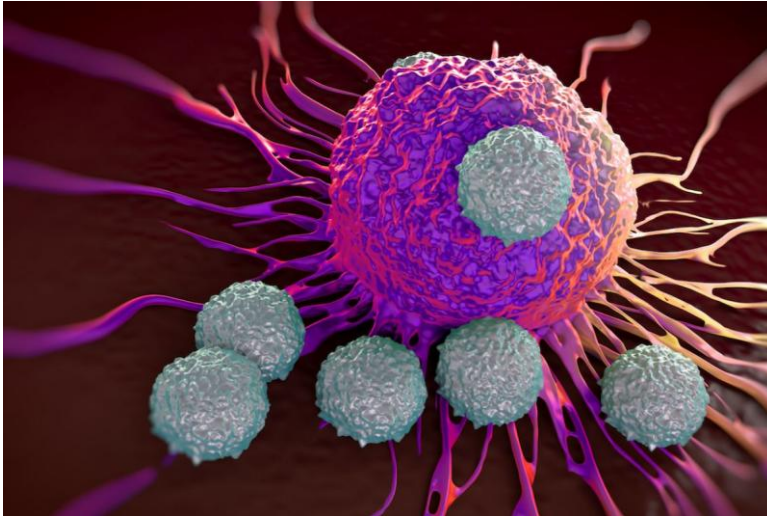
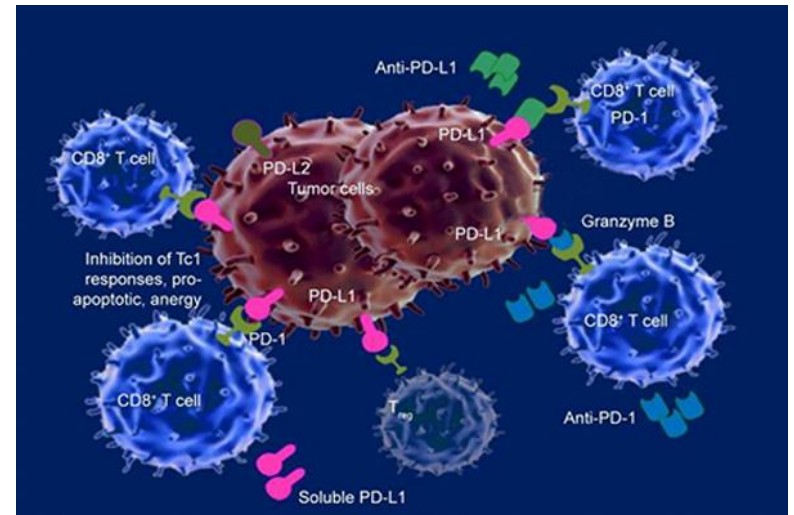


Imunidade contra Tumores



<https://www.roswellpark.org/cancertalk/201810/activating-your-immune-system-against-cancer>

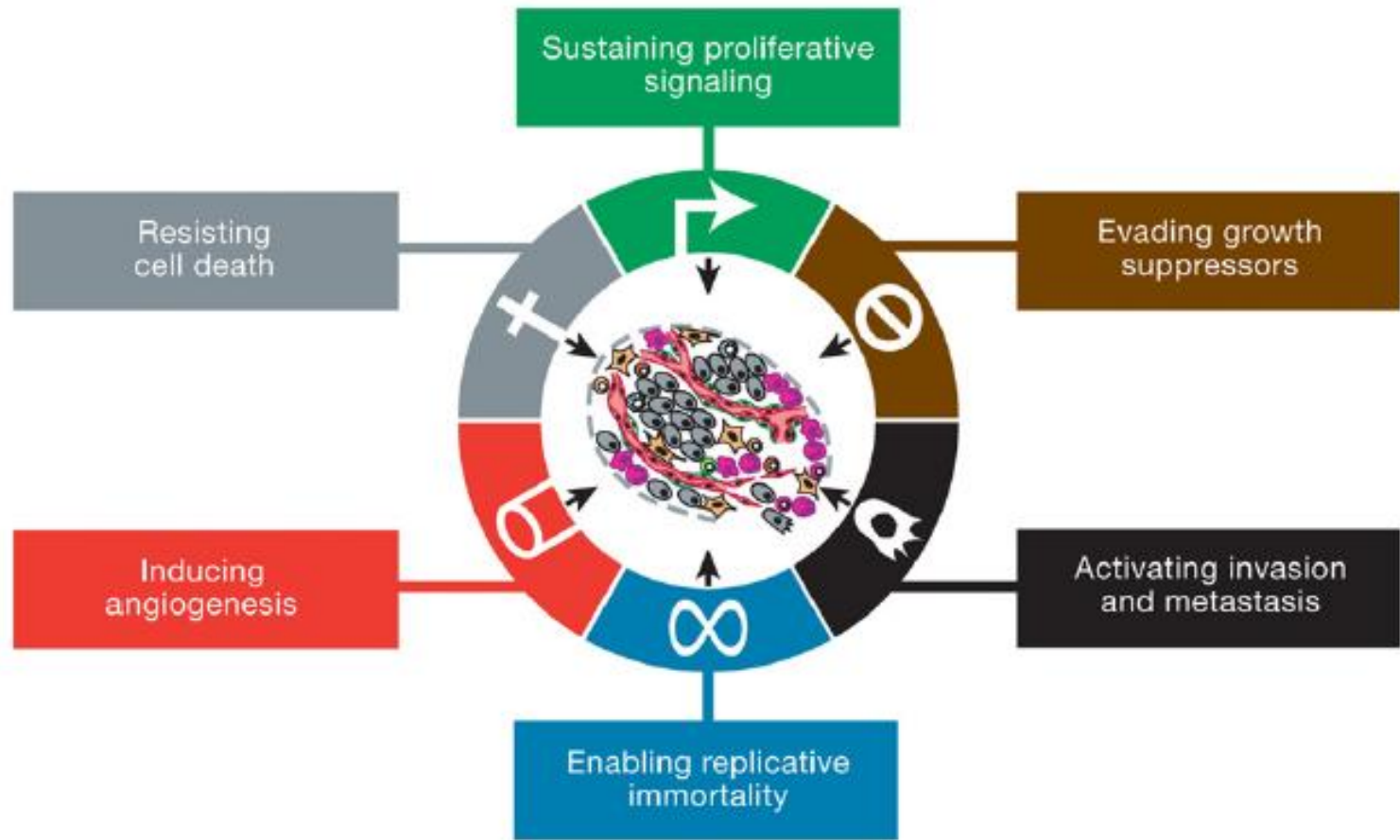


<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2018/bladder-cancer-checkpoint-inhibitor-change>

Aspectos gerais da imunidade tumoral

- Tumores expressam antígenos que são capazes de estimular a resposta imune adaptativa: especificidade e memória
- As respostas imunológicas frequentemente falham na prevenção do crescimento de tumores: pouco imunogênicos e tem alta capacidade de evadir a resposta imune
- **Imunoterapia:** ativação do sistema imune para potencialização das repostas antitumorais

Hallmarks of Cancer



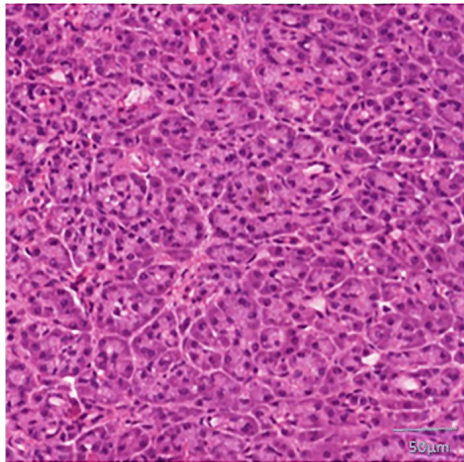
Hanahan & Weinberg, 2000

Câncer, a ferida que nunca cicatriza

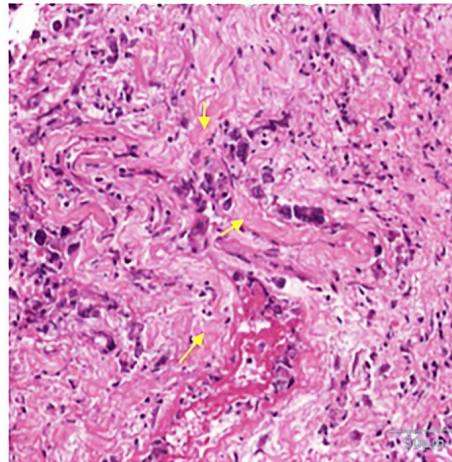


Há mais de um século atrás, o patologista alemão Rudolf Virchow havia referido que a “inflamação crônica é uma condição promotora tumoral, através do estímulo à proliferação celular” (Virchow, 1863).

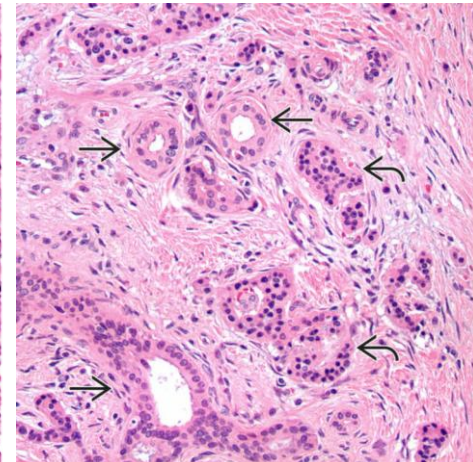
Tecido Pancreático
Saudável



Adenocarcinoma
ductal pancreático



Pancreatite crônica



Processos inflamatórios crônicos podem habilitar a tumorigênese

TABELA 15.1. Associações entre condições inflamatórias crônicas e neoplasias de diferentes localizações, com base em evidências epidemiológicas.

Condição Inflamatória	Neoplasia Associada
Esôfago de Barrett / esofagite crônica	Carcinoma de esôfago
Colite ulcerativa / doença de Crohn	Câncer colorretal
Infecção crônica por hepatite B ou C / cirrose crônica	Hepatocarcinoma
Pancreatite crônica (associada ou não ao etilismo)	Câncer pancreático
Infecção crônica por <i>H. pylori</i> / gastrite crônica	Câncer gástrico
Infecção crônica por HPV	Carcinoma cervical
Tireoidite de Hashimoto	Carcinoma papilífero de tireoide
Prostatite crônica	Carcinoma de próstata
Queimadura térmica ou solar	Câncer de pele
Asbestose	Mesotelioma
Inflamação da pele associada à radiação UV	Melanoma
Periodontite e líquen plano	Carcinoma epidermoide da cavidade bucal
Silicose / asbestose / bronquite	Carcinoma pulmonar
Líquen escleroso	Carcinoma vulvar
Doença inflamatória pélvica	Carcinoma de ovário
Sialadenite	Carcinoma da glândula salivar

Fundamentos de Oncologia Molecular, 1ª edição (2015). Capítulo 15 (pgs. 281 a 300) .

Patógenos associados ao câncer

Doenças virais

→ Retrovirus



HTLV-1 – Leucemia de células T



HIV-1 – Sarcoma de Kaposi, Linfoma

→ dsDNA virus



HPV – Carcinoma cervical



EBV – Linfoma de Burkitt



HHV-8 – Sarcoma de Kaposi



HBV – Carcinoma hepatocelular

→ ssDNA virus



MCPyV – Carcinoma

→ dsRNA virus



HCV - Carcinoma hepatocelular e

linfoma

Doenças bacterianas

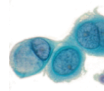


H. pylori – Carcinoma gástrico



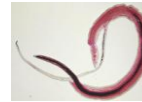
S. Typhi – Carcinoma de vesícula

S. Enteritidis – Carcinoma de cólon



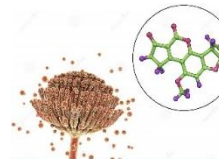
C. trachomatis – Carcinoma cervical

Doenças parasitárias



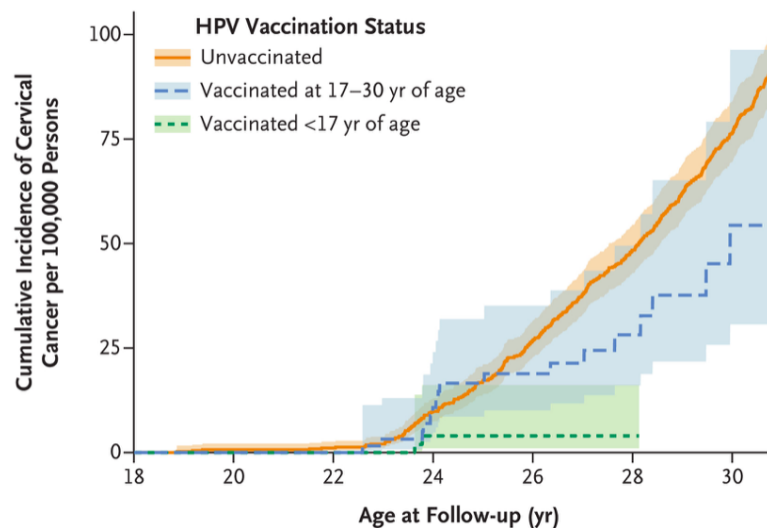
S. haematobium – Câncer de Bexiga

Toxina fúngica



Aflatoxina B1 – Câncer de fígado

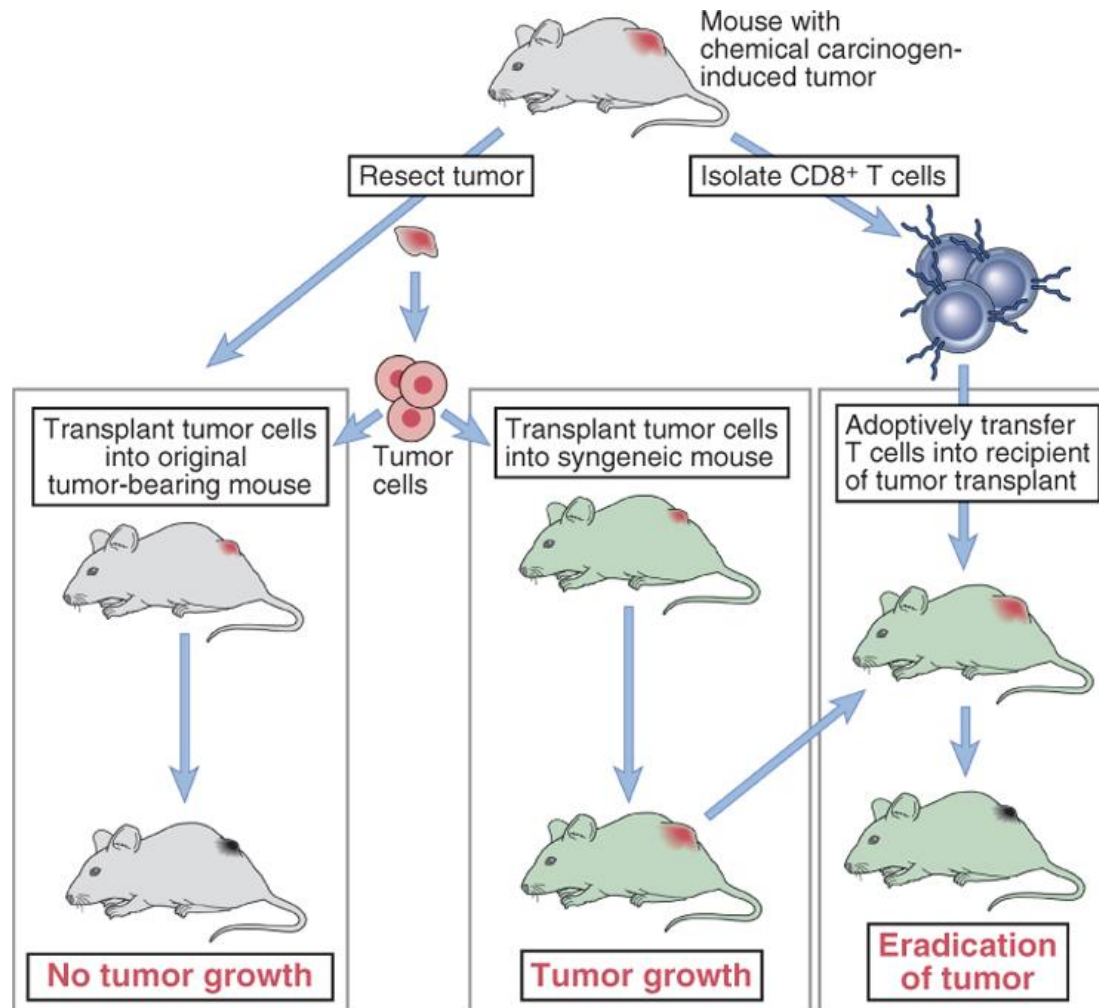
Vacinas profiláticas disponíveis



Redução dos casos de câncer cervical em 87% (Lei et al., 2020)

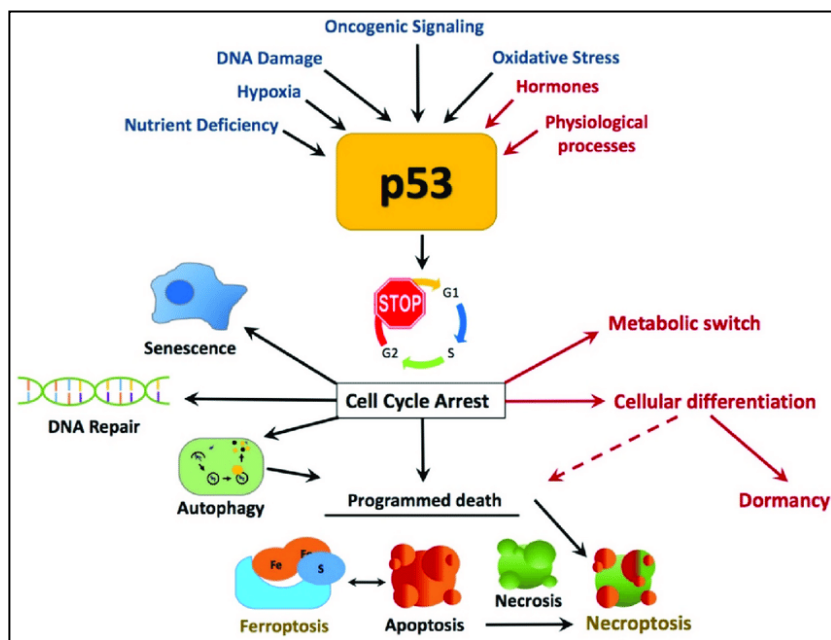


Imunidade tumoral



Antígenos Tumoriais: Produtos de genes mutados

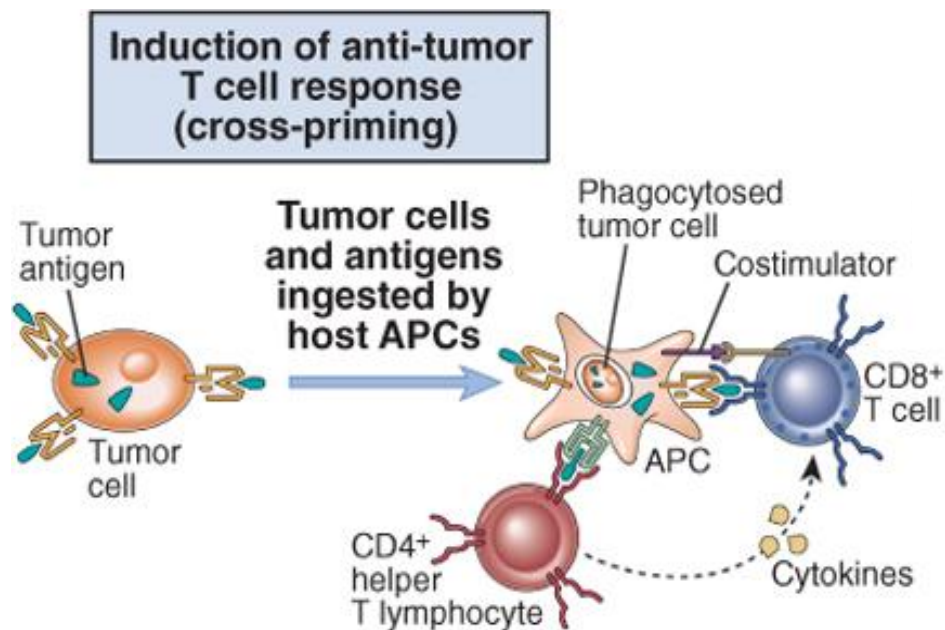
- **Alguns antígenos tumorais são produzidos por mutações de genes celulares normais:** mutações pontuais, deleções, translocações cromossômicas ou inserções de genes virais
- **Muitos tumores expressam genes cujos produtos são necessários para a transformação ou manutenção do fenótipo maligno:** Ras (10%), Bcr-Abl, p53 (50%)



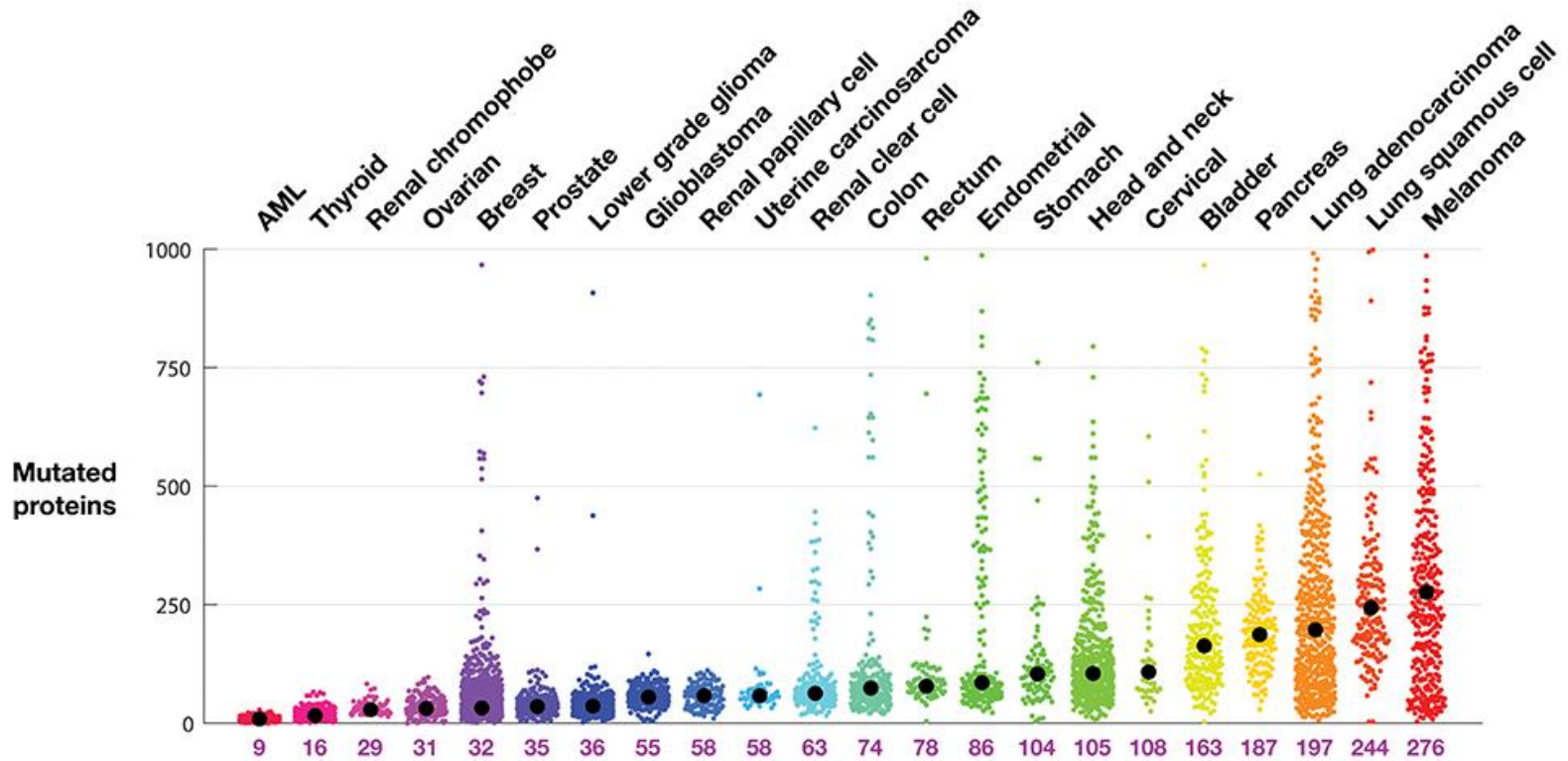
As proteínas mutadas são encontradas com maior frequência em tumores induzidos por carcinógenos químicos ou radiação

Antígenos Tumoriais: Produtos de genes mutados

- Nem todas as mutações levam ao fenótipo maligno, mas servem para o reconhecimento do sistema imunológico



Produtos de genes mutados



Castle et al. 2019

Antígenos Tumoriais: Proteínas celulares superexpressas

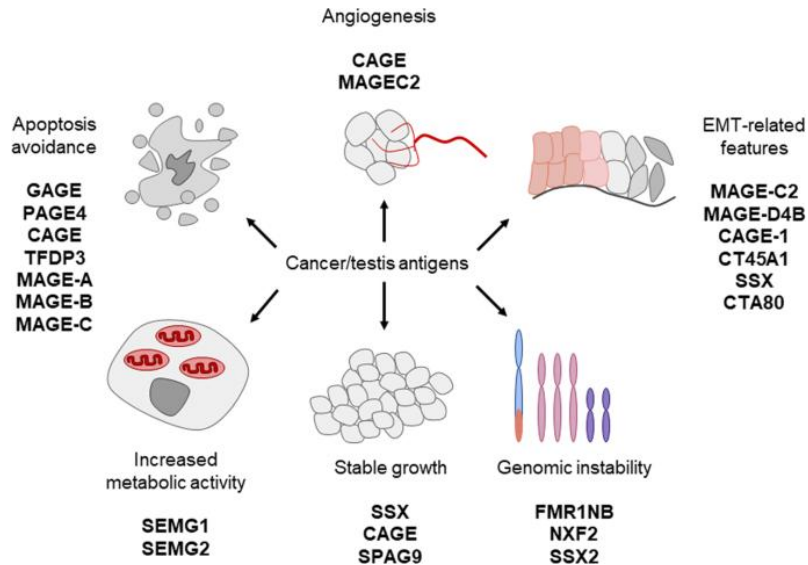
Antígenos tumorais podem ser proteínas celulares normais que são expressas de forma anormal em células tumorais e induzem respostas imunológicas:

- Tirosinase, enzima envolvida na biossíntese da melanina, é altamente expressa no melanoma
- Antígenos de câncer/testículo (proteínas MAGE) são expressos nos gametas e trofoblastos na placenta, mas não em células somáticas normais

Antígenos de genes germinativos

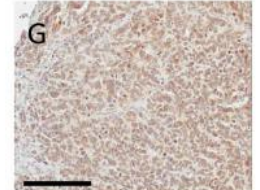
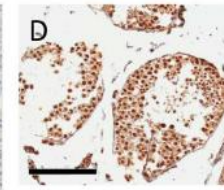
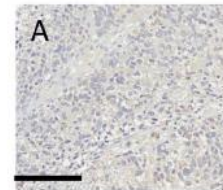
Antígenos de câncer/testículo

- Atualmente há mais de 40 diferentes família;
- Cerca da metade é codificada no cromossomo X;

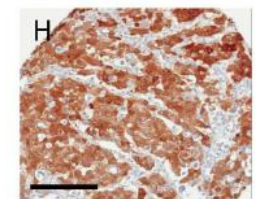
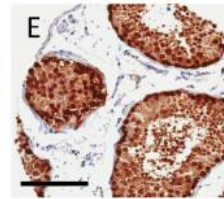
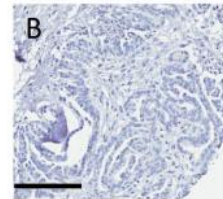


Shuvalov et al., 2021

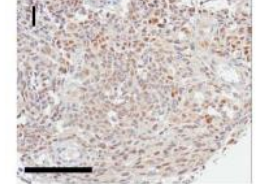
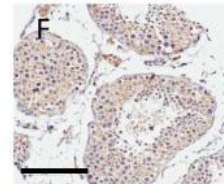
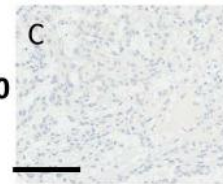
MAGE-A3



MAGE-A4



MAGE-A10



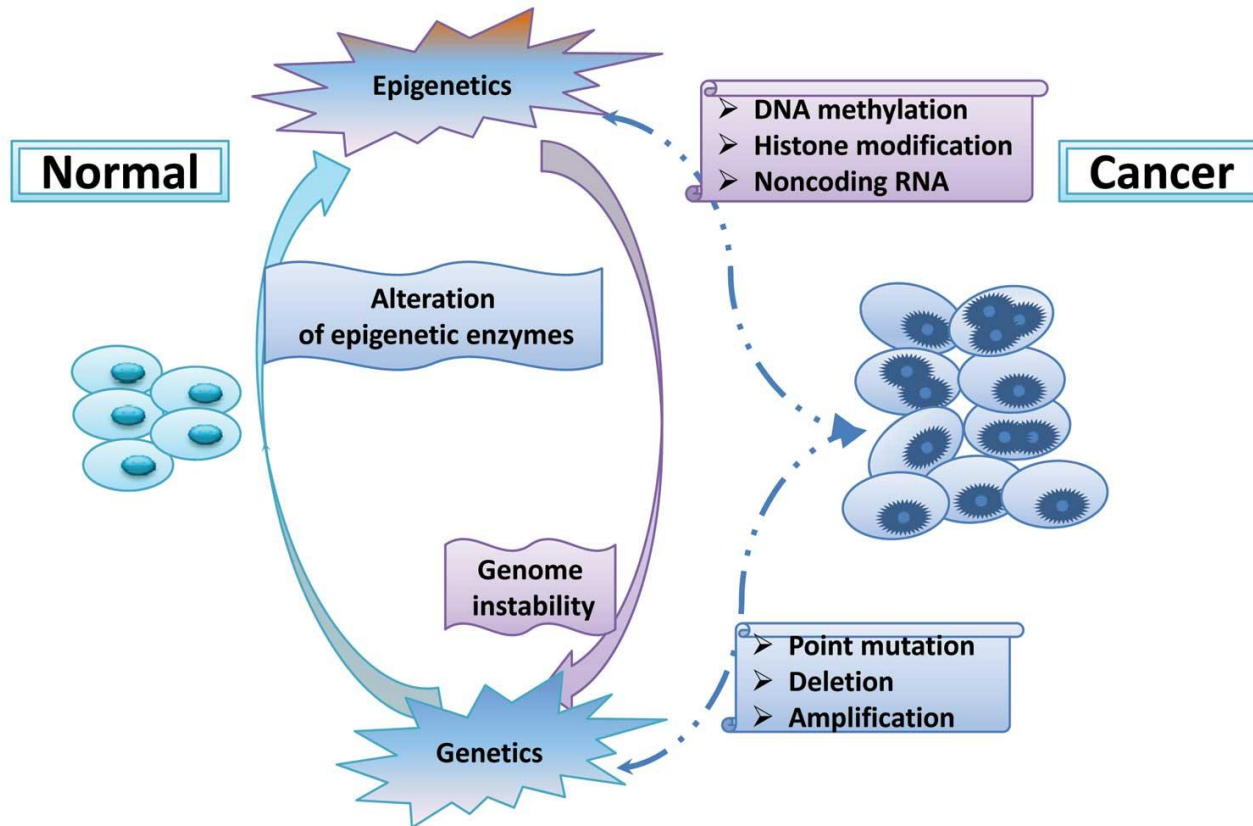
Ovário Saudável

Testículo

Tumor Ovariano

Daudi et al., 2014

Antígenos Tumoriais: Proteínas celulares superexpressas



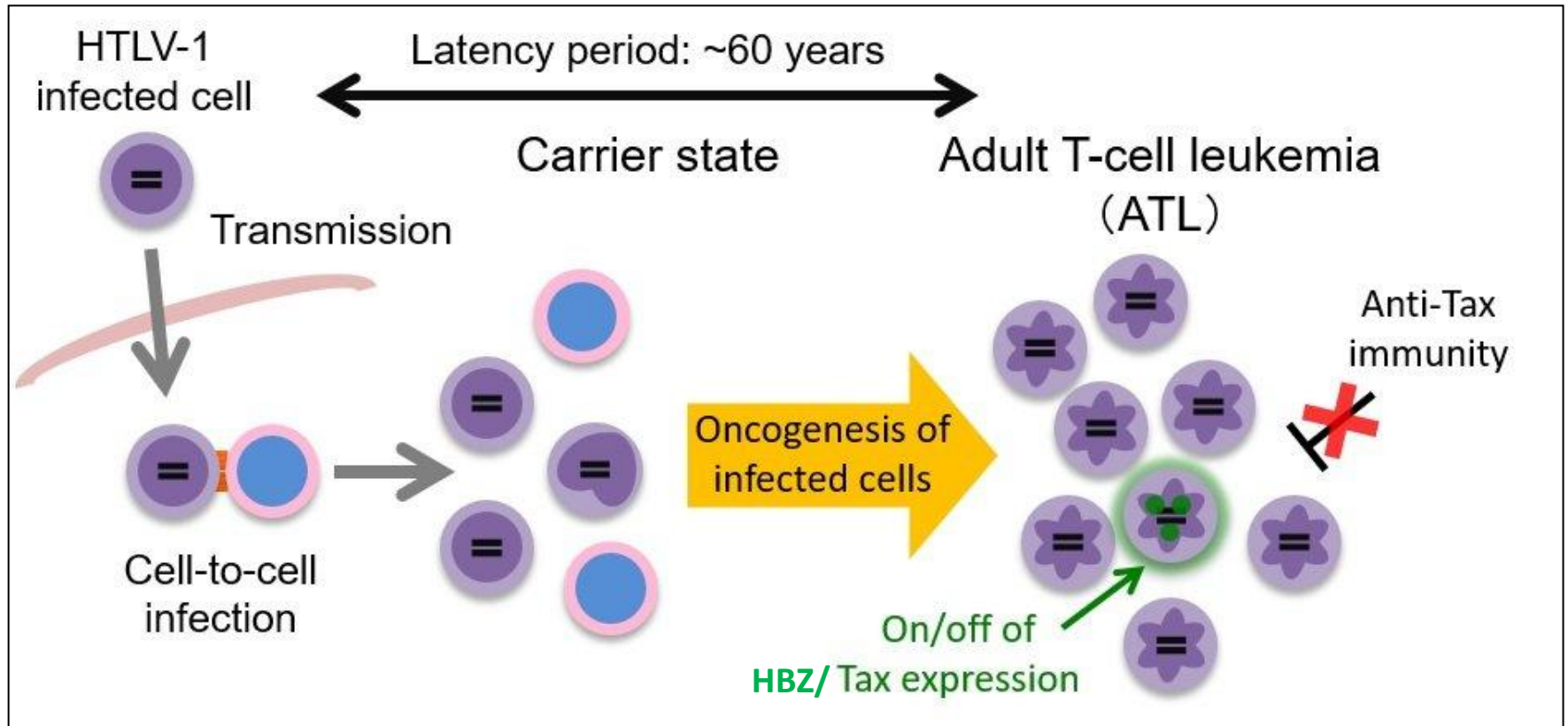
(Chen et al., 2014. Oncology Reports)

Antígenos Tumoriais: Vírus oncogênicos

- Os produtos de vírus oncogênicos funcionam como antígenos tumorais e induzem respostas específicas de linfócitos T: HPV, EBV, adenovírus, HTLV-1
- São os antígenos tumorais mais imunogênicos

Type of Virus	Viral Species	Associated Cancer
DNA	Human Papillomavirus	Cervical Cancer
	Epstein-Barr Virus	Burkitt's Lymphoma
	Hepatitis B Virus	Liver Cancer
	Kaposi Sarcoma-Associated Herpervirus	Kaposi Sarcoma
	Merkel Cell Polyomavirus	Merkel Cell Carcinoma
RNA	Human T-Lymphotropic Virus 1	Leukemia
	Hepatitis C Virus	Liver Cancer

Antígenos Tumoriais: Vírus oncogênicos



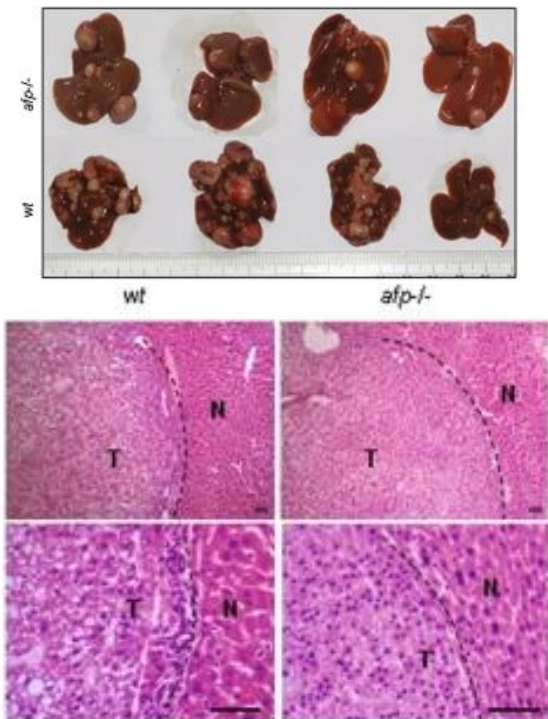
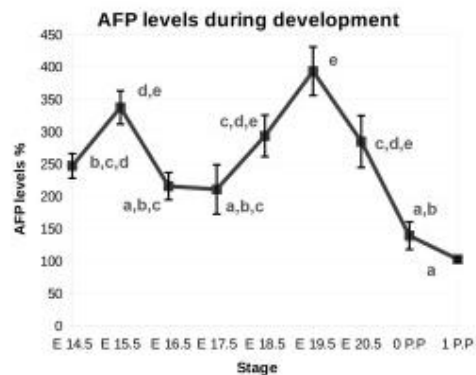
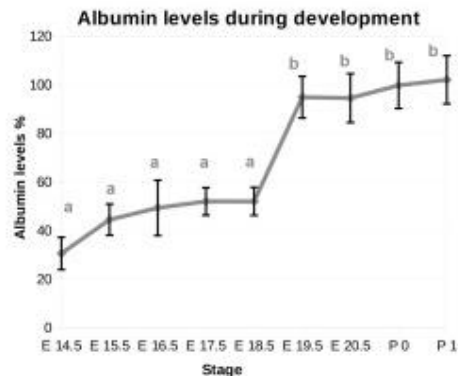
<https://medicalxpress.com/news/2018-04-leukemia-causing-retrovirus-htlv-vaccine-future.html>

Antígenos Tumoriais: Oncofetais

- **Antígenos oncofetais** são expressos em altos níveis em células tumorais e em fetos em desenvolvimento normal, mas não em células adultas
- Acredita-se que esses genes são silenciados durante o desenvolvimento sendo reativados em transformações malignas
- **Antígeno carcinoembrionário (CEA):** câncer de cólon, pâncreas, estômago e mama
- **Alfafetoproteína (AFP):** câncer gástrico e pancreático

Antígenos Oncofetais

- A **α -fetoproteína (AFP)** é uma glicoproteína circulante normalmente secretada no desenvolvimento fetal pelo saco vitelino e pelo fígado;
- Na vida adulta, a AFP é substituída pela albumina;
- Um nível sérico elevado de AFP é um indicador útil de tumores hepáticos ou de células germinativas avançados, ou da recorrência desses tumores após o tratamento;



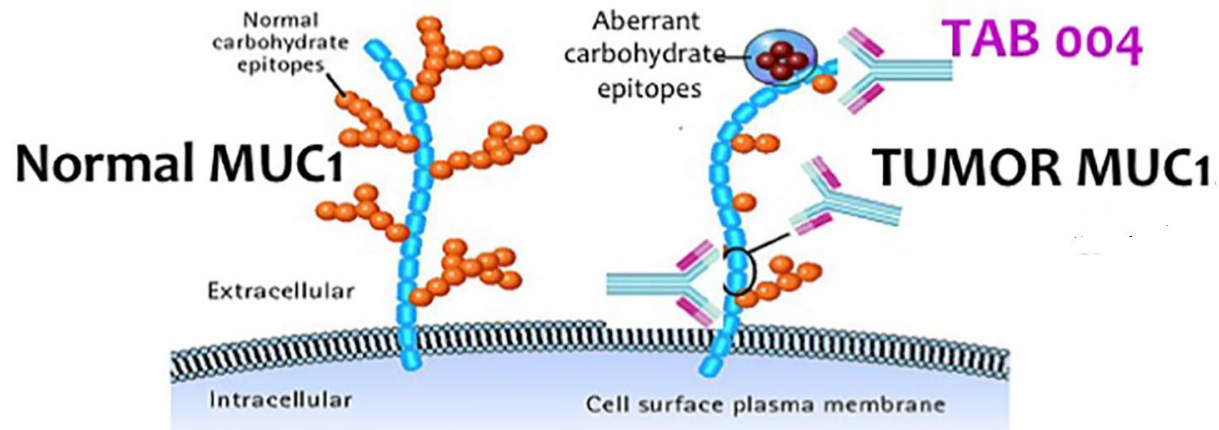
Antígenos Tumoriais:

Glicolipídeos e glicoprotéicos alterados

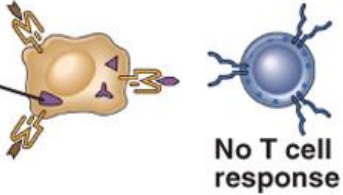
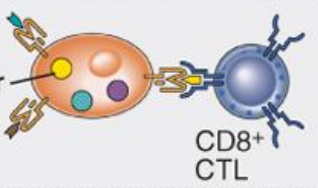
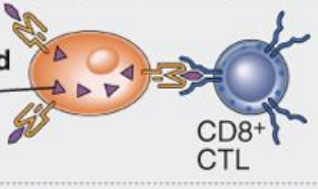
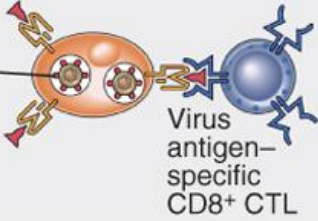
- A maioria dos tumores expressa níveis mais altos ou formas anormais de glicoproteínas e glicolipídeos de superfície que podem ser marcadores diagnóstico ou alvos para terapia
- **Gangliosídeos (glicolipídeos):** neuroblastoma, melanoma e sarcomas
- **Mucinas (glicoproteínas):** carcinoma de ovário (CA-125 e CA-19-9) e mama (MUC-1)

Antígenos glicolipídicos e glicoproteicos alterados

Os tumores apresentam uma expressão desregulada das enzimas que sintetizam essas cadeias laterais de carboidratos, o que leva ao surgimento de epítomos específicos de tumor nas cadeias laterais ou nos núcleos peptídicos anormalmente expostos.



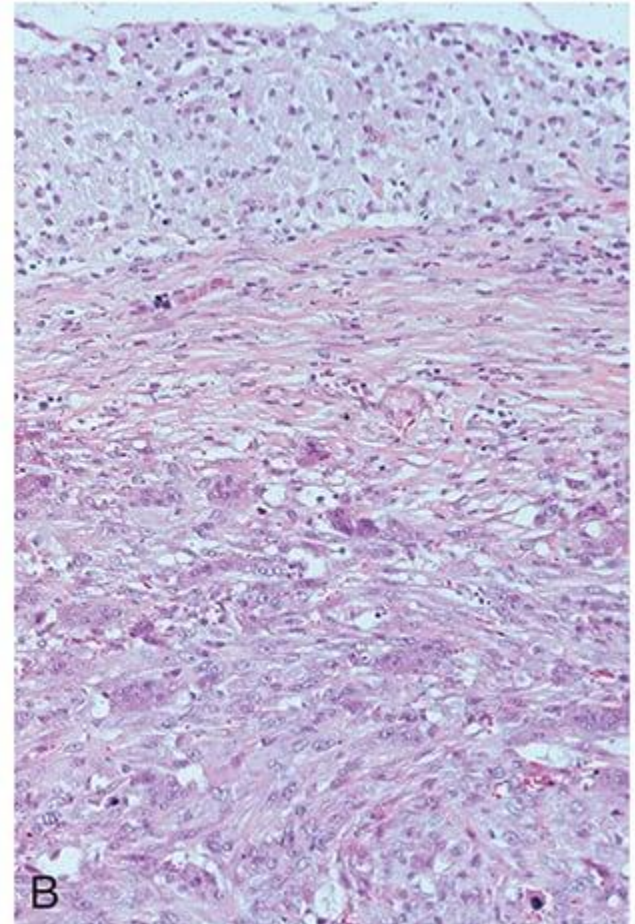
Antígenos tumorais

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

Câncer em animais domésticos

<https://www.youtube.com/watch?v=qt1YQ2tFd0s>

Sarcoma nos felinos

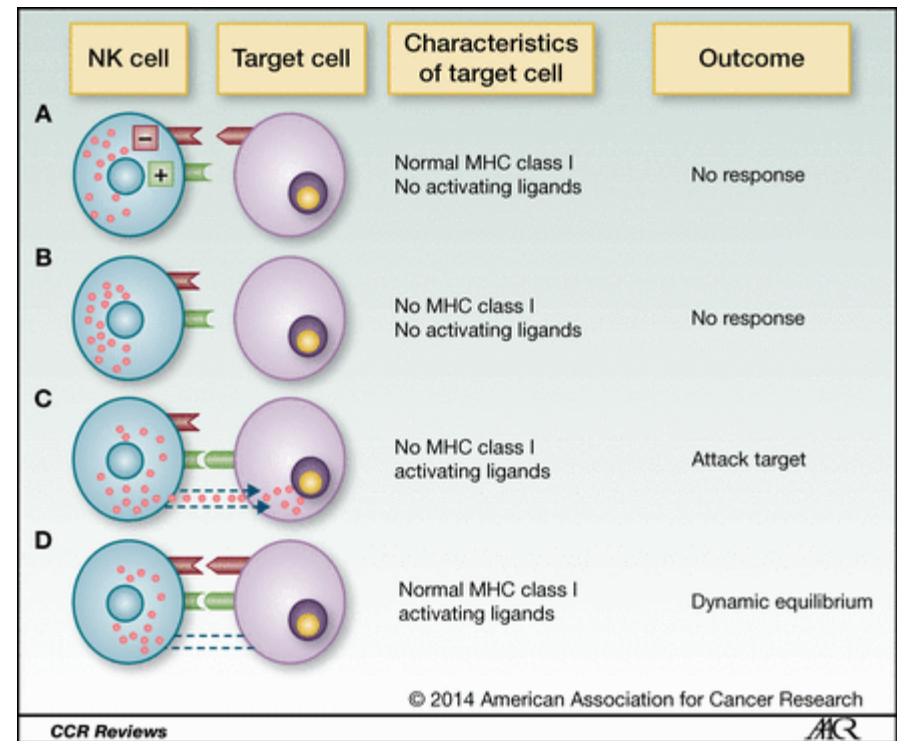
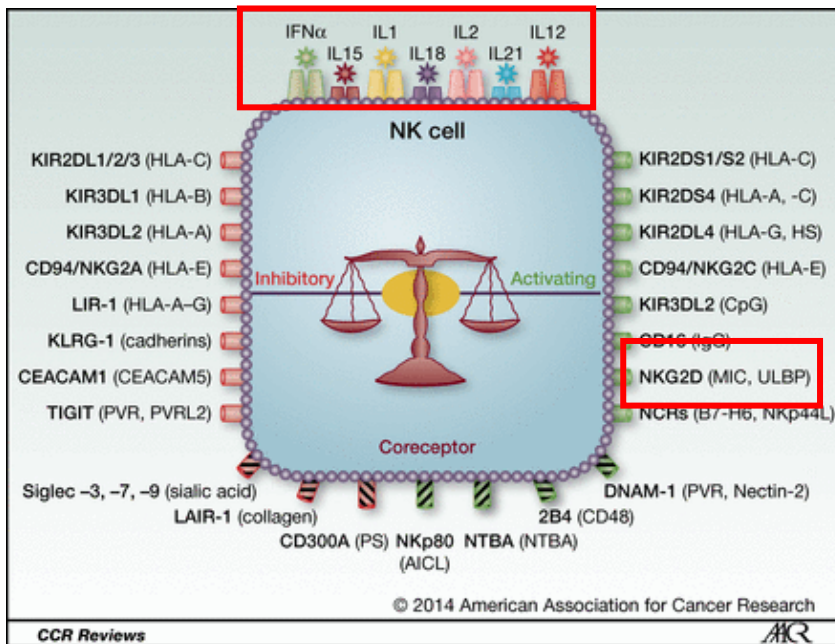


Papiloma em marsupial



Respostas Imunológicas contra Tumores: Imunidade Inata

- **Células NK:** As células NK destroem células tumorais que possuem reduzida expressão de MHC de classe I e expressam ligantes para receptores ativadores das céls. NK
- **A capacidade tumoricida das células NK é aumentada pelas citocinas:** IL-2, IL-12 e IL-15

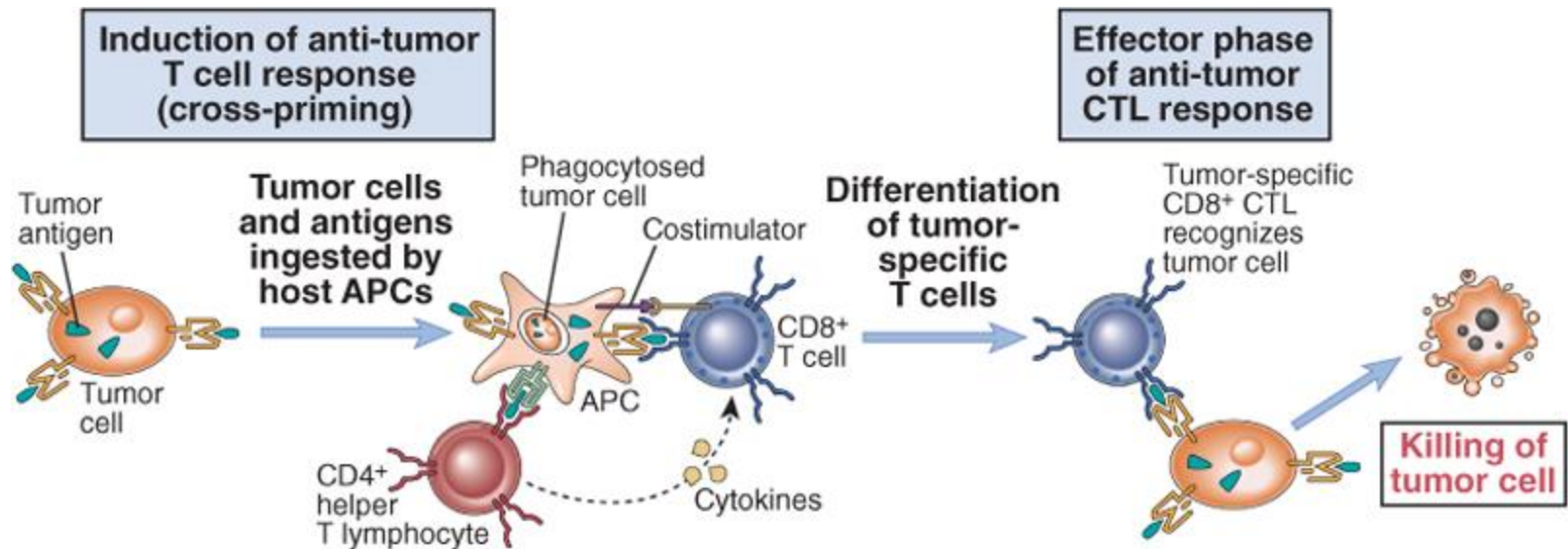


(Wing, 2014. Clinical Cancer Research)

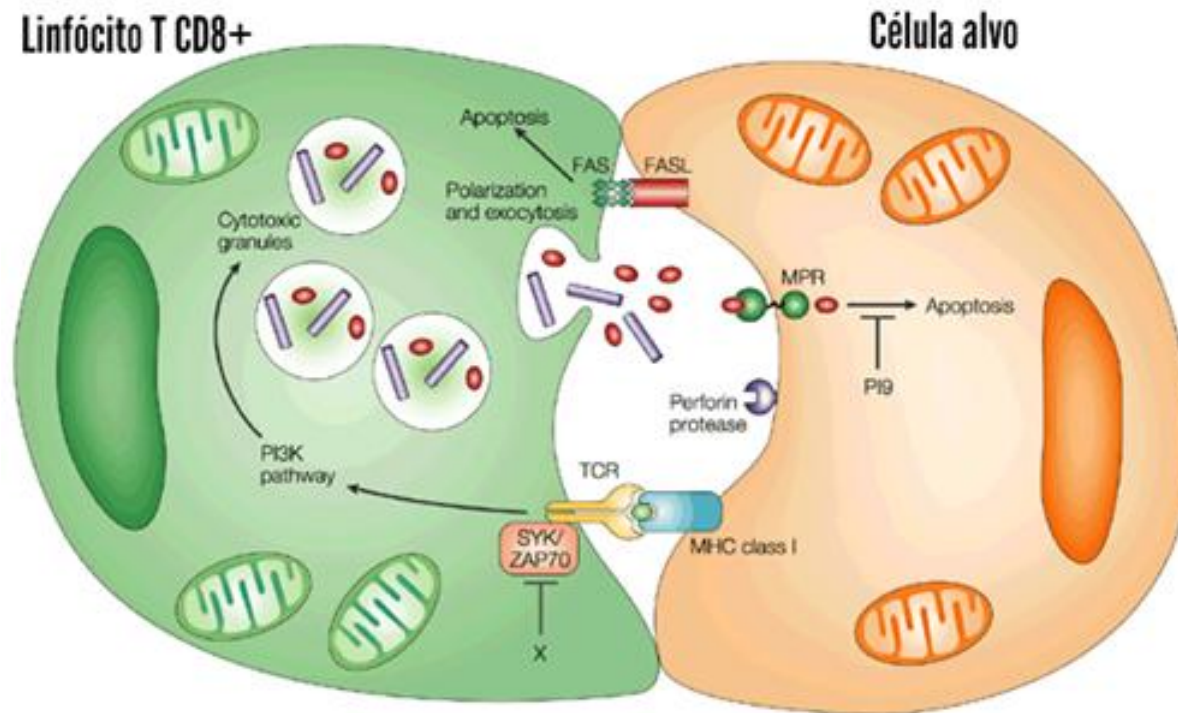
Respostas Imunológicas contra Tumores: Imunidade Adquirida

- **Linfócitos T CD8+ (CTL):** principal mecanismo adaptativo de imunidade tumoral para destruição de células tumorais
- **Atividade citolítica eficiente contra vírus oncogênicos**

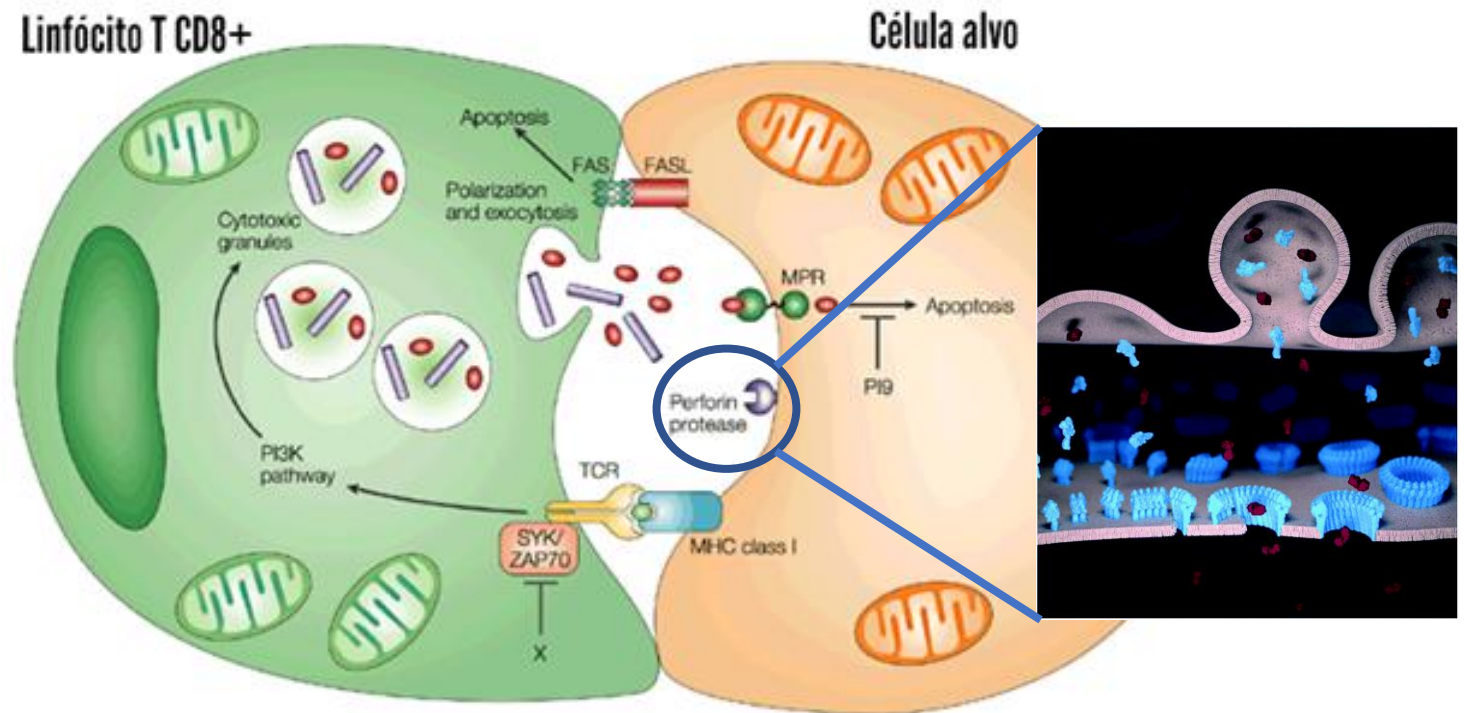
Resposta de Linfócitos T aos tumores



O principal mecanismo de imunidade tumoral adaptativa é a destruição das células tumorais por CTL CD8+

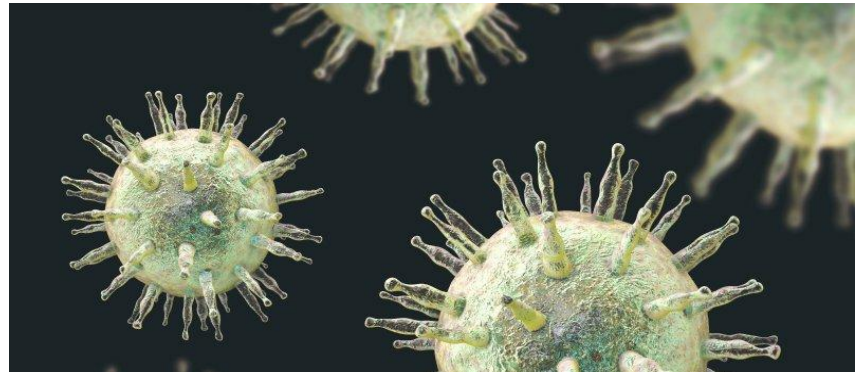


O principal mecanismo de imunidade tumoral adaptativa é a destruição das células tumorais por CTL CD8+



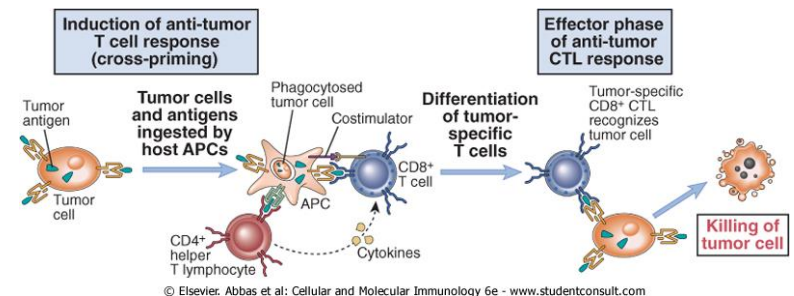
Respostas Imunológicas contra Tumores: Imunidade Adquirida

- Os anticorpos podem destruir células tumorais por meio de ativação do complemento ou citotoxicidade dependente de Ac (ADCC)
- Ex: Pacientes portadores de tumores como o linfoma associado ao EBV produzem Acs séricos contra Ags codificados pelo EBV, que podem destruir as células tumorais



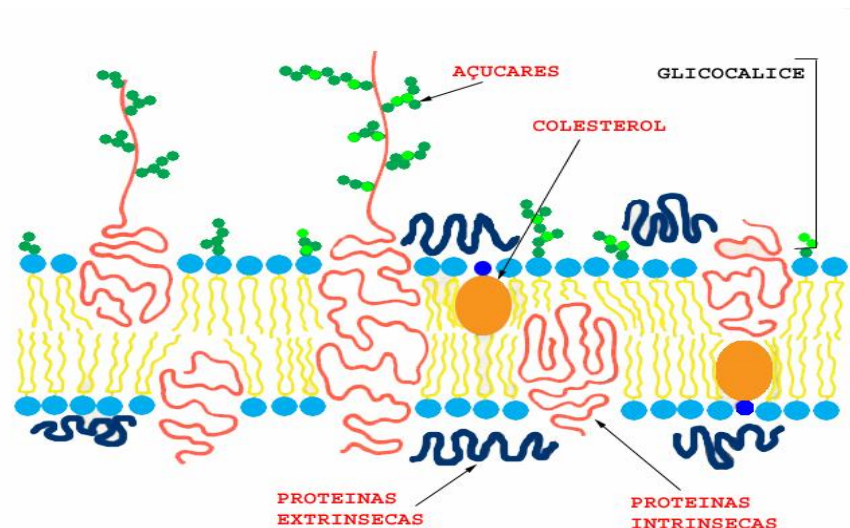
Evasão das respostas imunológicas pelo tumor

- A pressão seletiva da resposta imune contra tumores pode gerar o aparecimento de céls tumorais variantes com imunogenicidade reduzida
- Tumores reduzem a expressão de antígenos tumorais expostos ao sistema imunológico (tumores de crescimento rápido) e de moléculas de MHC de classe I
- Tumores podem não induzir uma resposta CD8+ CTL porque a maioria das céls tumorais não expressa moléculas co-estimulatórias ou reduzida expressão de MHC classe I

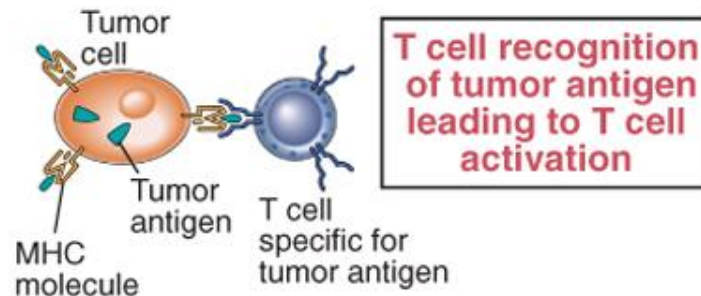


Evasão das respostas imunológicas pelo tumor

- Produtos de células tumorais podem inibir a resposta imune contra antígenos tumorais: TGF- β inibe a ação de macrófagos e linfócitos
- Antígenos tumorais podem estar escondidos do sistema imune, por camadas de glicocálice presente na superfície da célula tumoral

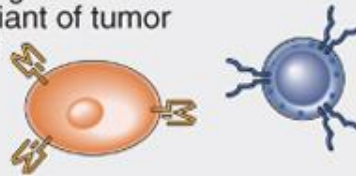


Anti-tumor immunity



Failure to produce tumor antigen

Antigen-loss variant of tumor cell



Lack of T cell recognition of tumor

Immune evasion by tumors

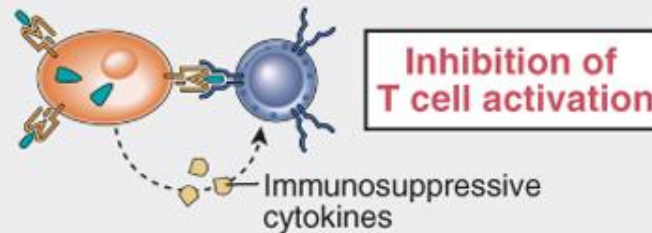
Mutations in MHC genes or genes needed for antigen processing

Class I MHC-deficient tumor cell



Lack of T cell recognition of tumor

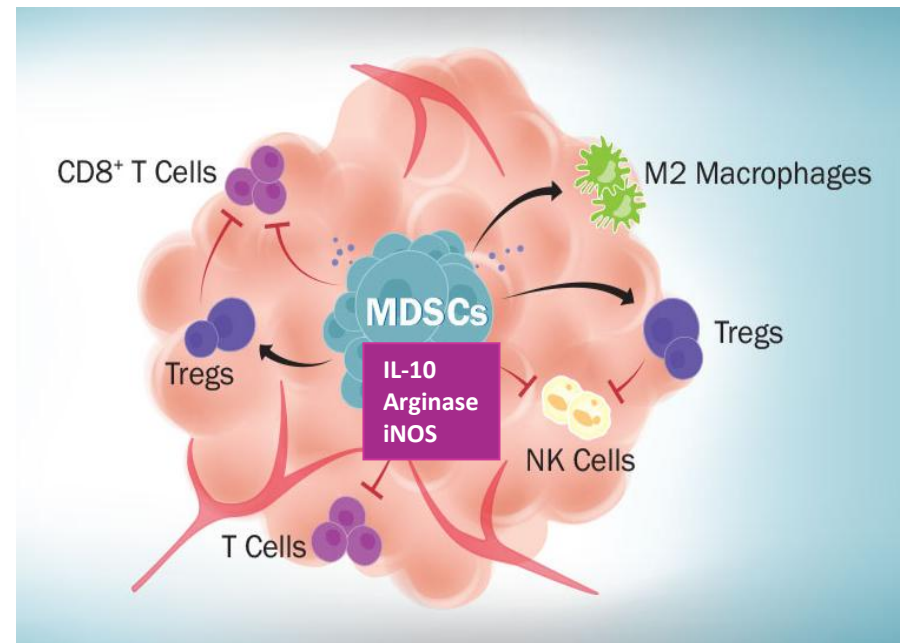
Production of immunosuppressive proteins



Evasão das respostas imunológicas pelo tumor

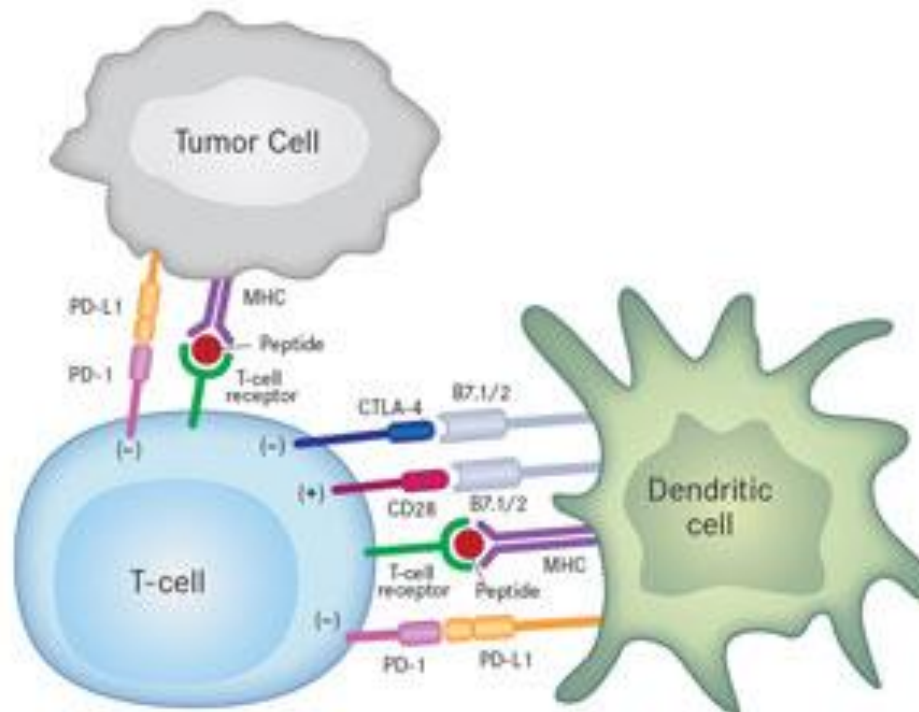
Diversas populações celulares podem suprimir a resposta imune antitumoral:

- Macrófagos associados a tumor (**TAM**): M2 $\rightarrow$ TGF- β
- Células T reguladoras (**T reg**)
- Células supressoras derivadas de mielóides (**MDSC**)



Evasão das respostas imunológicas pelo tumor

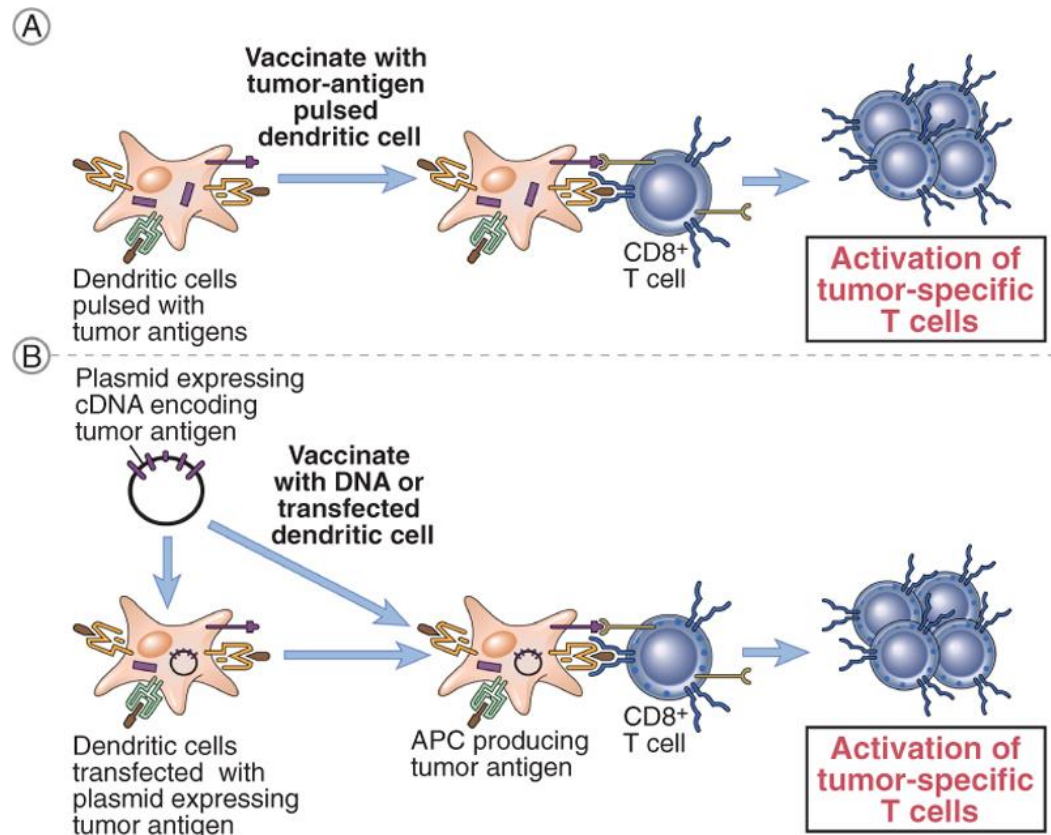
- Tumores apresentam baixos níveis de co-estimuladores B7
- Anergia das células T induzida pela interação **CTLA-4/B7** e **PD-1/PD-L1**



Imunoterapia contra Tumores: Estimulação da resposta imune contra os tumores

Imunização de indivíduos portadores de tumor com células tumorais mortas ou Ags tumorais

- Transferência céls dendríticas transfectadas com cDNA ou Ags tumorais



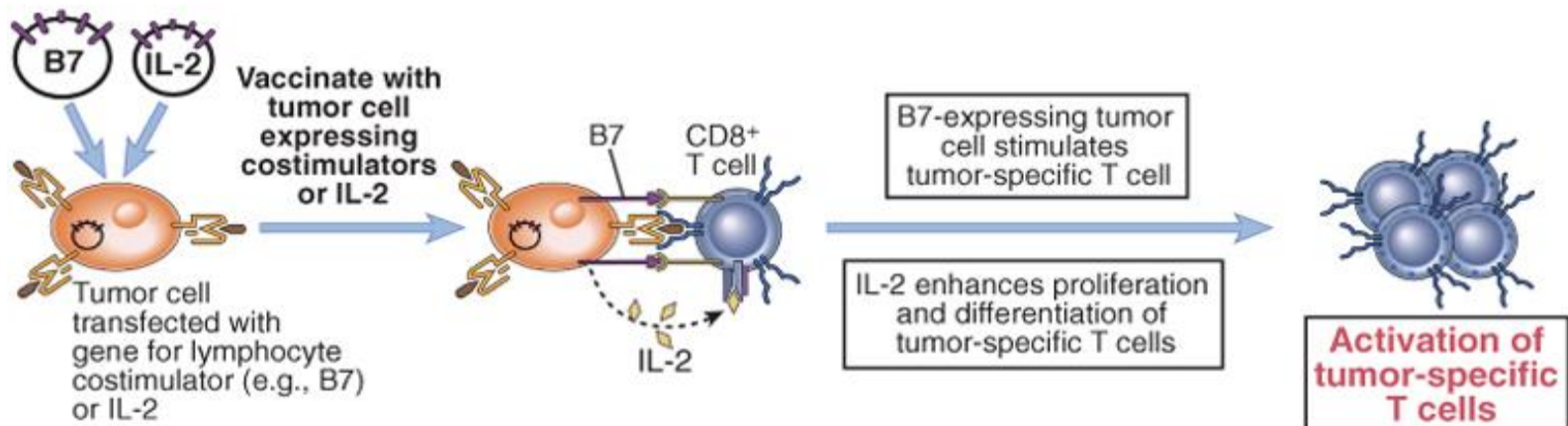
Imunoterapia contra Tumores: Estimulação da resposta imune contra os tumores

Vacinação com vacinas virais:

- **Hepatite B:** protege parcialmente contra desenvolvimento de carcinoma hepatocelular
- **HPV:** protege contra câncer do colo do útero

Imunoterapia contra Tumores: Estimulação da resposta imune contra os tumores

- A imunidade contra tumores pode ser aumentada pela expressão de citocinas e moléculas co-estimulatórias em céls. tumorais
- Tratamento de pacientes com tumor com citocinas que estimulam a proliferação de linfócitos T e céls NK



Terapia sistêmica com Citocinas

Citocina	Rejeição tumoral	Ensaio clínico	Toxicidade
IL-2	Sim	Melanoma, renal, câncer de cólon (<15%)	Permeabilidade vascular, choque, edema pulmonar
IFN- α	Não	Melanoma	Febre, fadiga
TNF- α	Apenas local	Sarcoma, melanoma	Síndrome de choque-séptico
IL-12	Variável	Fase I melanoma	Função hepática anormal
GM-CSF	Não	Recuperação da medula óssea	Dor óssea

Terapia com inibidores de *checkpoint*



James P. Allison (right) and Tasuku Honjo (left) were awarded the 2018 Nobel Prize in Medicine.

Credit: Sam Yeh/AFP/Getty Images

Tasuku Honjo
Kyoto University (Japan)
PD-1 / PD-L1

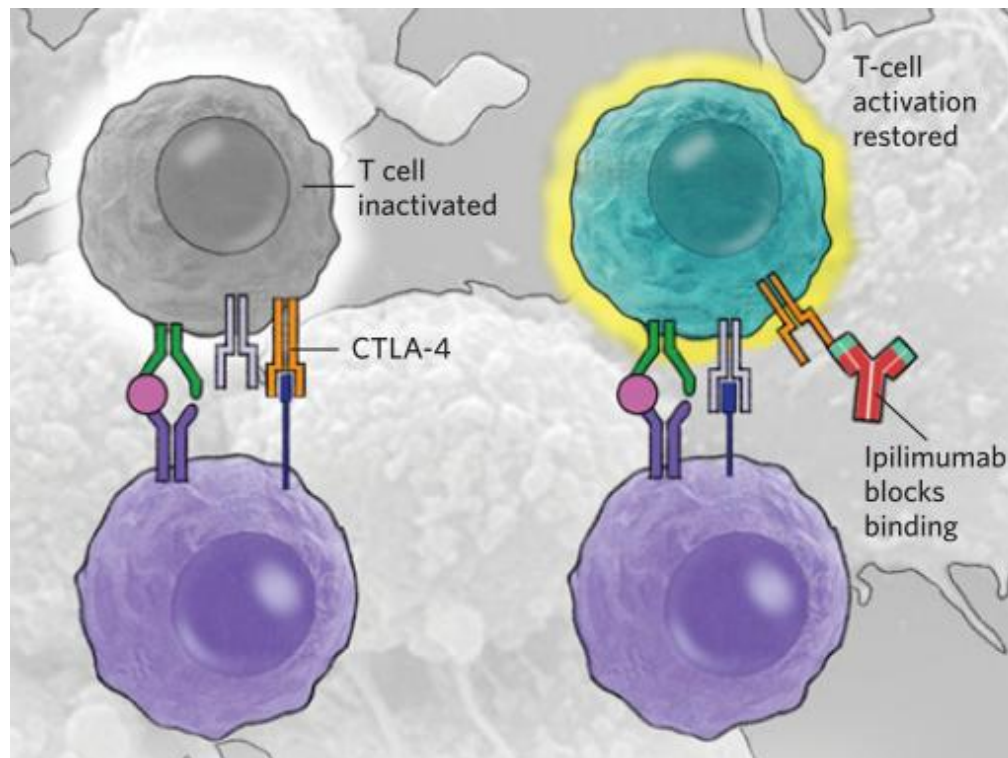
James P. Allison
University of Texas (U.S.A)
CTLA-4/B7

Imunoterapia

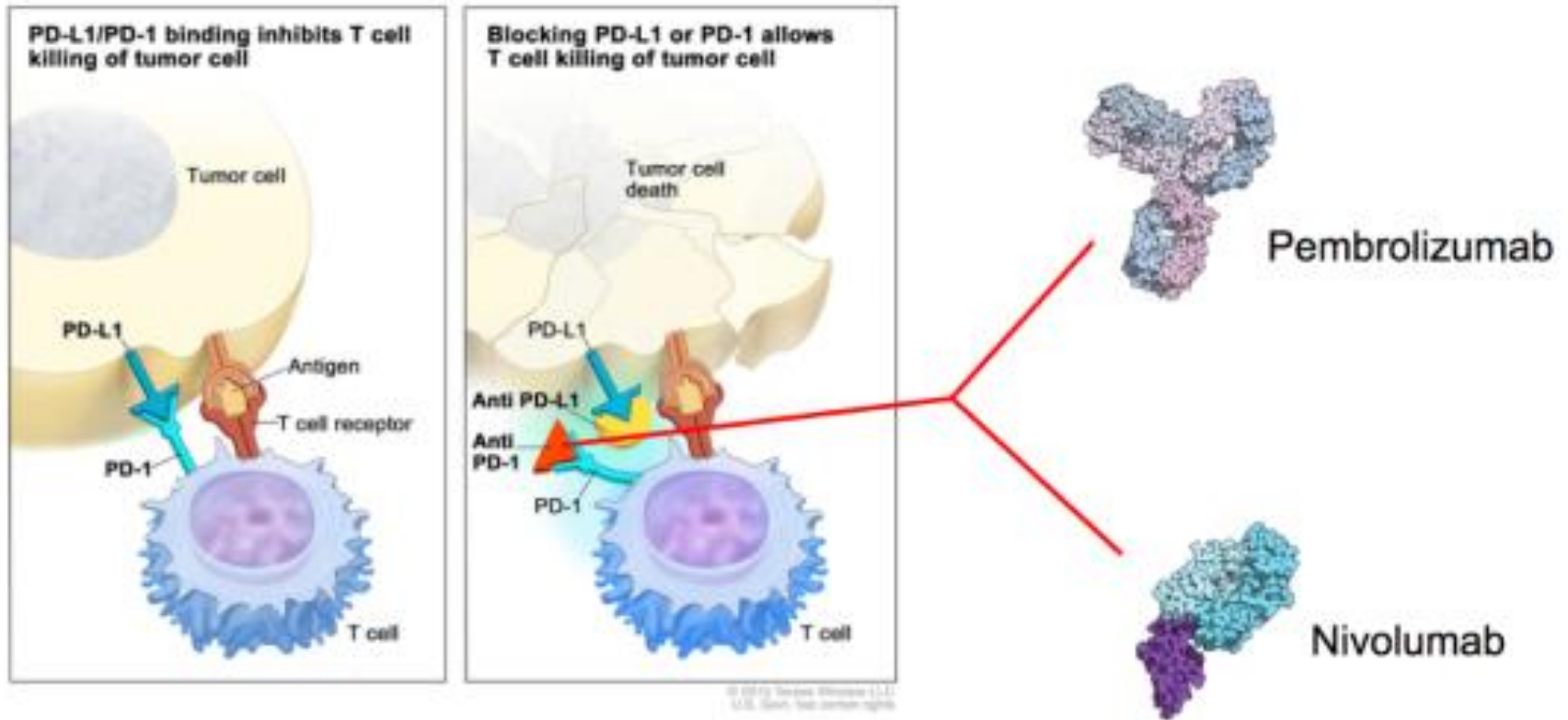
<https://www.youtube.com/watch?v=UbFjiWOBErA>

Imunoterapia contra Tumores: Terapia com inibidores de *checkpoint*

- Uso de anticorpos que bloqueiam o CTLA-4 e aumentam a resposta de linfócitos T



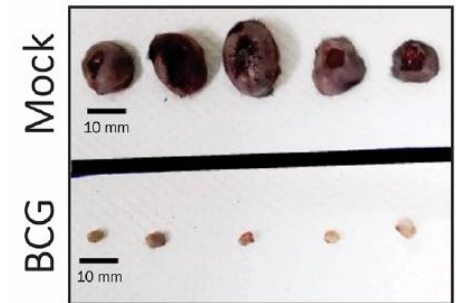
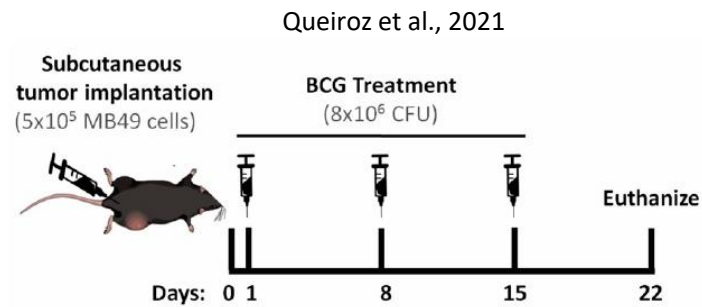
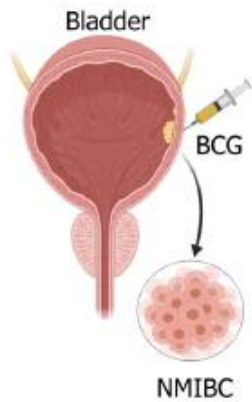
Imunoterapia contra Tumores: Terapia com inibidores de *checkpoint*



Imunoterapia contra Tumores: Estimulação da resposta imune contra os tumores

- Tratamento sistêmico com agentes que funcionam como ativadores policlonais de linfócitos T: **anticorpo anti-CD3** (Leucemia Linfoblástica Aguda Cels T – LLA)
- Estimulação inespecífica do sistema imunológico através da administração local de substâncias inflamatórias: **BCG (câncer de bexiga)**

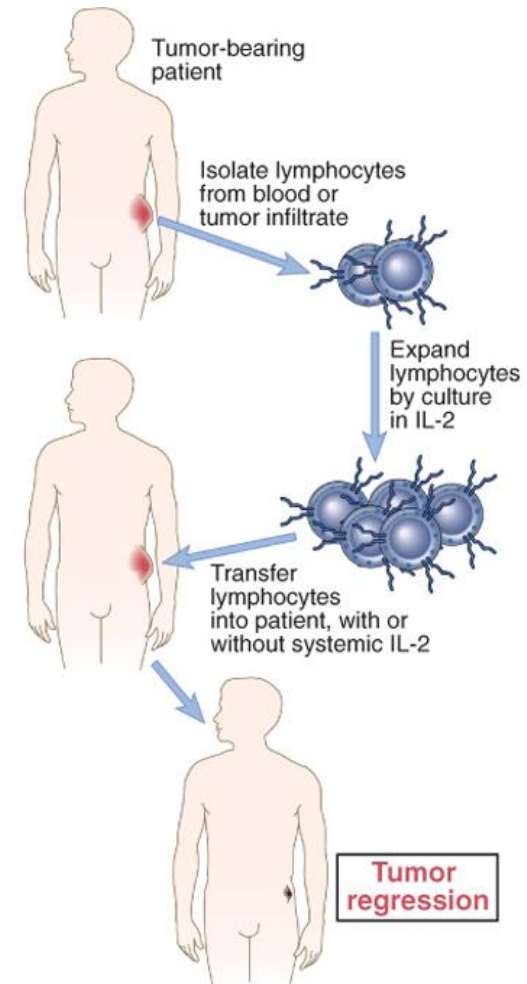
Imunoterapia com BCG



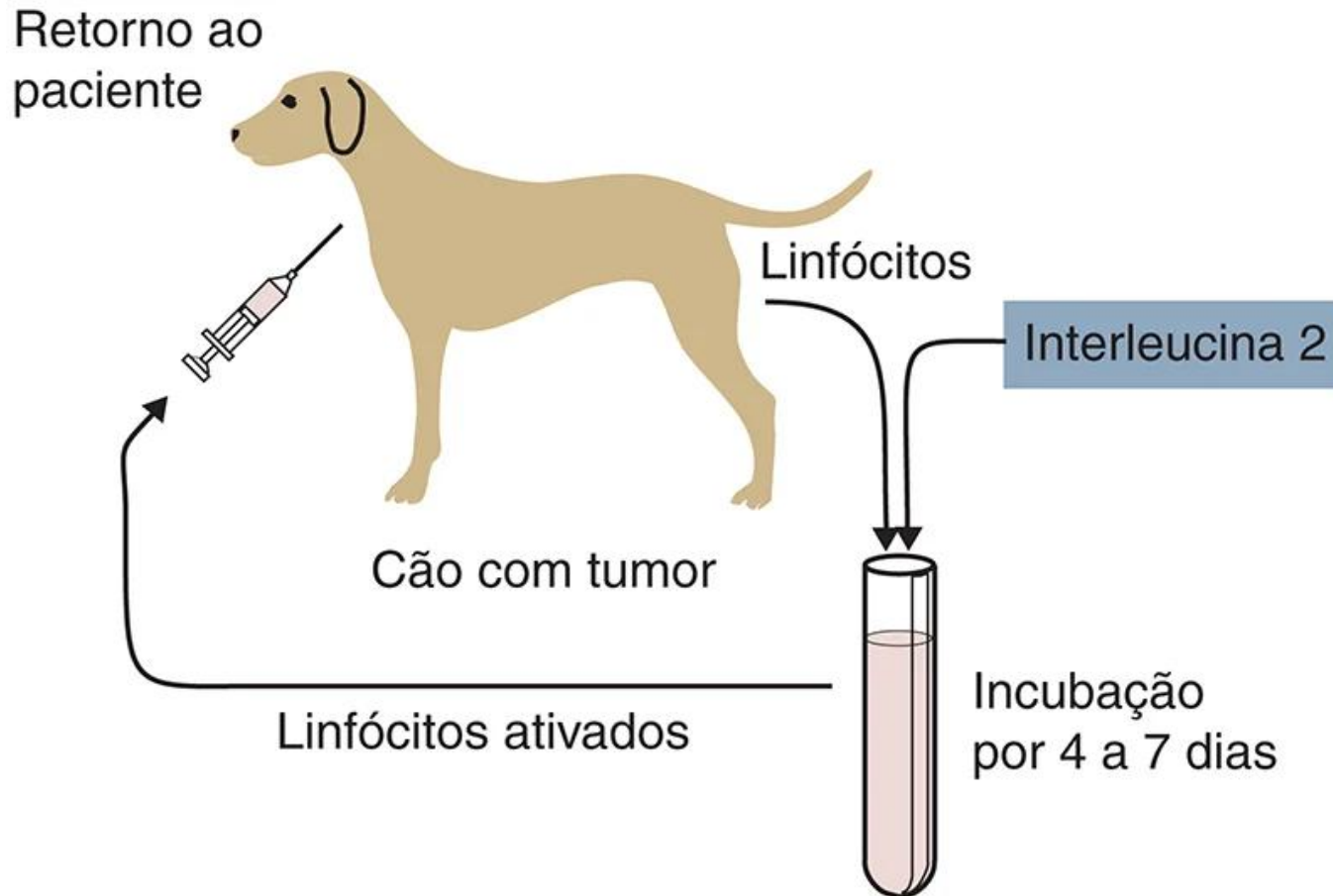
Imunoterapia contra Tumores:

Imunoterapia com transferência de células T

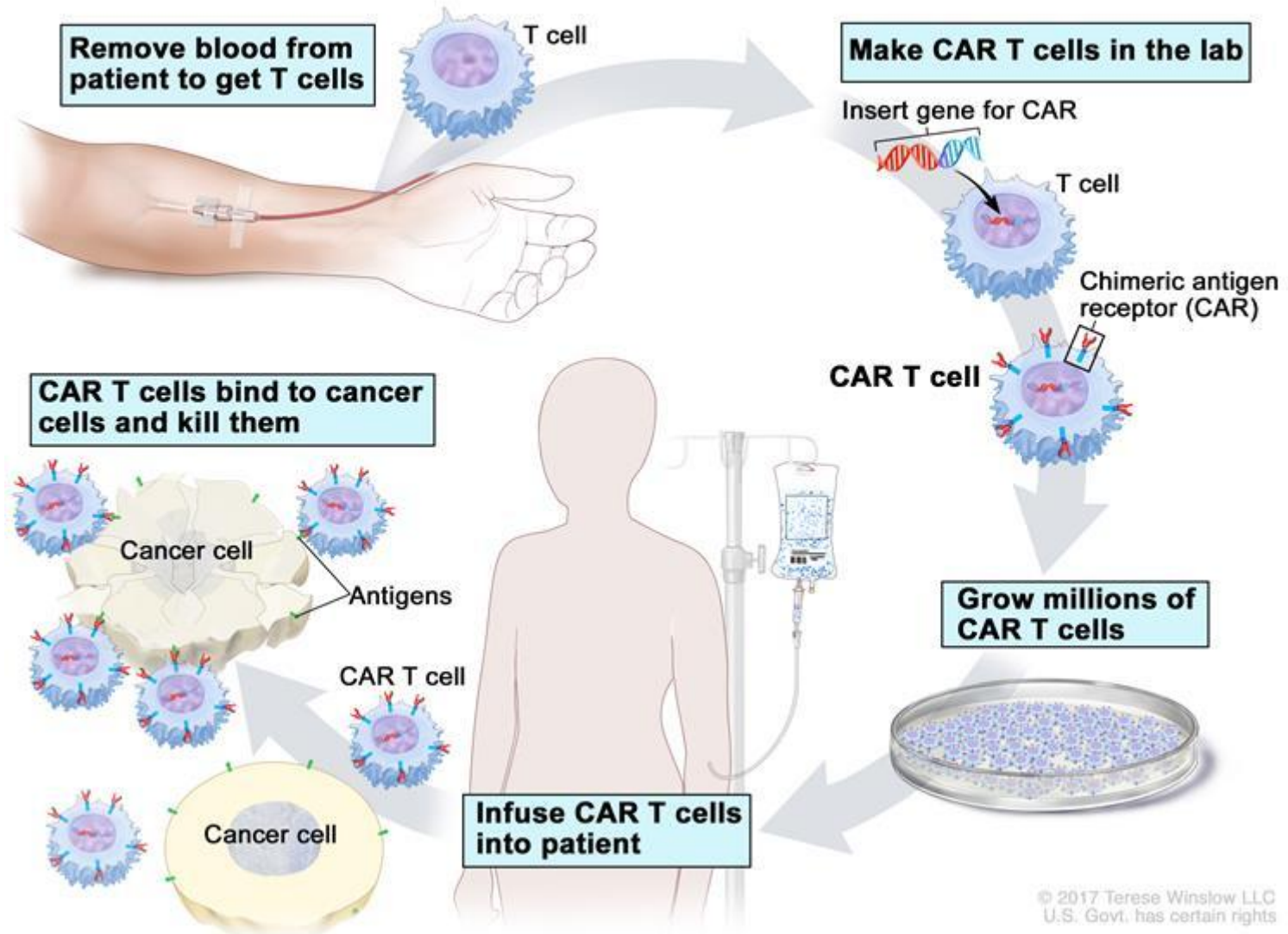
- Leucócitos do sangue periférico do paciente são removidos e tratados com IL-2 ex vivo e transferidos de volta para o paciente: **lymphokine-activated killer cell -LAK cells** (efeito colateral)



LAK cells in dogs



CAR T-cell Therapy



© 2017 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

Brasileiro com câncer terminal terá alta após terapia genética pioneira obter sucesso pela 1ª vez na América Latina

Homem de 64 anos tinha linfoma e tomava morfina todo dia. Pesquisa da USP-Fapesp criou método 100% brasileiro para aplicar técnica norte-americana CART-Cell, que pode custar mais de US\$ 475 mil.

Por Fabio Manzano, G1

10/10/2019 20h01 · Atualizado há 3 anos

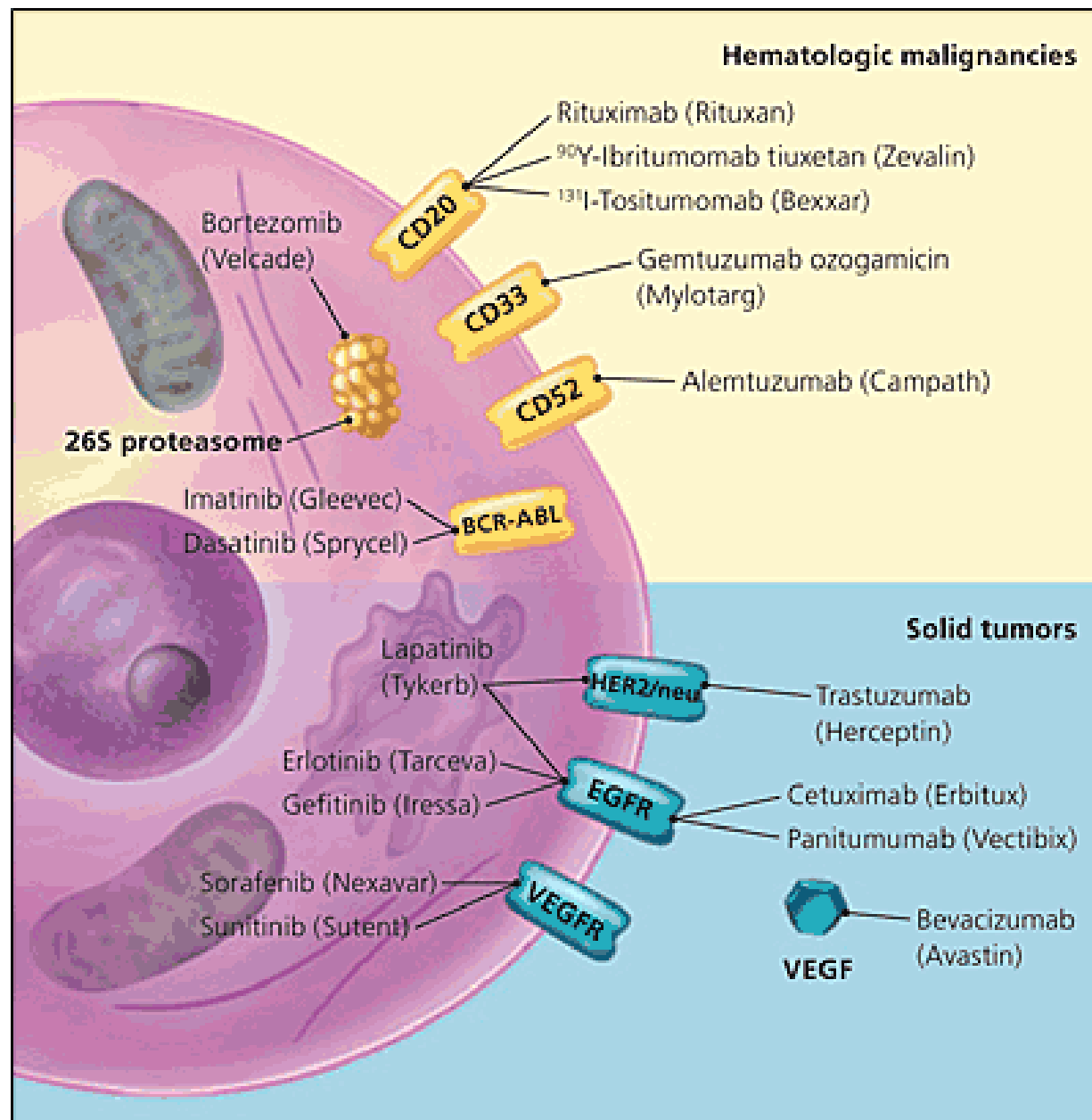


Imunoterapia contra Tumores: Imunoterapia com anticorpos

- **Anticorpos monoclonais específicos para antígenos tumorais podem ser úteis na imunoterapia**
- Os Acs tem as suas ações efetoras via ativação de complemento, opsonização e fagocitose

Anticorpos anti-tumorais

Especificidade do anticorpo	Forma de anticorpo usada	Ensaaios clínicos
Her-2/Neu	Monoclonal de camundongo humanizado	Câncer de mama
CD20 (célula B)	Monoclonal de camundongo humanizado	Linfoma de células B
CD10	Monoclonal de camundongo humanizado	Linfoma de células B
CEA	Monoclonal de camundongo humanizado	Câncer de pulmão e gastrointestinais
CA-125	Monoclonal de camundongo humanizado	Câncer de ovário
GD3 gangliosídeo	Monoclonal de camundongo humanizado	Melanoma



Artigos Indicados



Hanahan D, Weinberg RA. **Hallmarks of cancer: the next generation.** Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.

Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. **Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion.** Science. 2011 Mar 25;331(6024):1565-70. doi: 10.1126/science.1203486. PMID: 21436444.

Chen DS, Mellman I. **Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle.** Immunity. 2013 Jul 25;39(1):1-10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012. PMID: 23890059.

Galon J, Angell HK, Bedognetti D, Marincola FM. **The continuum of cancer immunosurveillance: prognostic, predictive, and mechanistic signatures.** Immunity. 2013 Jul 25;39(1):11-26. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.008. PMID: 23890060.

Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. **'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges.** Nat Rev Drug Discov. 2020 Mar;19(3):185-199. doi: 10.1038/s41573-019-0051-2. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31900462.