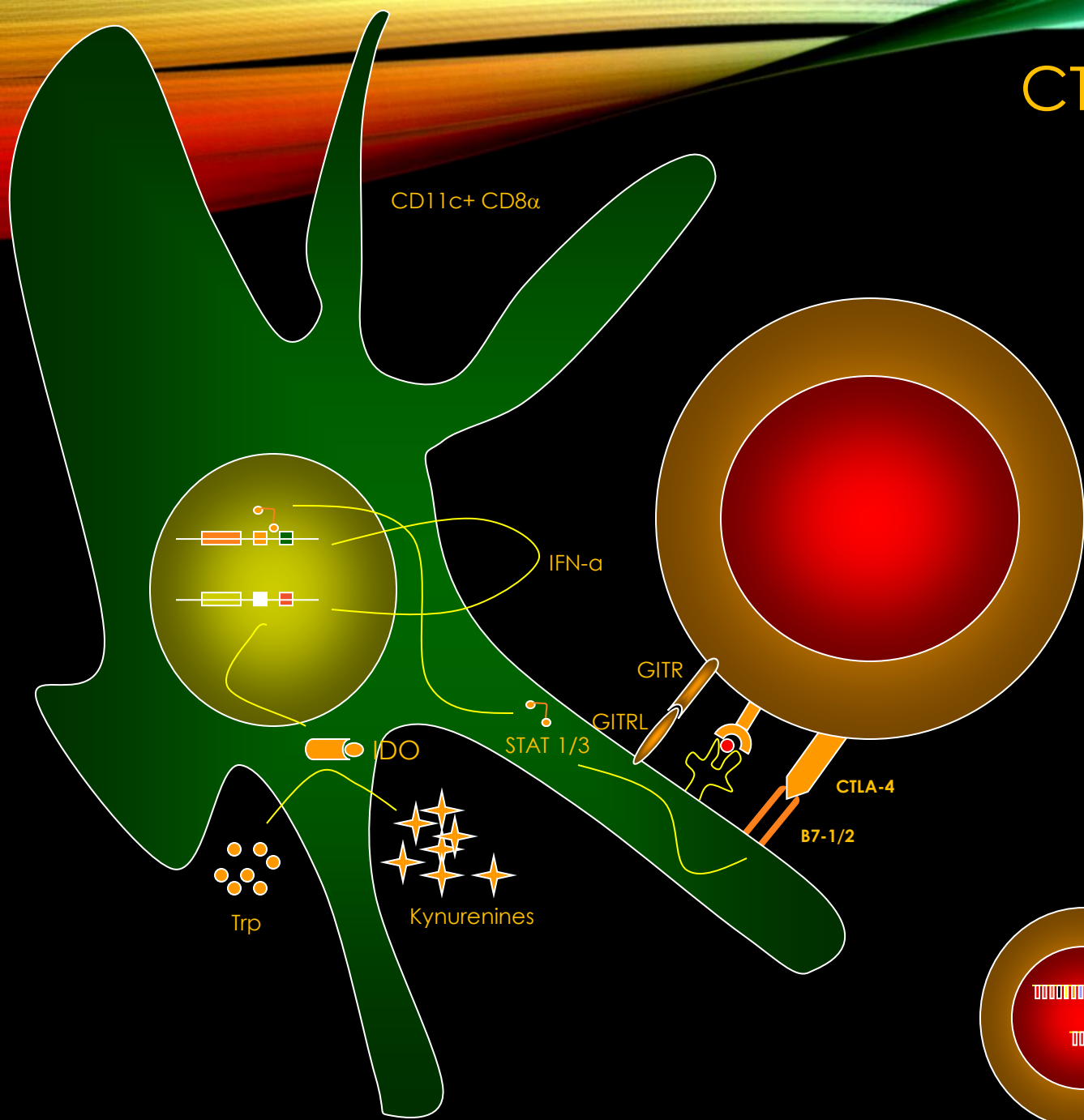
Citocinas

Th1 – IFN- γ , TNF- α

Th2 – IL-4,5,13

Th17 – IL-17, 22

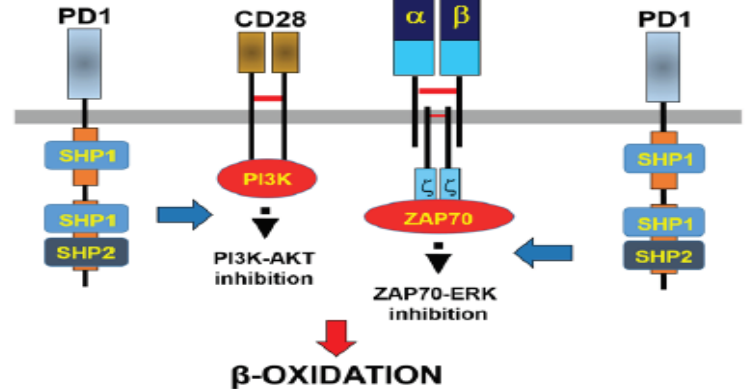
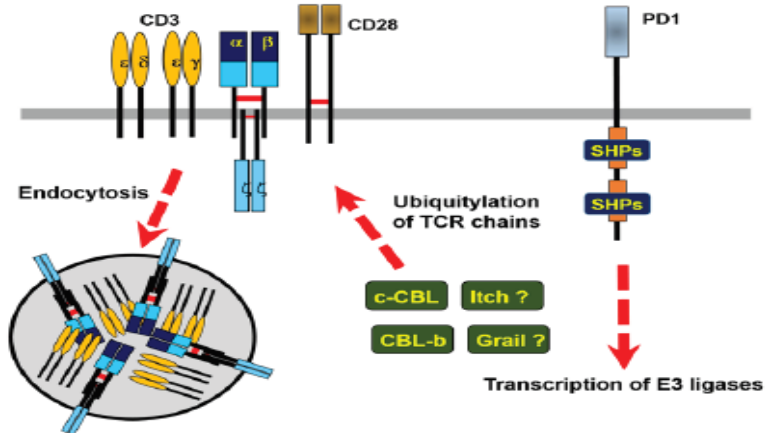
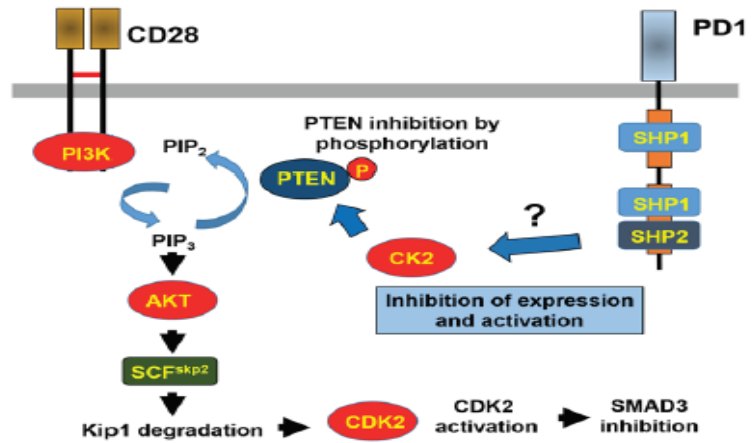
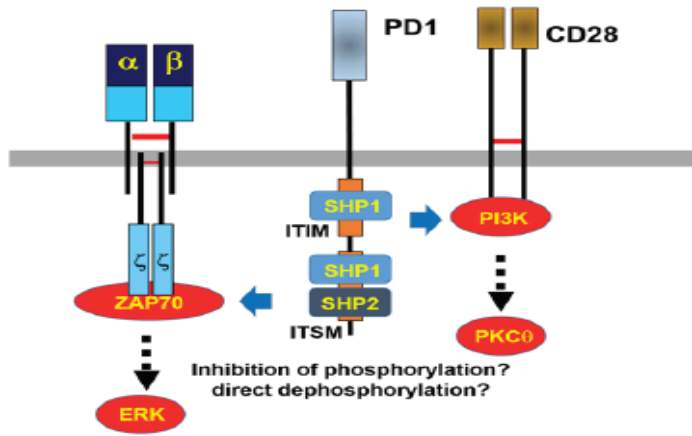
CTLA-4 E ATIVAÇÃO DAIDO



Fenótipo dos Linfócitos T Reguladores – CTLA-4



SINALIZAÇÃO INTRACELULAR DE PD-1/PD-L1/2

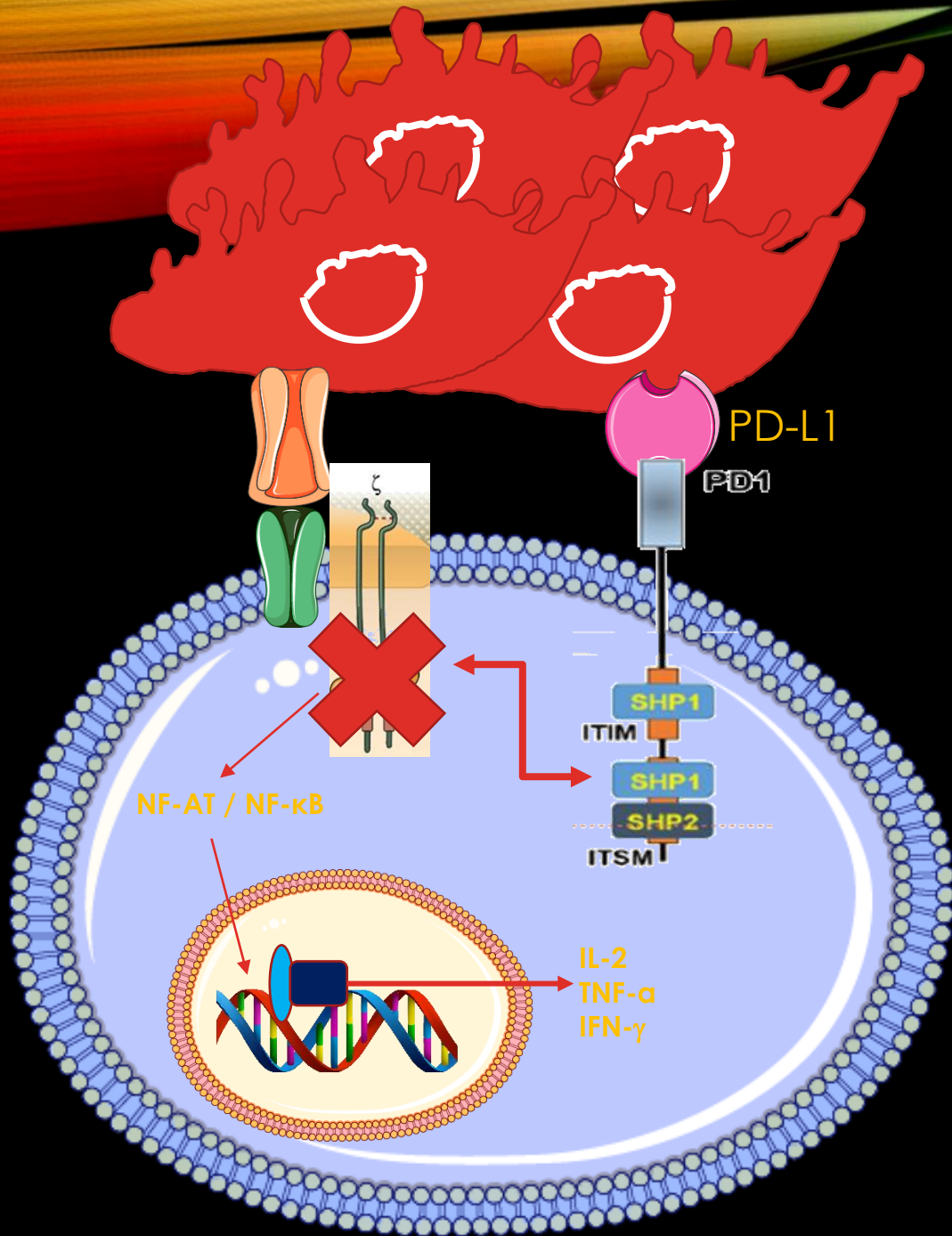


Ações Diretas
E
Indiretas
No
Bloqueio
Da
Ativação do TCR

SINALIZAÇÃO DE PD-1 INIBIÇÃO INTRACELULAR

SHP1/2 – FOSFATASES

IMPEDEM A ATIVAÇÃO
DO
TCR



SINALIZAÇÃO DE PD-1

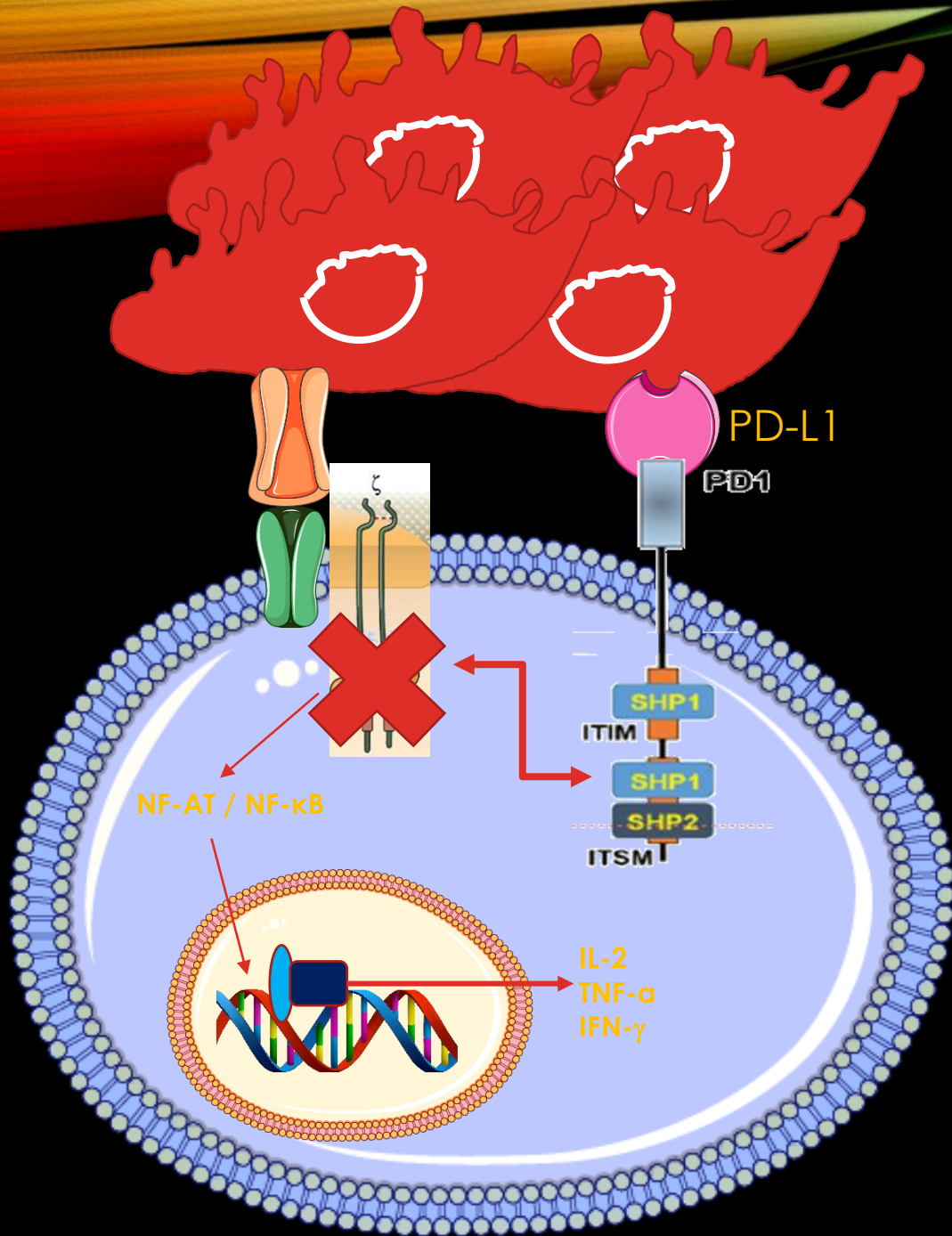
INIBIÇÃO INTRACELULAR

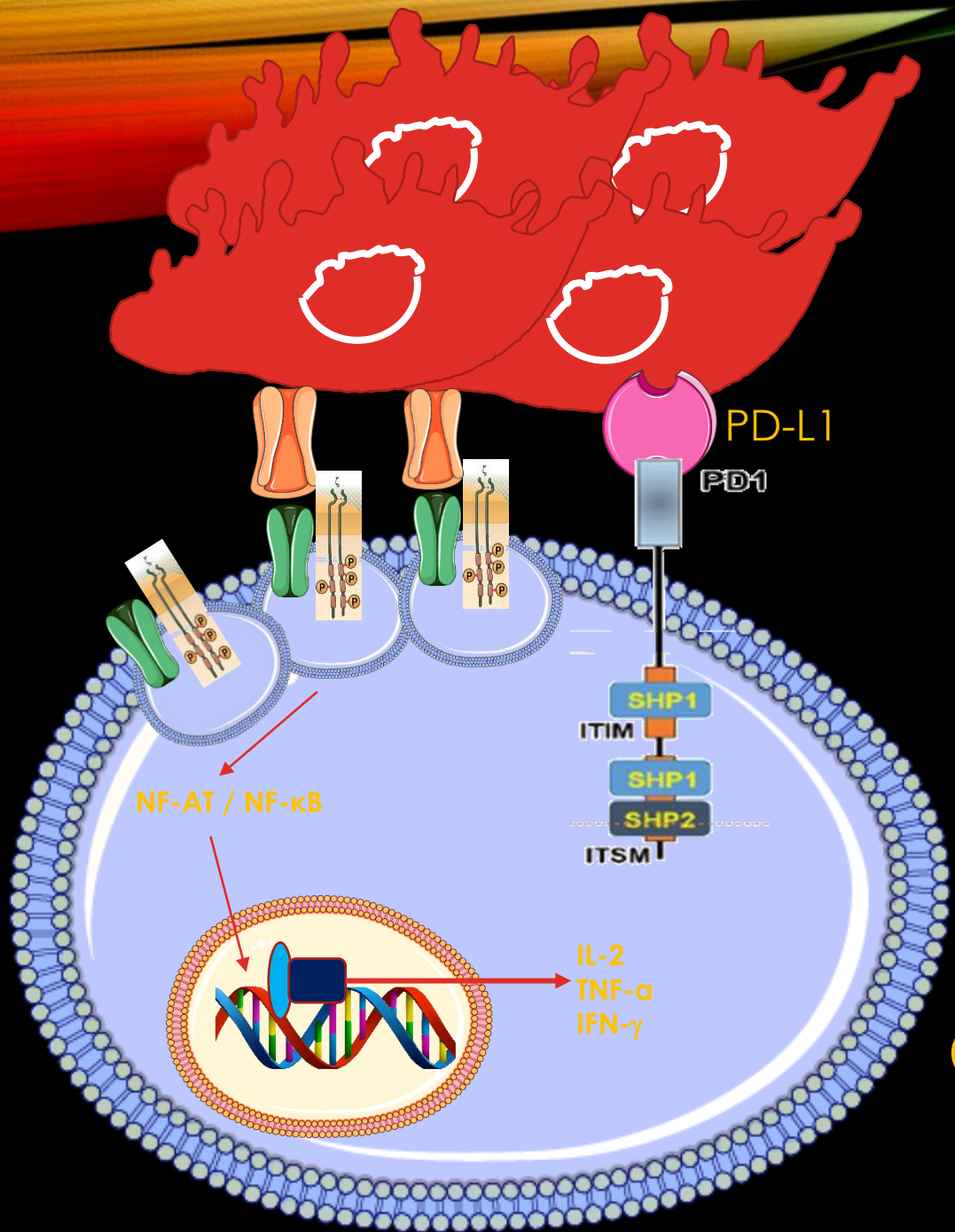
SHP1/2 – FOSFATASES

IMPEDEM A ATIVAÇÃO DO

TCR

CD4
CD8



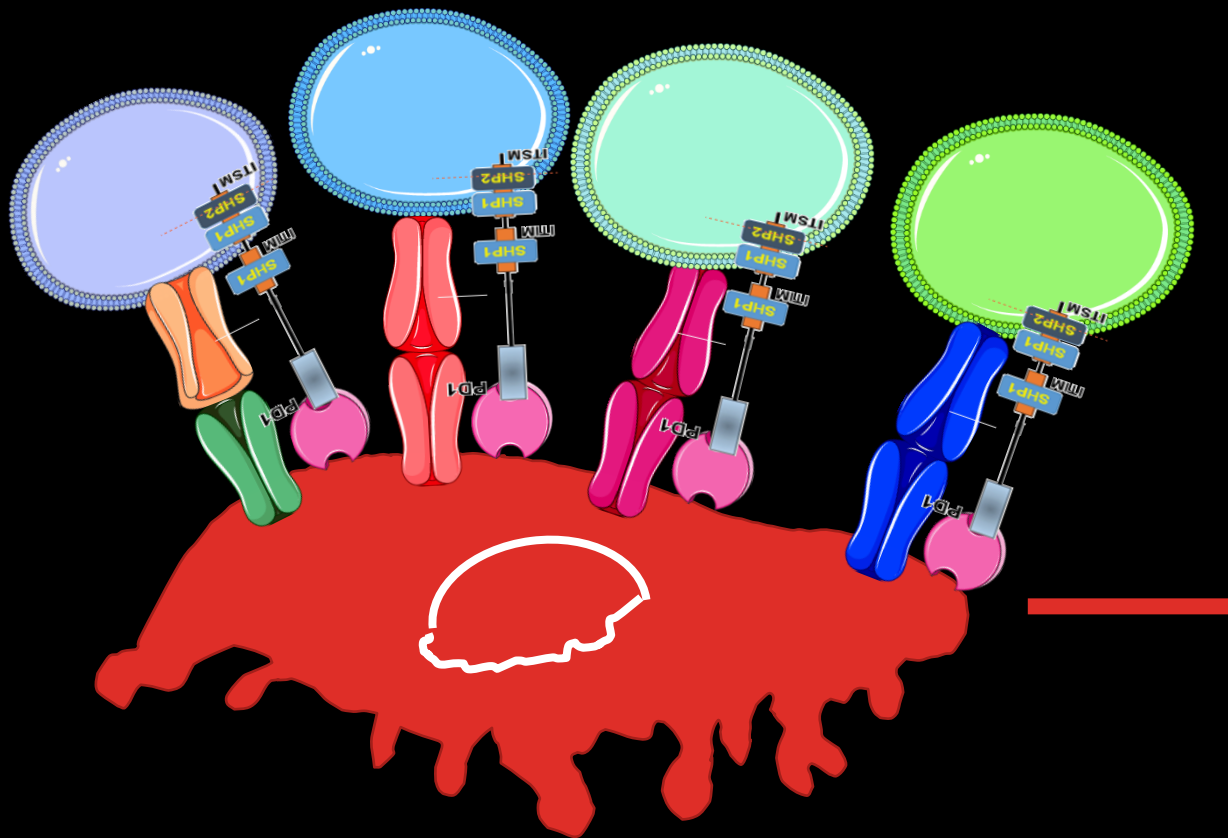


SINALIZAÇÃO DE PD-1
INTERNALIZAÇÃO DO
TCR + CD3

CD4
CD8

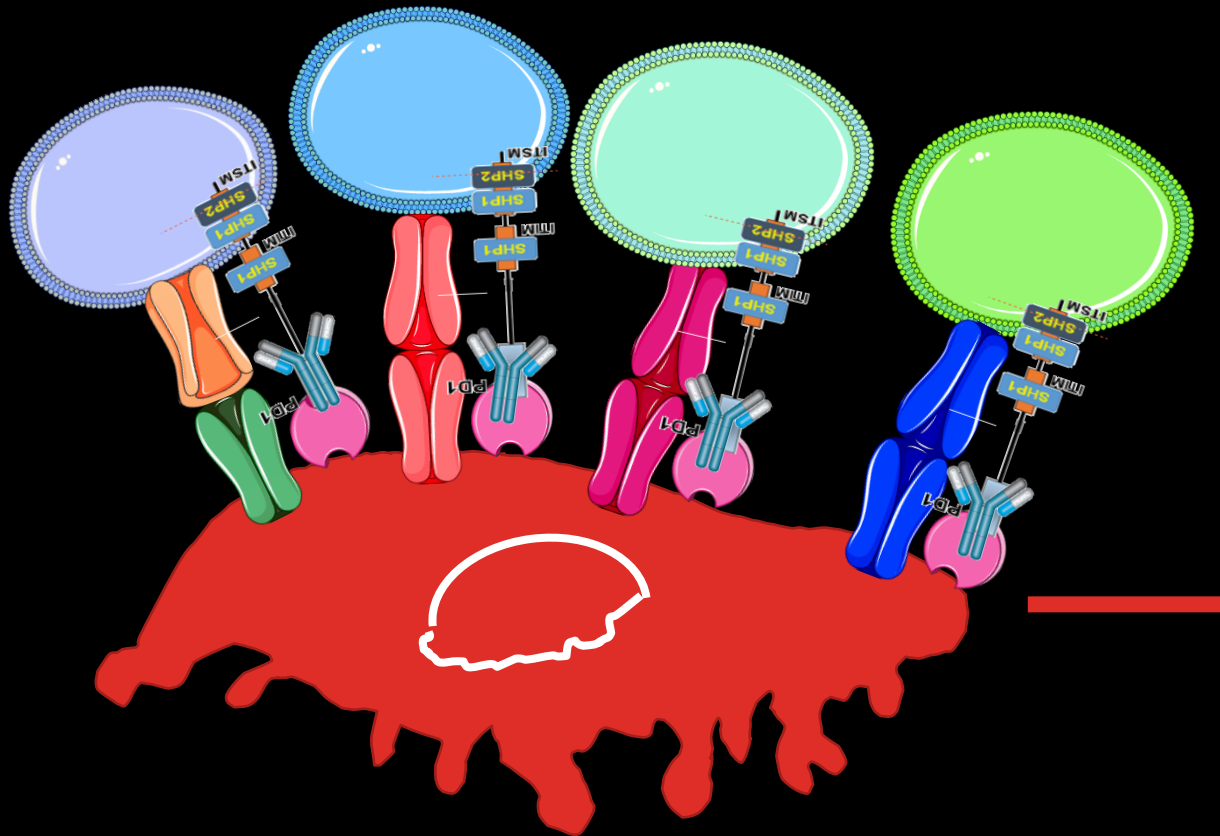
+ CARGA MUTACIONAL + ANTÍGENOS + PD-1 = + LINFÓCITOS

PORÉM...INTERAÇÃO PD-1/PD-L1 = DESATIVAÇÃO



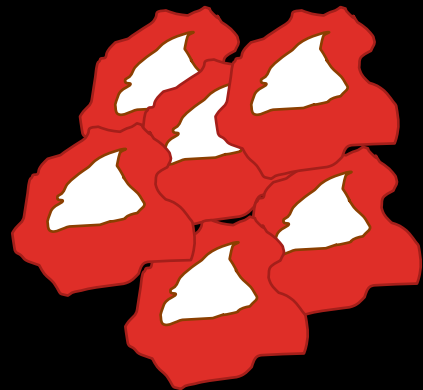
+ CARGA MUTACIONAL + ANTÍGENOS – PD-1 = + LINFÓCITOS

BLOQUEIO DA INTERAÇÃO PD-1/PD-L1 = ATIVAÇÃO



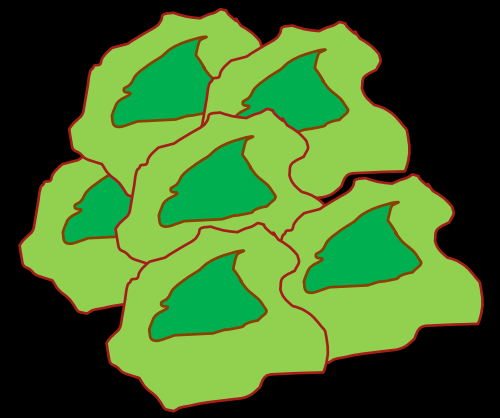
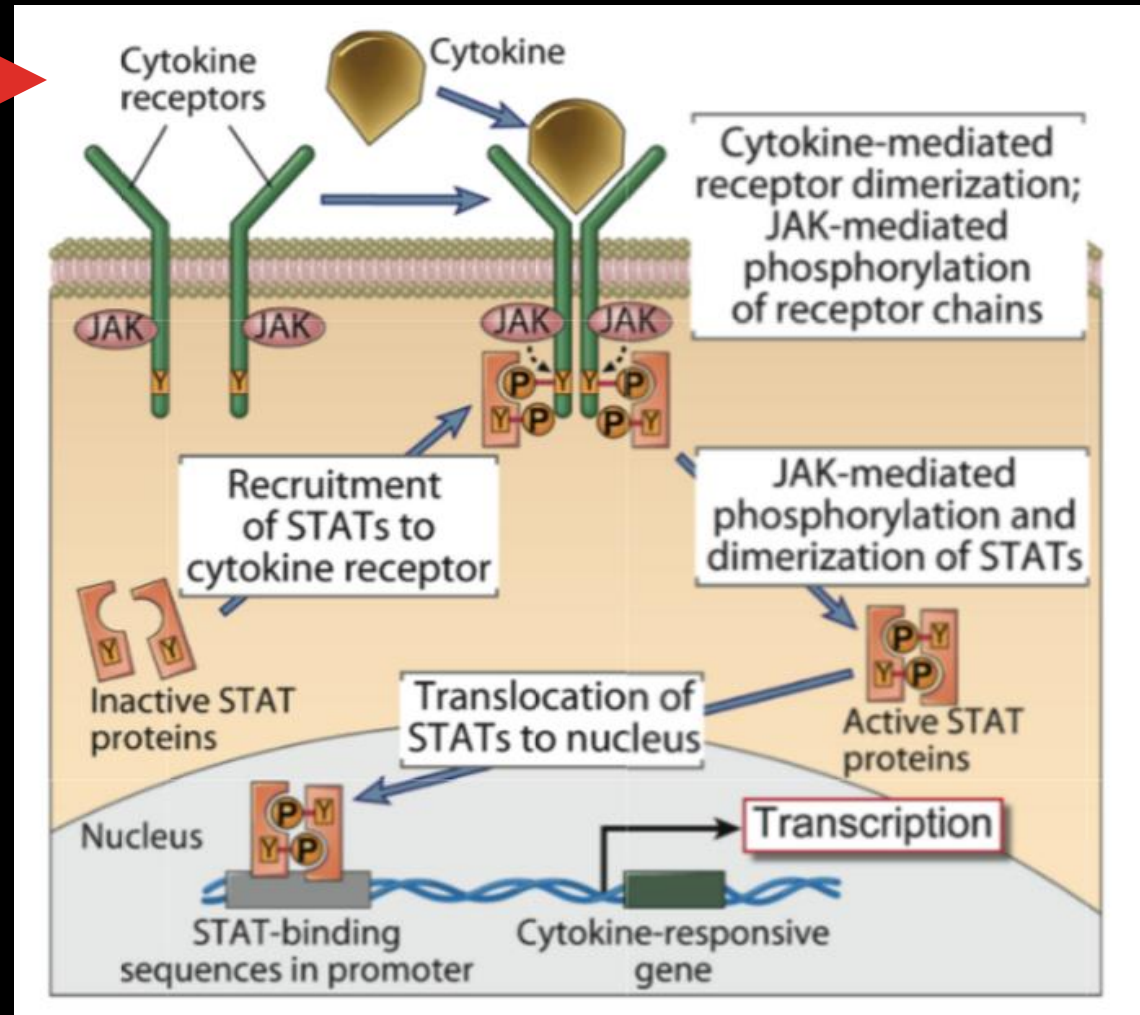
PACIENTES COM MUTAÇÃO NAS VIAS JAK-STAT PODEM SE APRESENTAR REFROTÁRIOS AO BLOQUEIO DE IMUNOCHECKPOINTS

IFN- γ



M1

INFLAMATÓRIOS
TNF- α

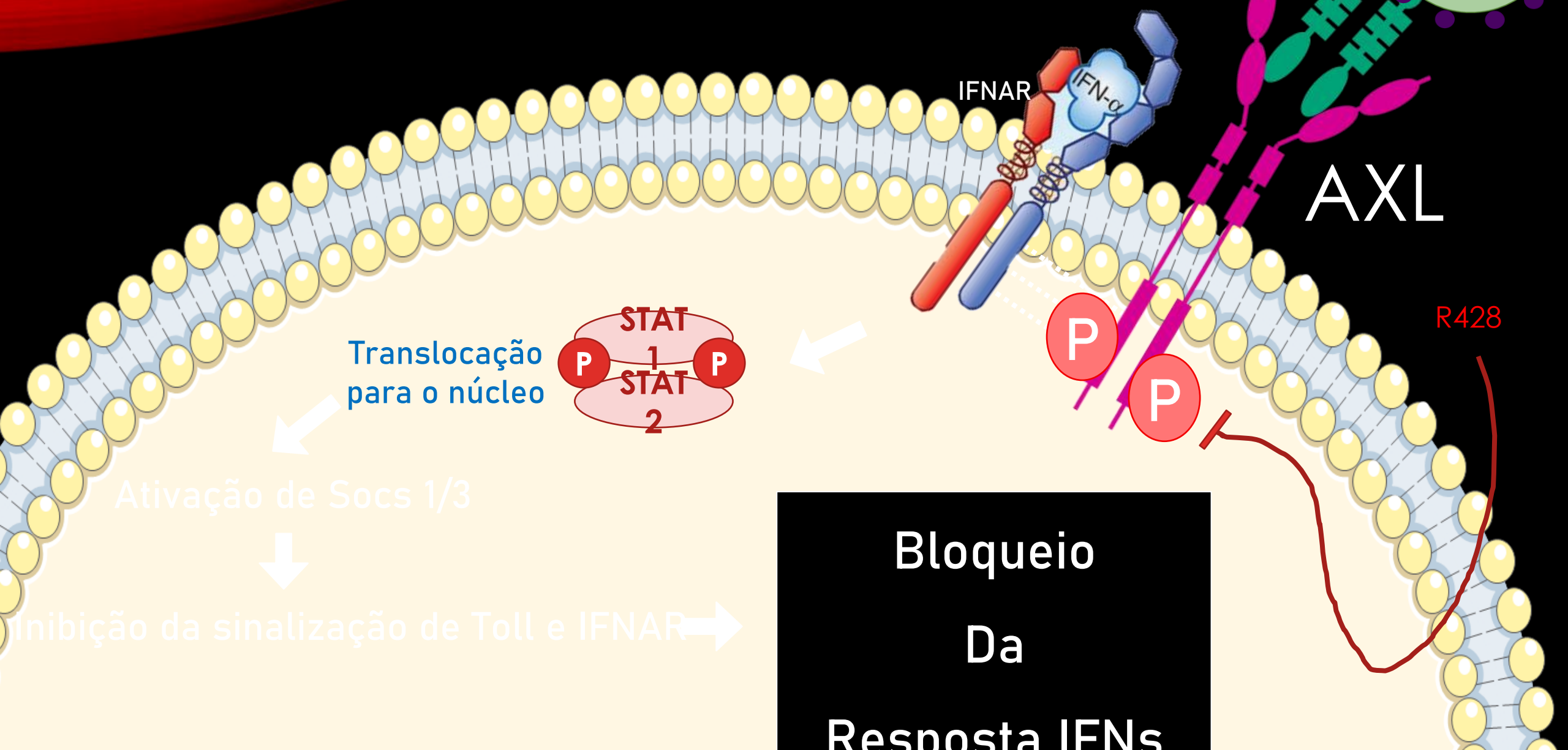


M2

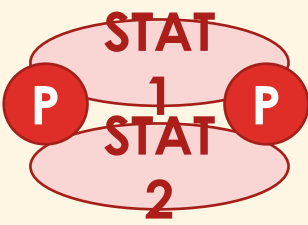
ANTI-INFLAMATÓRIOS
IL-10

INTERNALIZAÇÃO DE CÉLULAS EM APOPTOSE TAMBÉM INDUZ MACRÓFAGOS

Célula Apoptose



Translocação para o núcleo



IFNAR

IFN-α

AXL

P
P

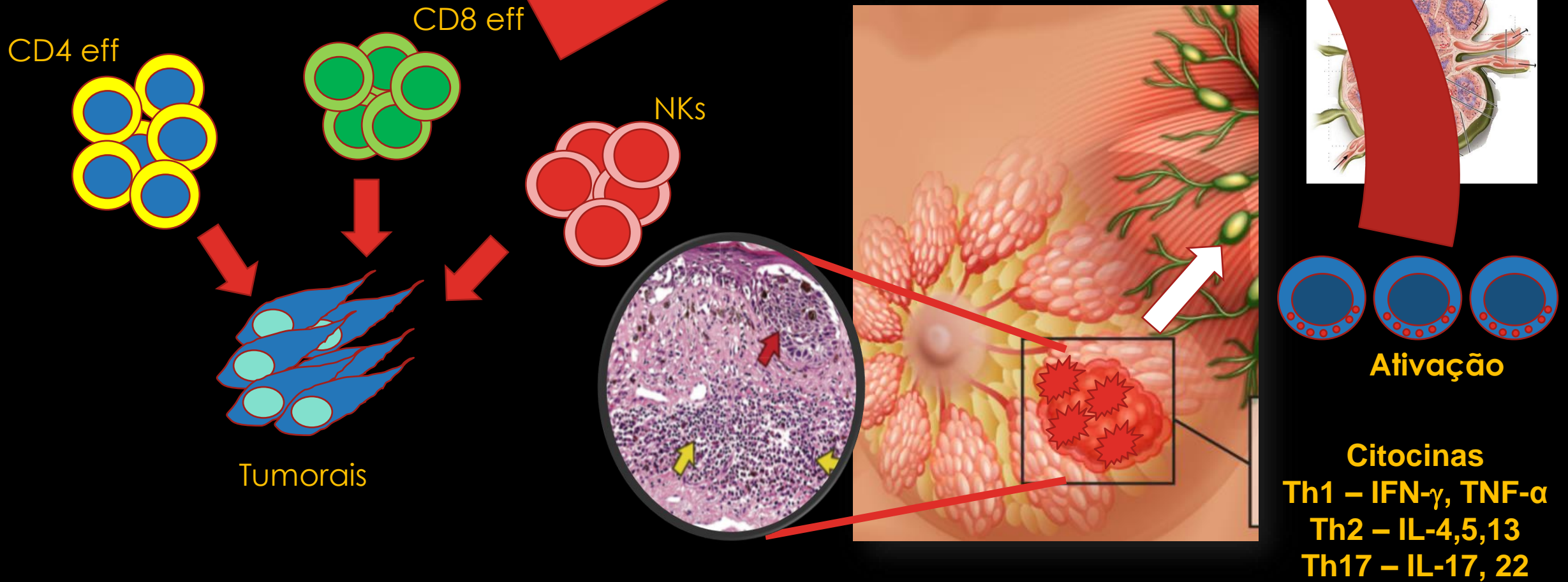
R428

Ativação de Socs 1/3

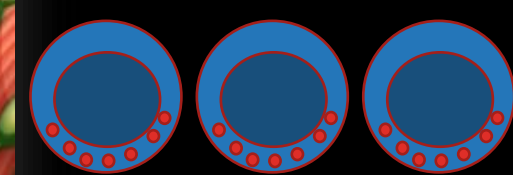
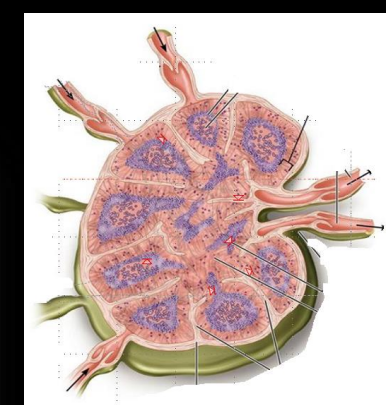
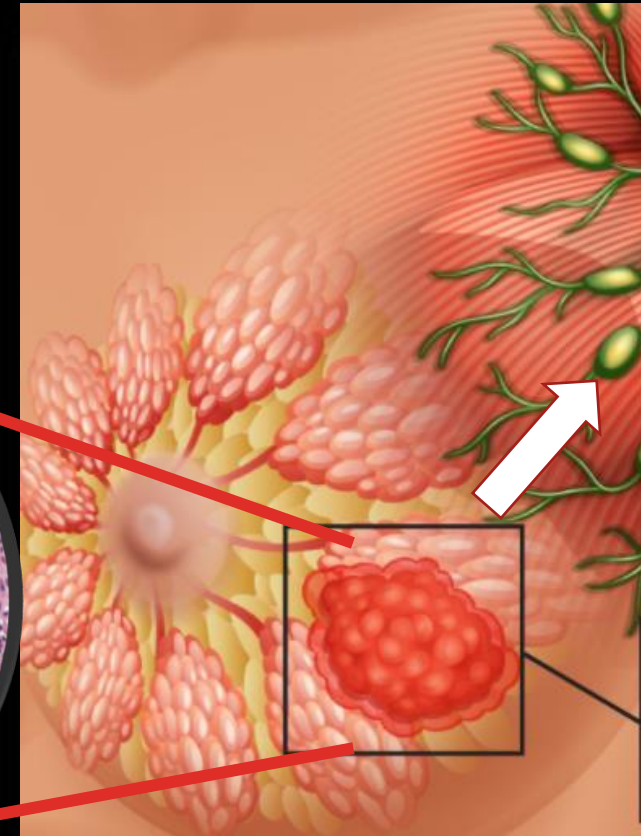
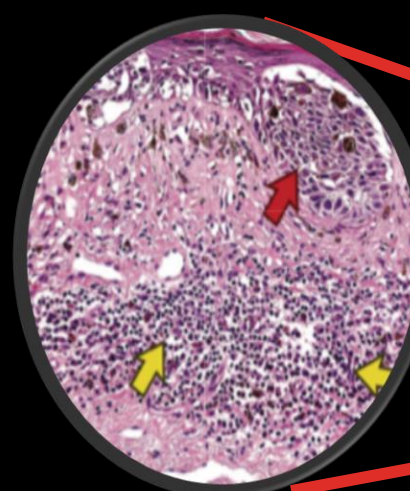
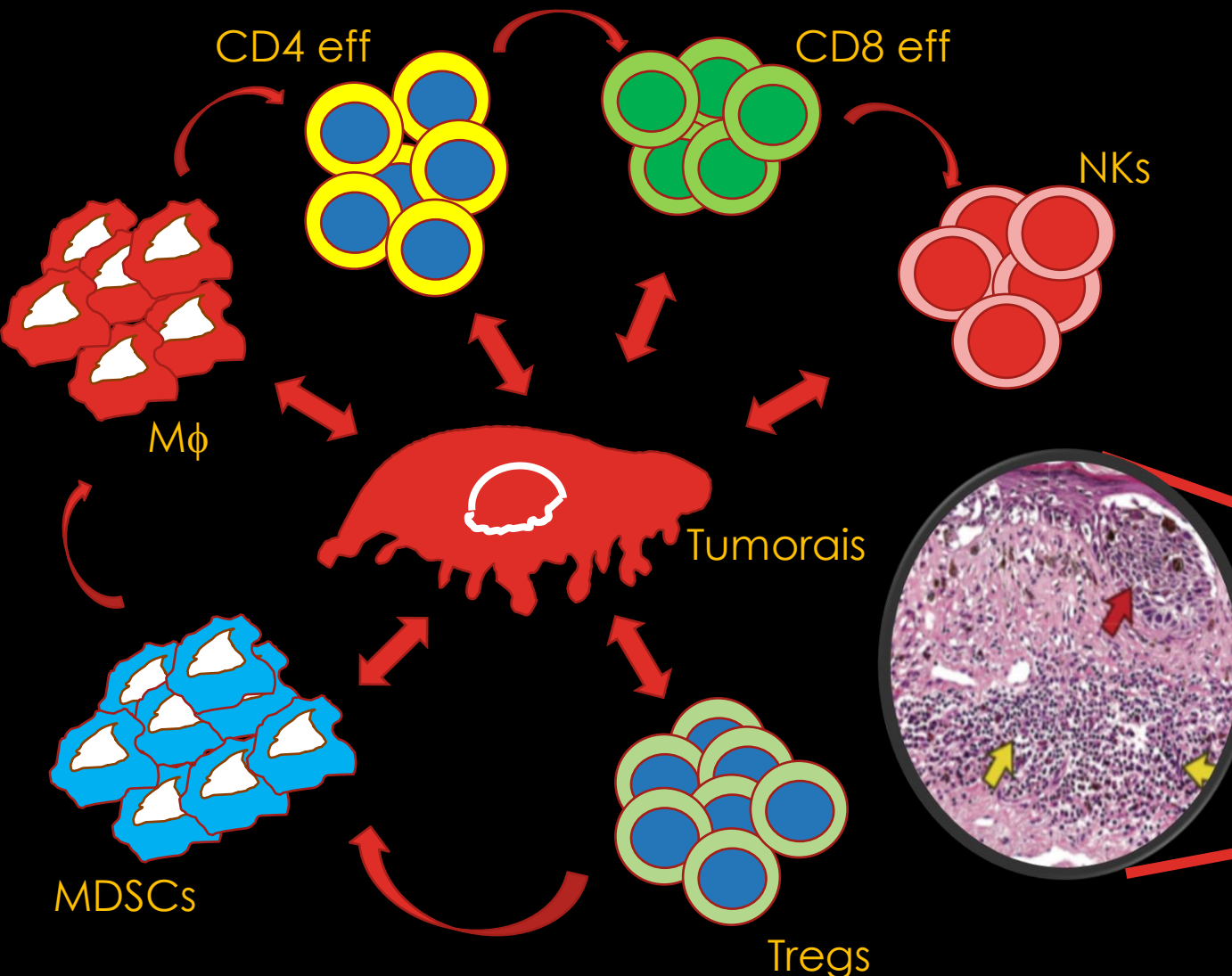
Inibição da sinalização de Toll e IFNAR

Bloqueio Da Resposta IFNs

AMBIENTE TUMORAL – TILS (TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES)



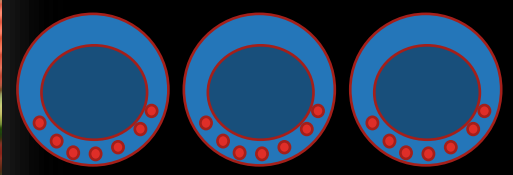
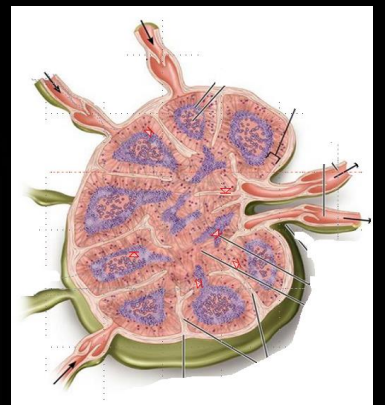
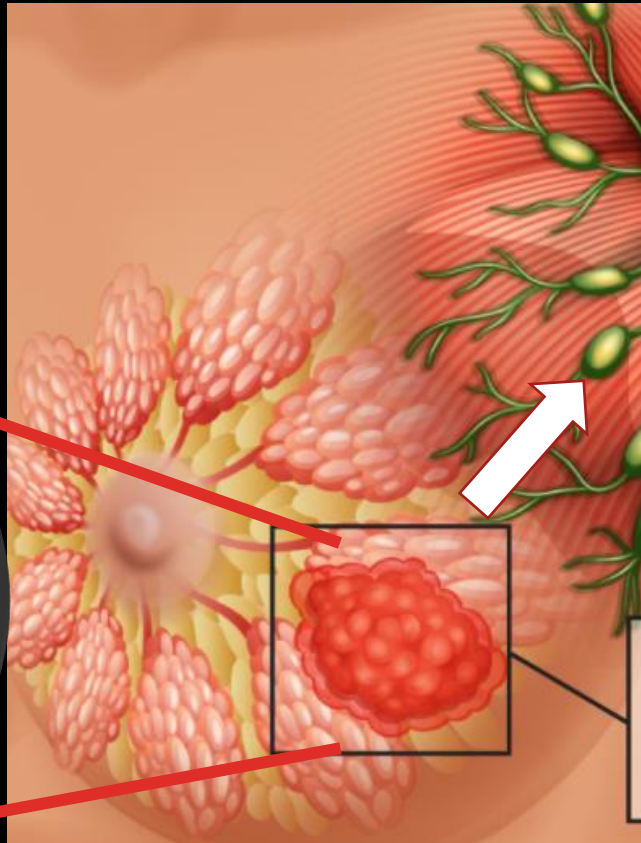
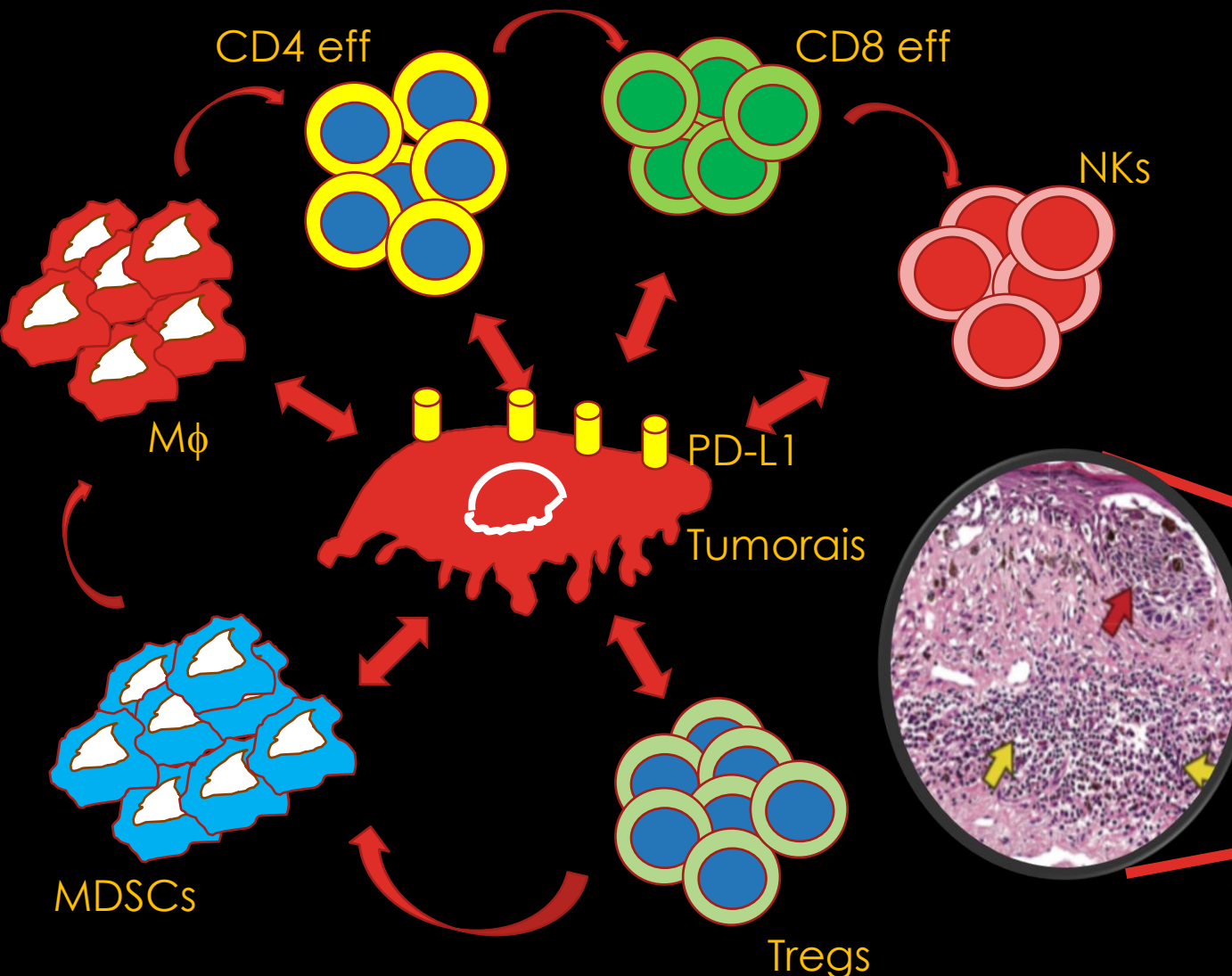
AMBIENTE TUMORAL – TILS (TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES)



Ativação

- Citocinas**
Th1 – IFN- γ , TNF- α
Th2 – IL-4,5,13
Th17 – IL-17, 22

AMBIENTE TUMORAL – TILS (TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES)

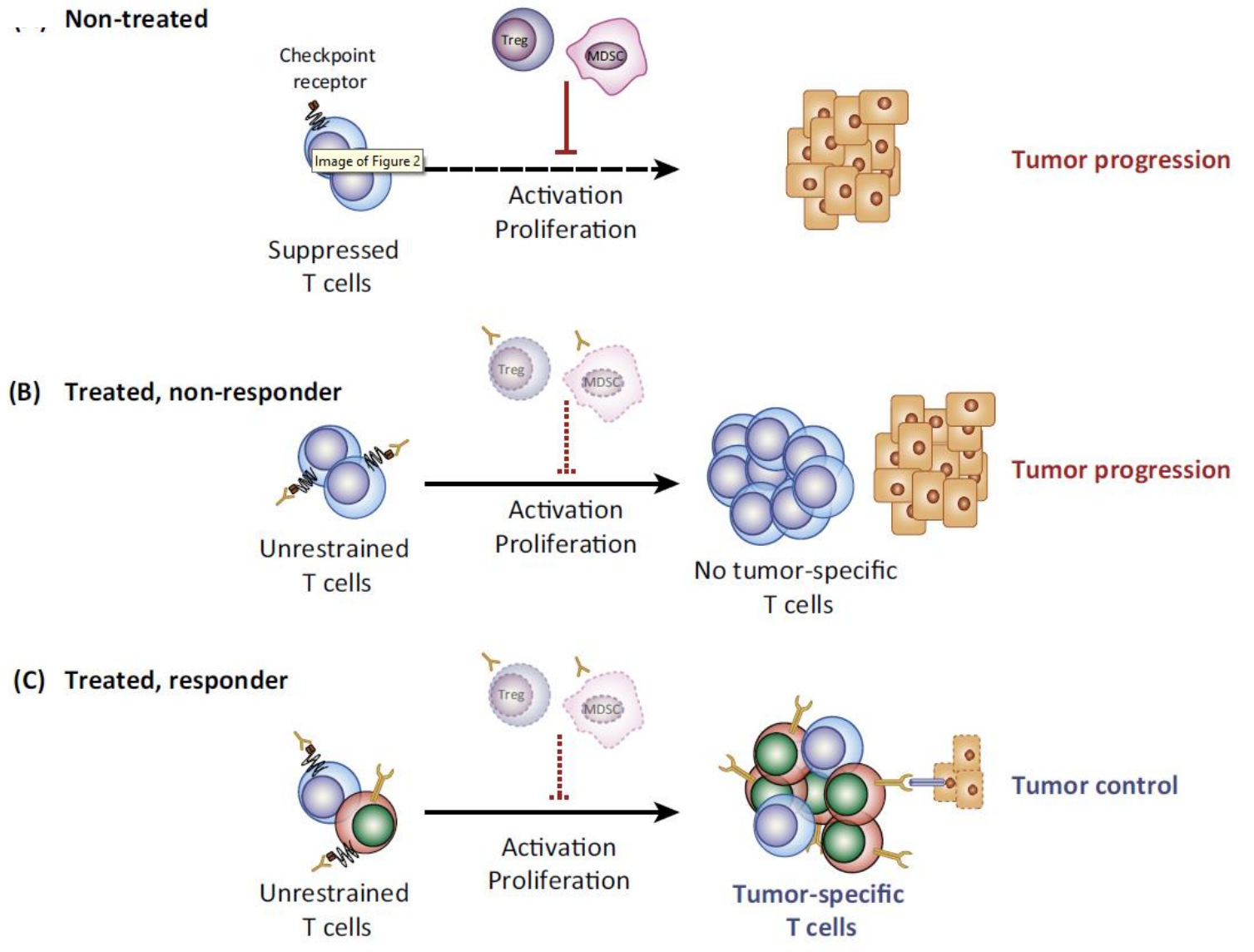
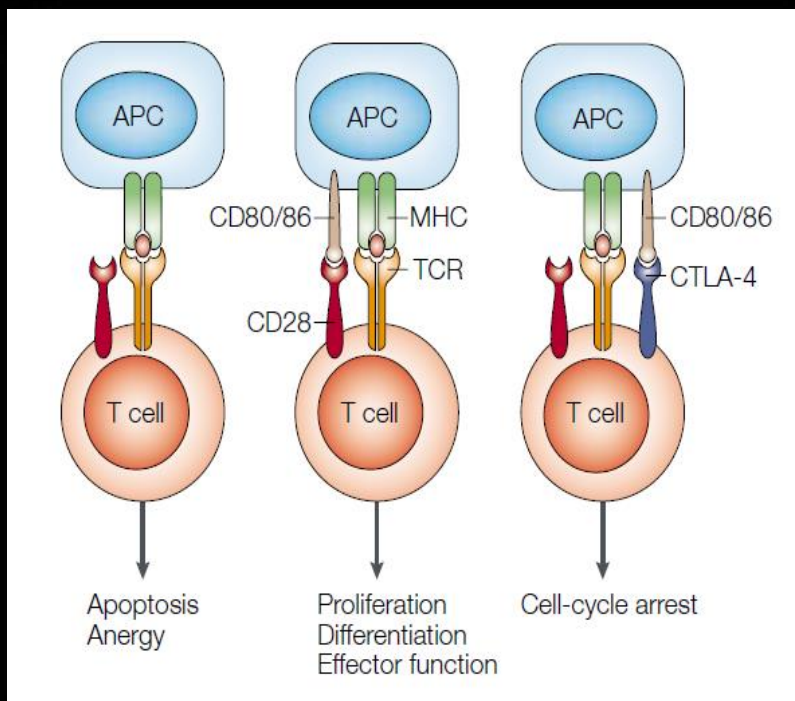


Ativação

- Citocinas**
Th1 – IFN- γ , TNF- α
Th2 – IL-4,5,13
Th17 – IL-17, 22

Checkpoint blockade for cancer therapy: revitalizing a suppressed immune system

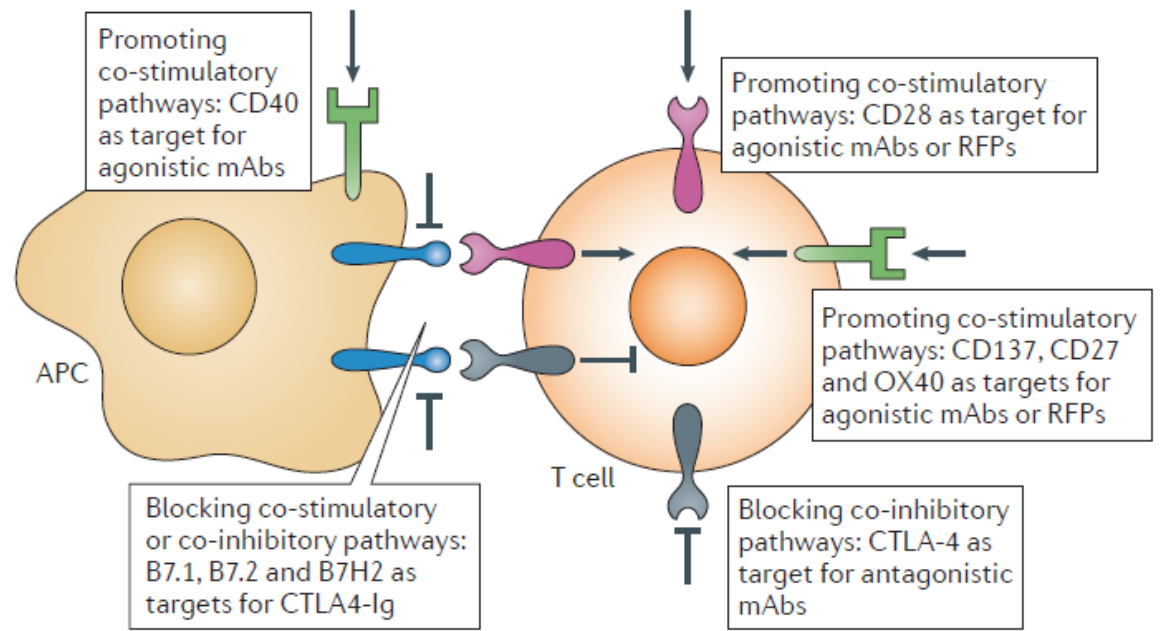
Yago Pico de Coaña¹, Aniruddha Choudhury², and Rolf Kiessling¹



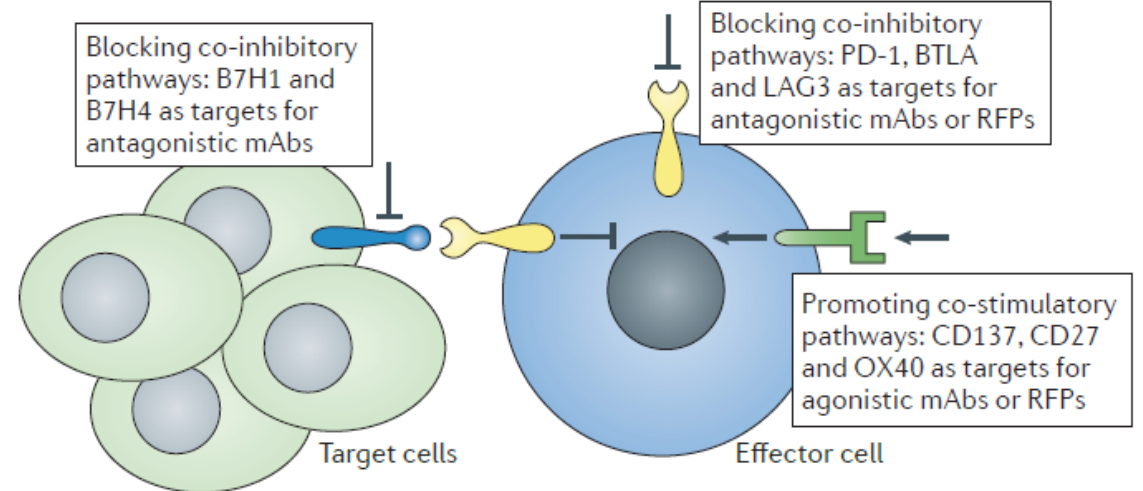
Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation

Sheng Yao^{1,2}, Yuwen Zhu¹ and Lieping Chen¹

a Lymphoid organs: modulation of priming phase



b Peripheral tissues: modulation of effector phase



Professor.....Foi Muito Rápido....

Resume Aí !!!!

Imun checkpoints São Moléculas Expressas na Membrana dos Linfócitos (CTLA-4 e PD-1) E servem para Modular Sua Função Geralmente Inibí-los;

Essa inibição, Via de Regra, Depende Do Recrutamento Intracelular de FOSFATASES que DESFOSFORILAM As vias de ativação do TCR;

Culminando na Redução:

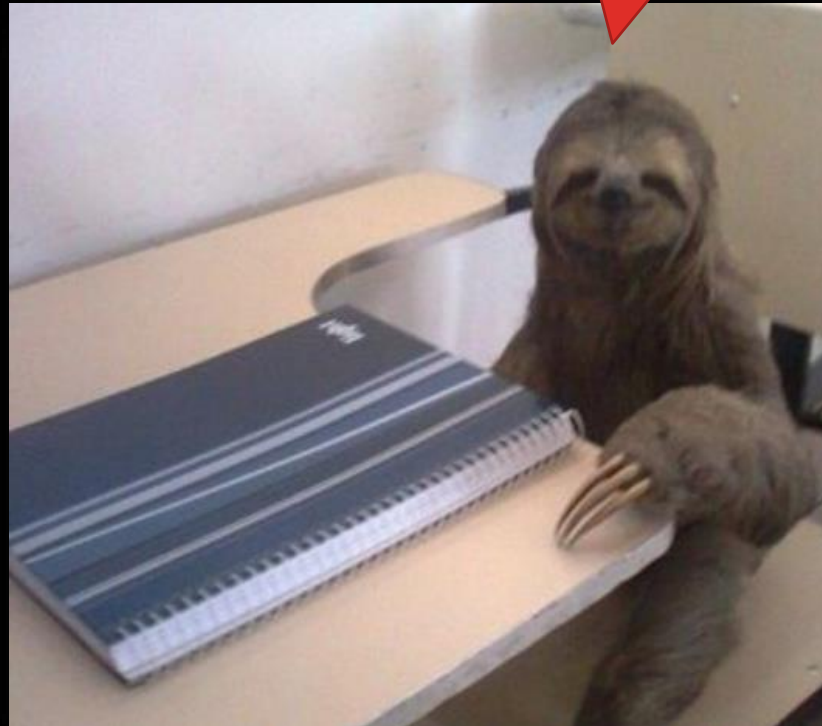
...da Linfoproliferação

... De Citocinas Inflamatórias

... Granzimas e Perforinas

Além de Estimular Mecanismos Supressores

IL-10 e TGF- β
IDO
Tregs
Macrófagos M2



O Bloqueio destas (CTLA-4 e PD-1) Leva à REVERSÃO DO FENÔMENOS;

FOSFORILAÇÃO das vias do TCR;

Culminando no AUMENTO:

...da Linfoproliferação

... De Citocinas Inflamatórias

... Granzimas e Perforinas

Além de Estimular Mecanismos INFLAMATÓRIOS

TNF- α
IFN- γ

Macrófagos M1
NKs

OU SEJA, COMO FICA A RESPOSTA IMUNE ANTI-TUMORAL ??????

COM BLOQUEIO DE IMUNOCHECKPOINTS



SEM BLOQUEIO DE IMUNOCHECKPOINTS

