

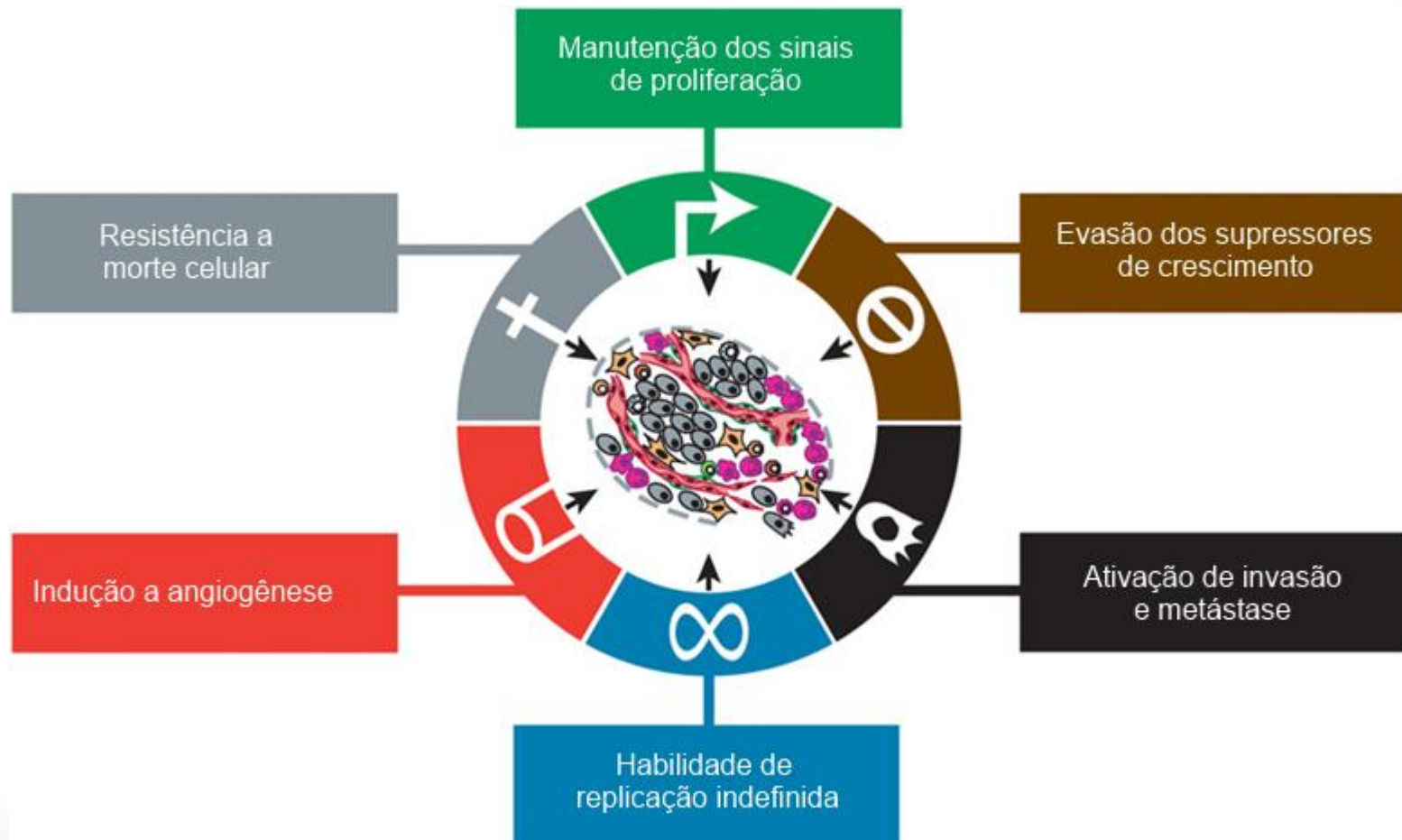
**Curso de Odontologia
Disciplina BMI0277 - 2019**

Câncer

Tandressa Souza Berguetti

**Departamento de Imunologia
ICB - USP**

Definição: câncer é o nome dado a um grupo de doenças relacionadas, mas de diferentes origens, em que as células compartilham características comuns que contribuem para sua sobrevivência em detrimento da perda da homeostase tecidual



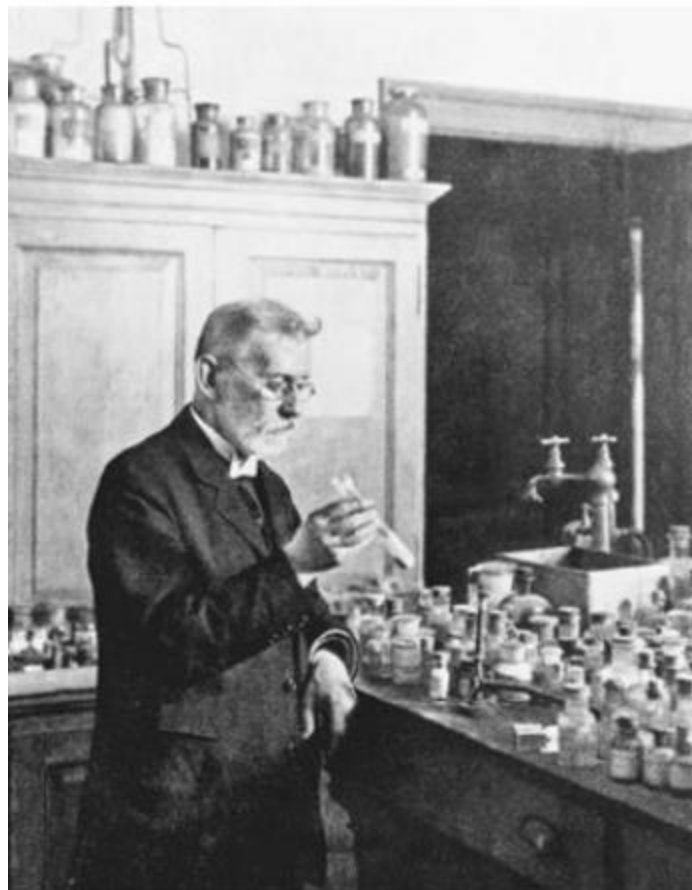
Adaptado de Hanahan and Weinberg, *Cell*, 2000



Vigilância imunológica

**Primeira
hipótese:
Defesa do
hospedeiro**

**Paul
Ehrlich
1909**



Vigilância imunológica

**Primeira hipótese:
Defesa do hospedeiro**

**Primeiros experimentos:
Estímulo tumoral**

**Paul Ehrlich
1909**

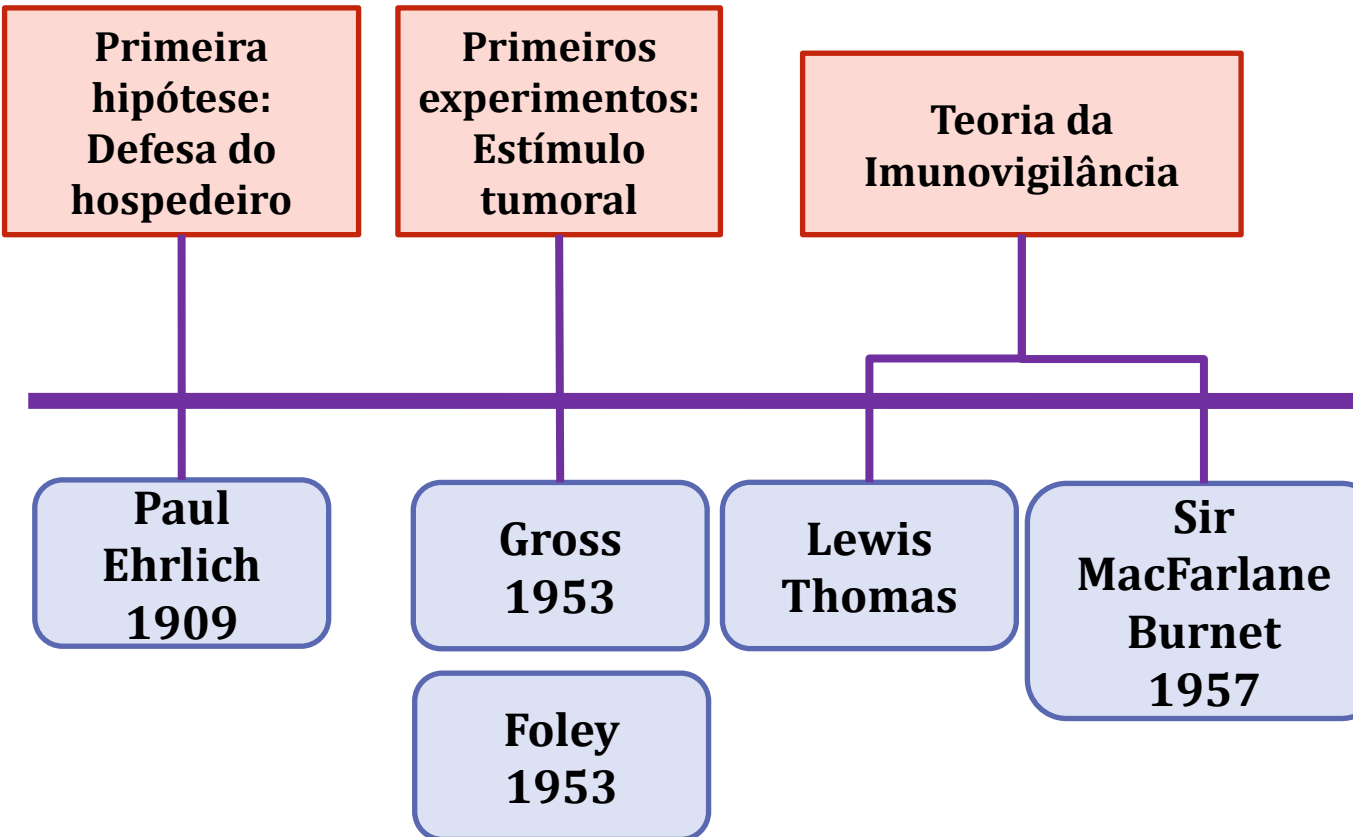
**Gross
1953**

**Foley
1953**

**Imunização contra Sarcoma
(Gross)**

**Tumor induzido por
metilcolantreno (Farley)**

Vigilância imunológica



Vigilância imunológica



Lewis Thomas

Mecanismos de Imunovigilância:

Identificação de **neo-antígenos** em células tumorais e eliminação pelo sistema imunológico.

**Manutenção da homeostase
tecidual**

Vigilância imunológica

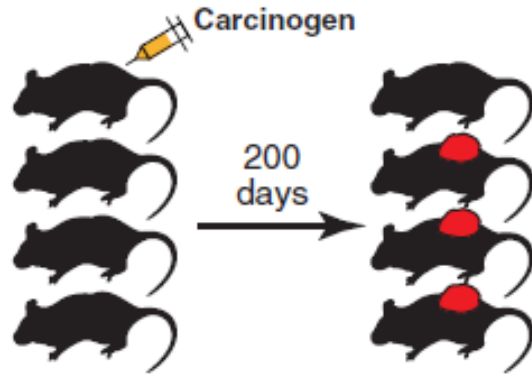


Sir Frank MacFarlane Burnet

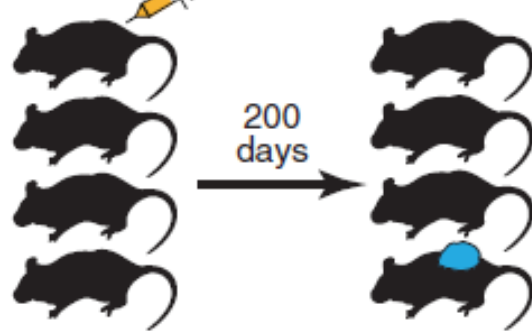
“Não é inconcebível que pequenos acúmulos de células tumorais possam se desenvolver e por sua aquisição de neo-antígenos tenham o potencial de ativar a resposta imunológica efetiva levando a uma regressão do tumor sem vestígios clínicos da sua existência”

Vigilância imunológica

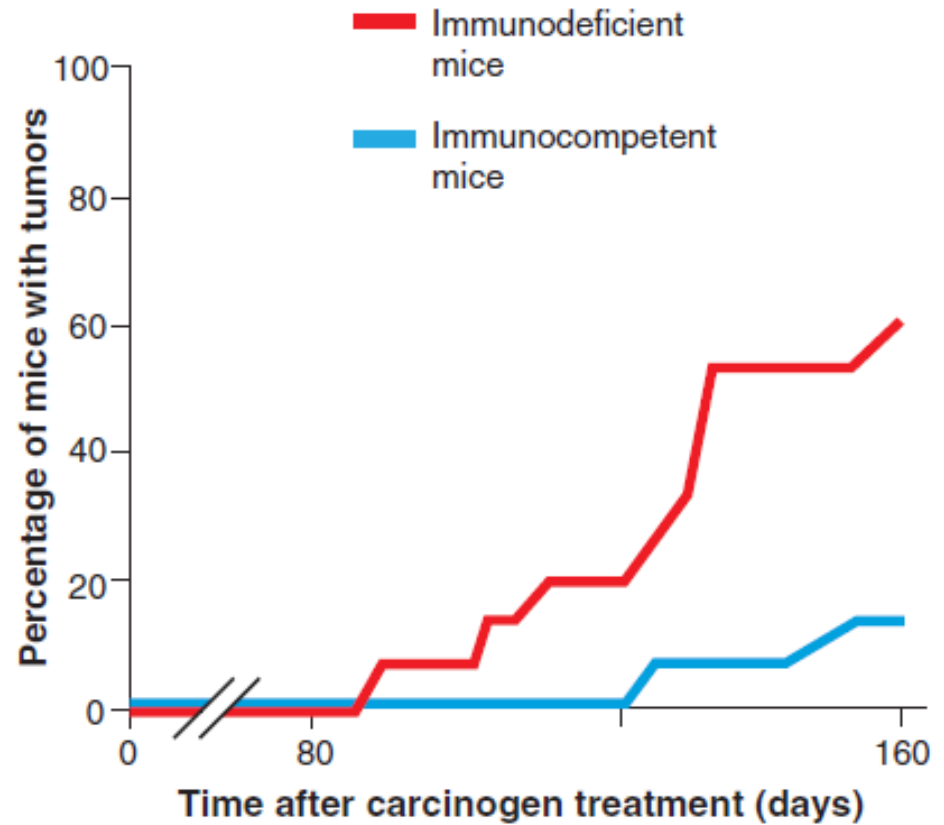
Immunodeficient mice



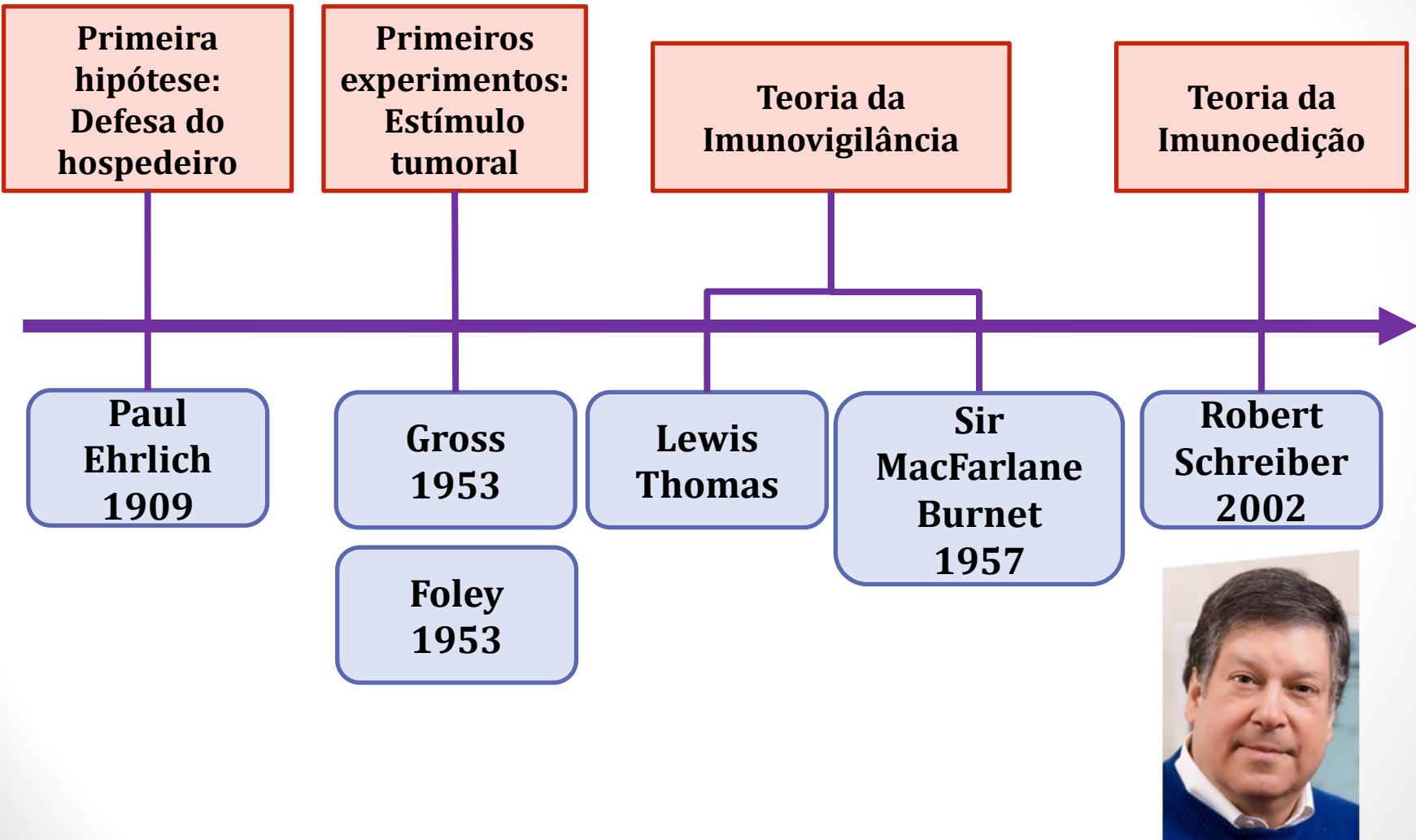
Carcinogen



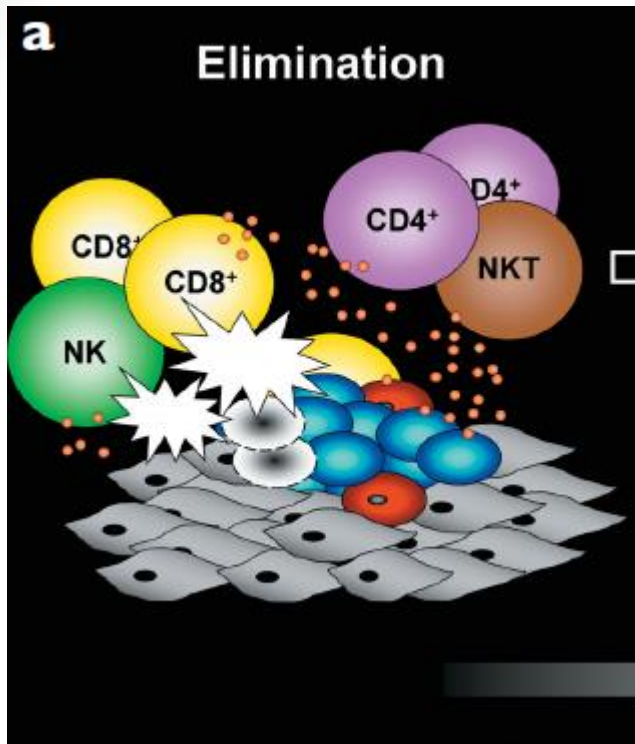
Immunocompetent mice



Vigilância imunológica

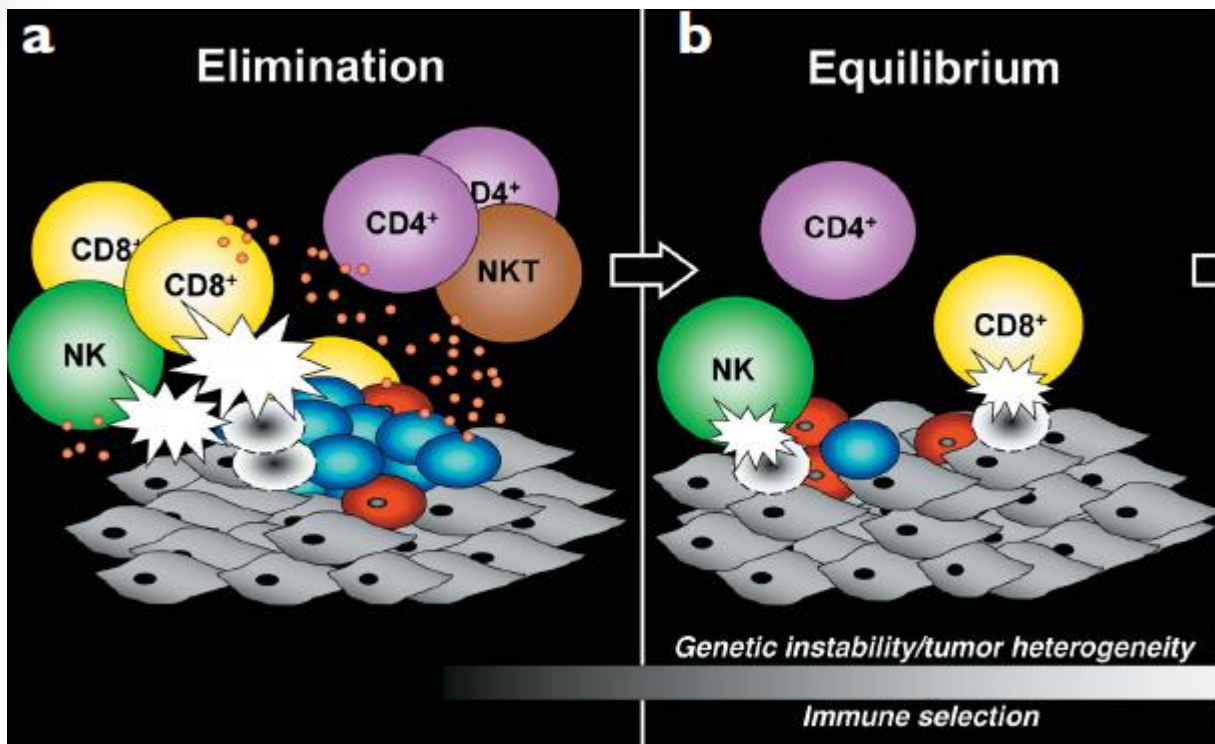


Três E's da imunoeedição tumoral



Conceito original de Imunovigilância
Início da resposta imune antitumoral

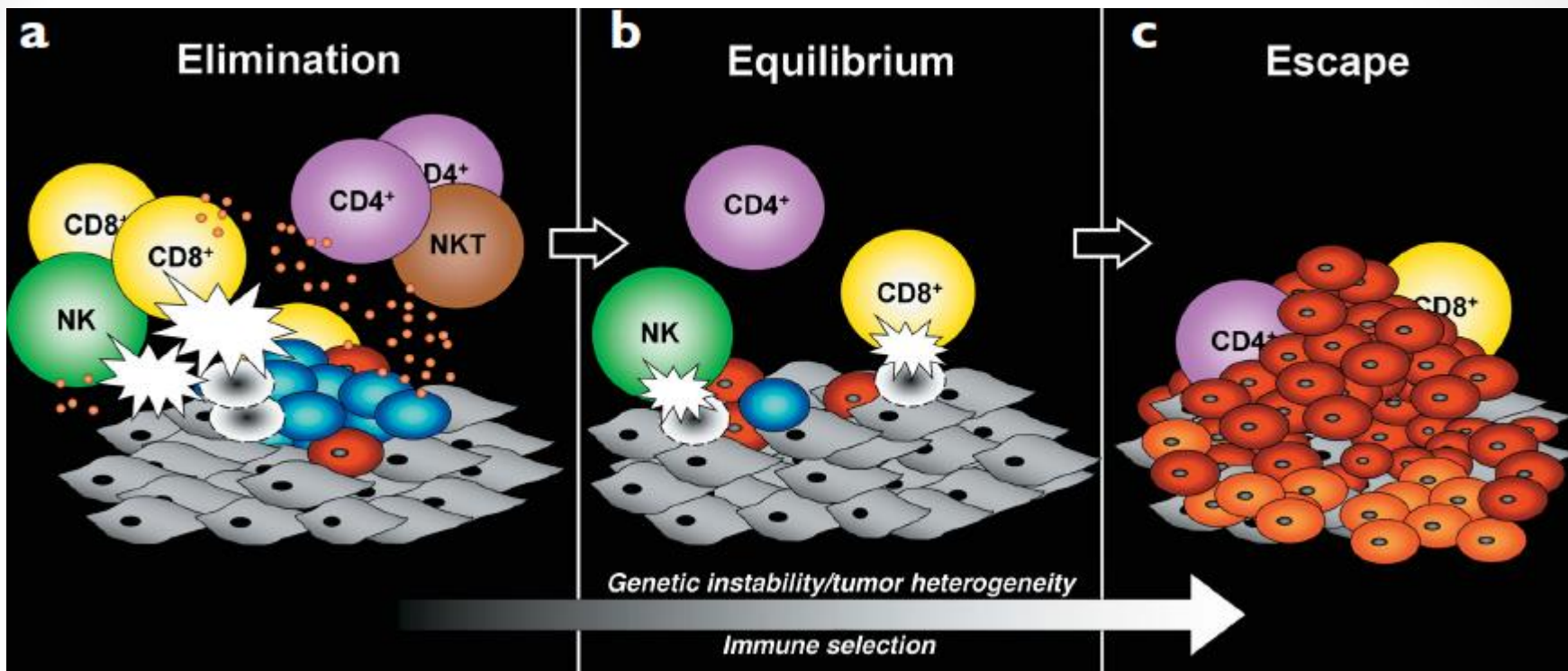
Três E's da imunoeedição tumoral



Aumento da
instabilidade
genômica das
células tumorais

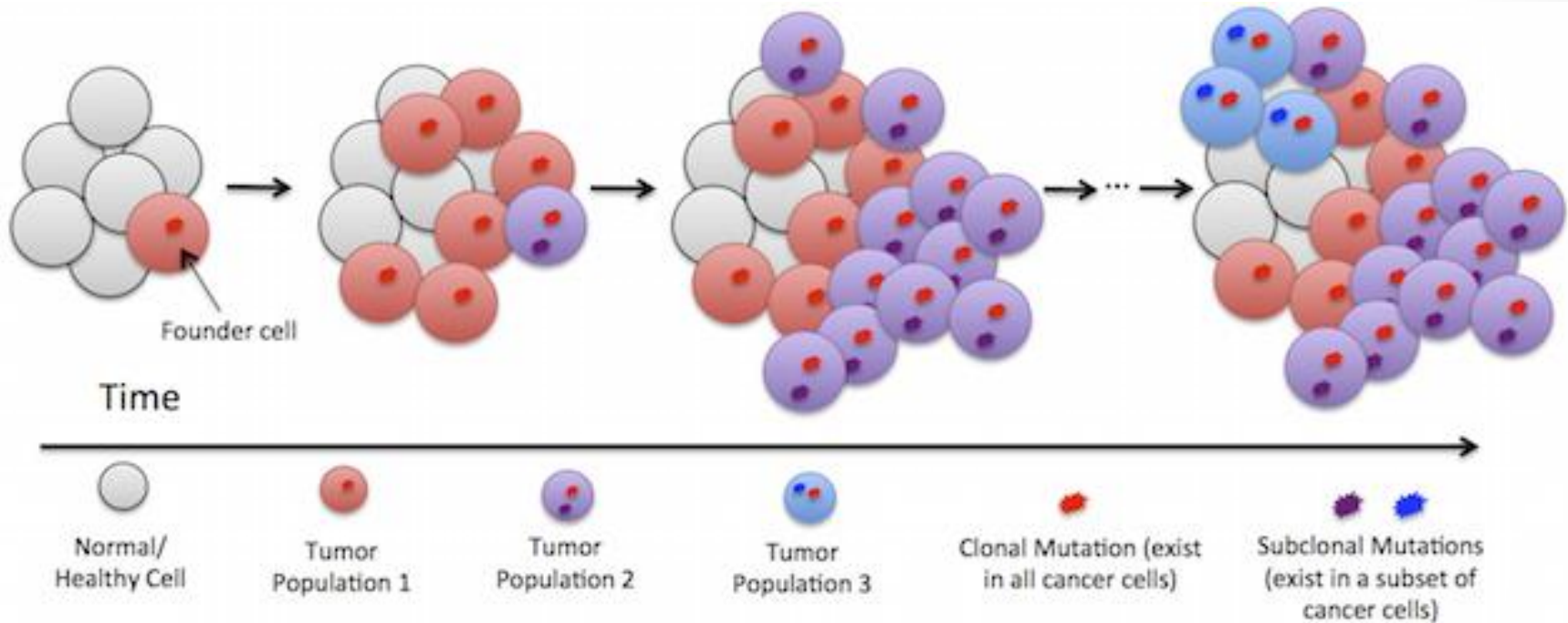
Imuno seleção de
clones

Três E's da imunoeedição tumoral

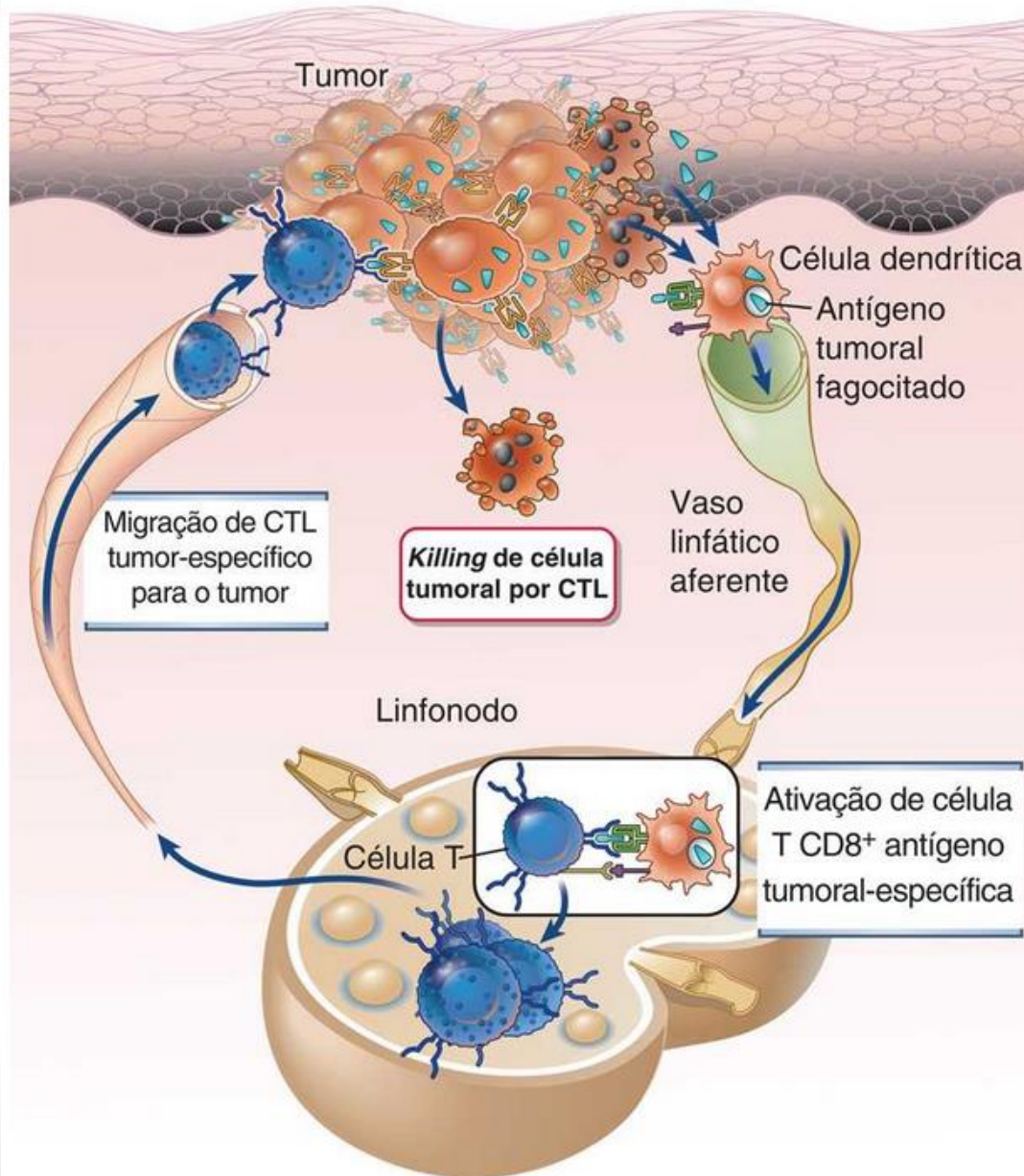


Estabelecimento da massa tumoral com diversos mecanismos de escape

Heterogeneidade tumoral

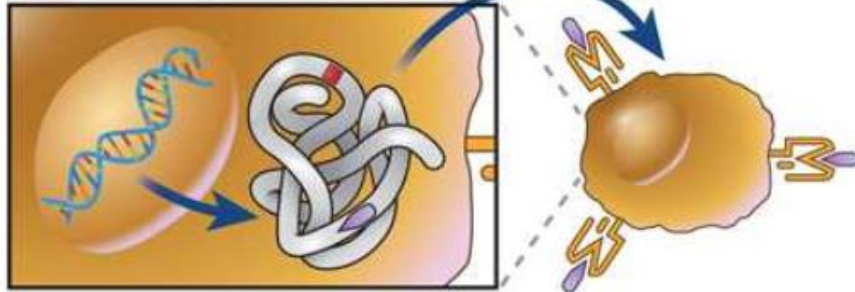


Reconhecimento do tumor



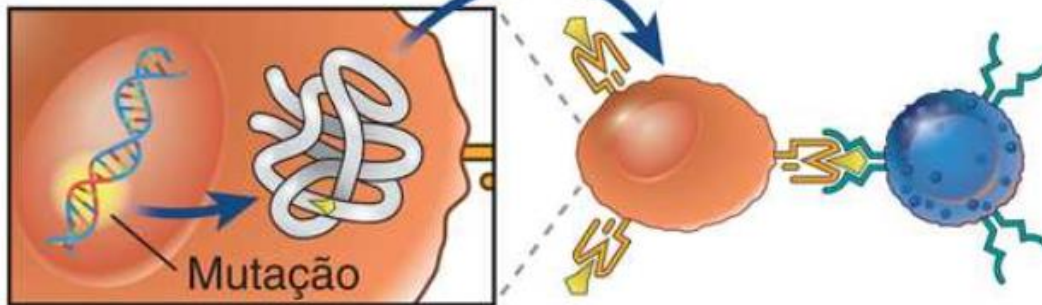
Antígenos tumorais

A Célula normal



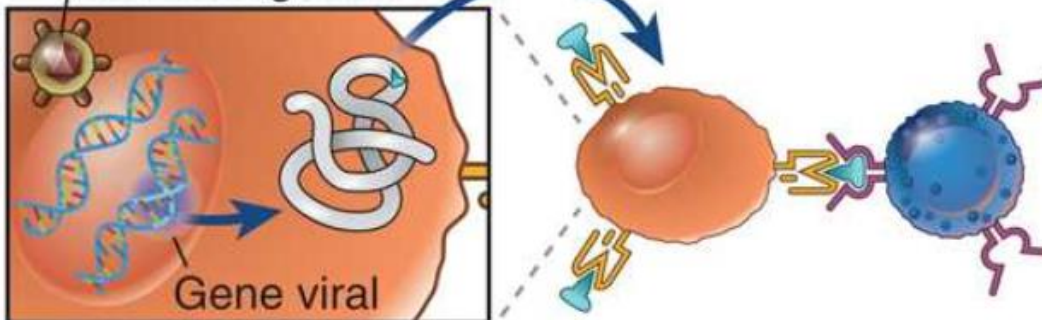
Autopeptídeos normais exibidos no MHC; células não responsivas devido à tolerância

B Célula tumoral



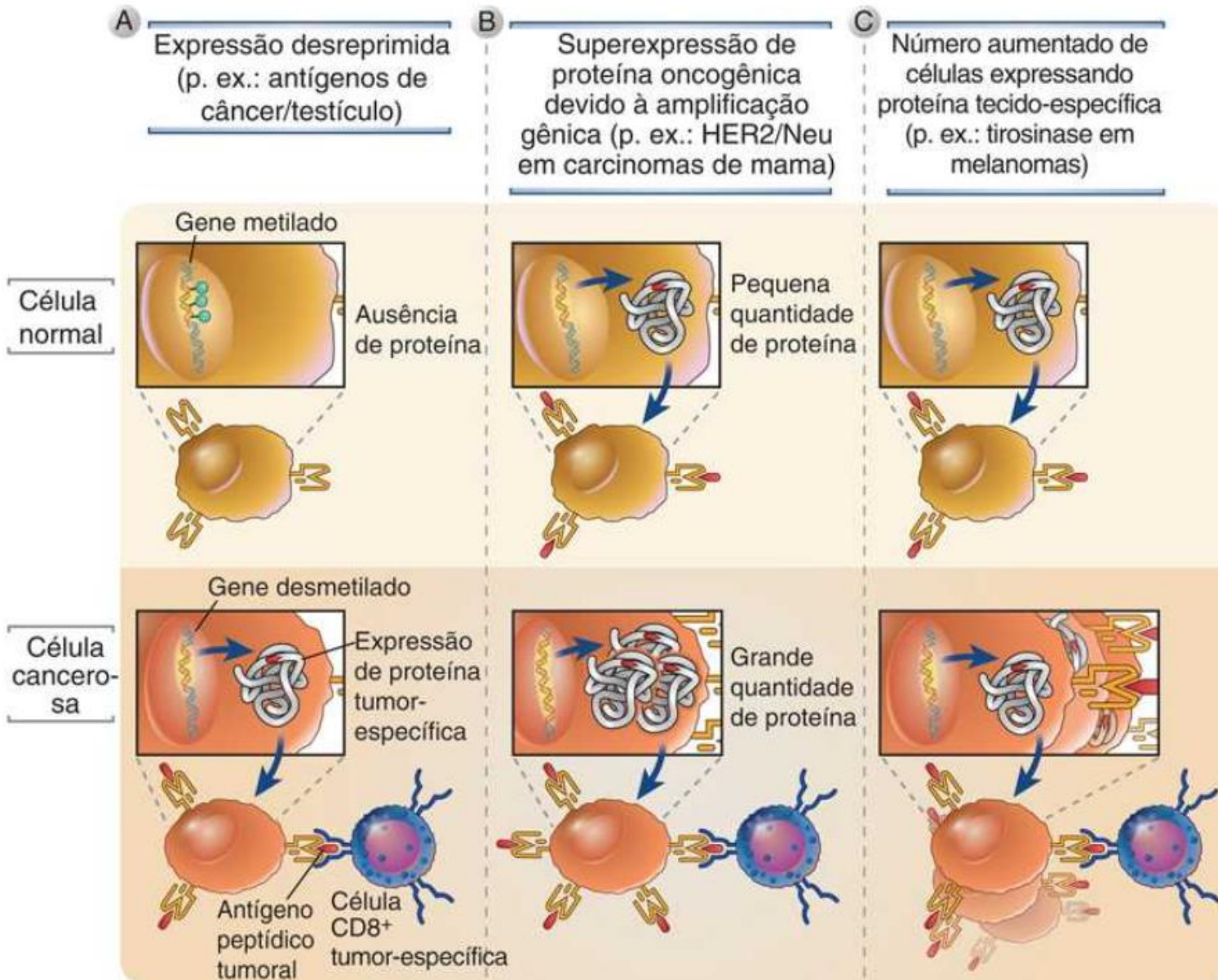
Neopéptido gerado por mutação \Rightarrow novo resíduo de contato de TCR; resposta da célula T

C Célula tumoral
Vírus oncogênico

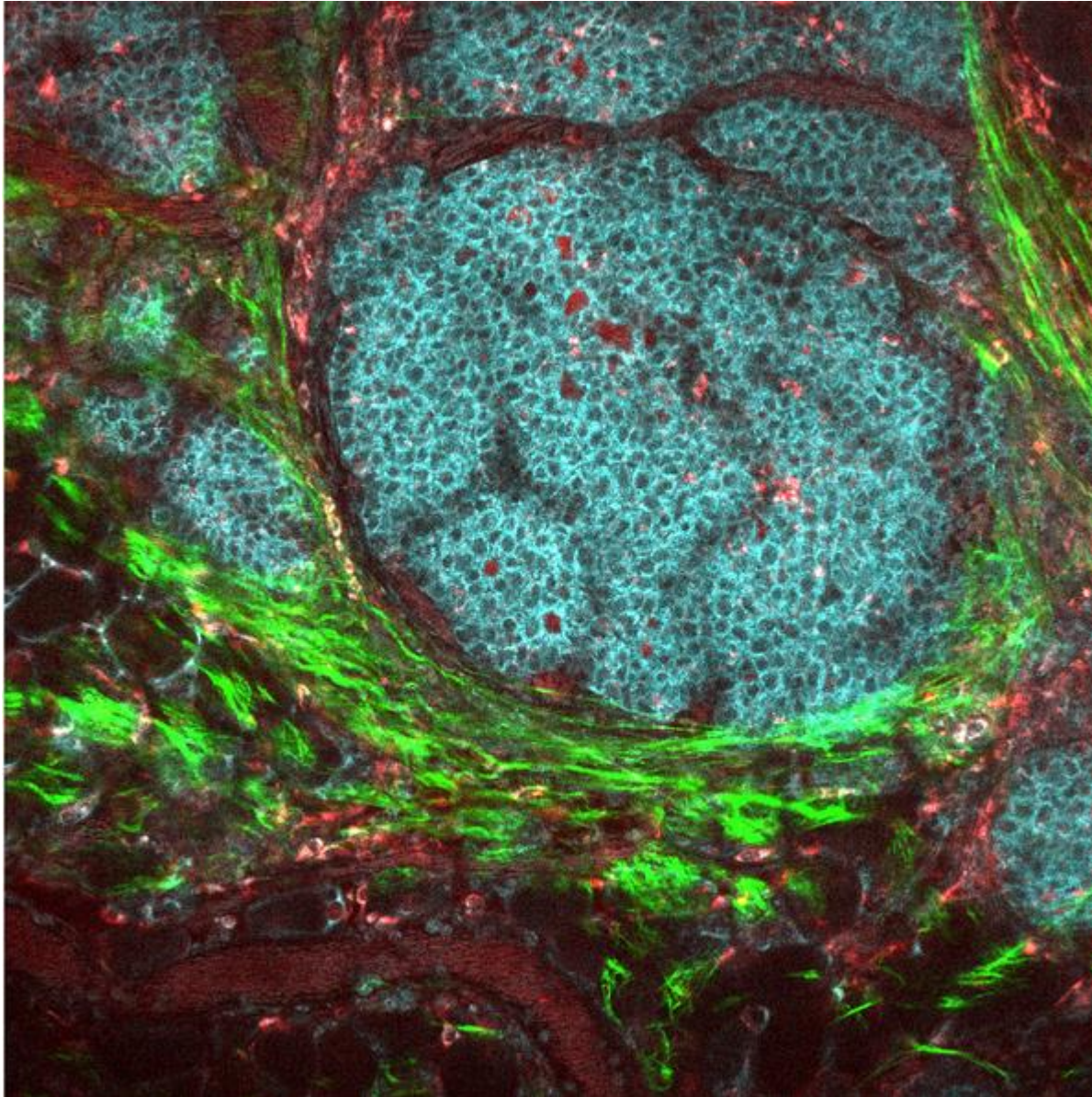


Peptídeo de uma proteína codificada por vírus oncogênico; resposta da célula T

Antígenos tumorais



Microambiente tumoral

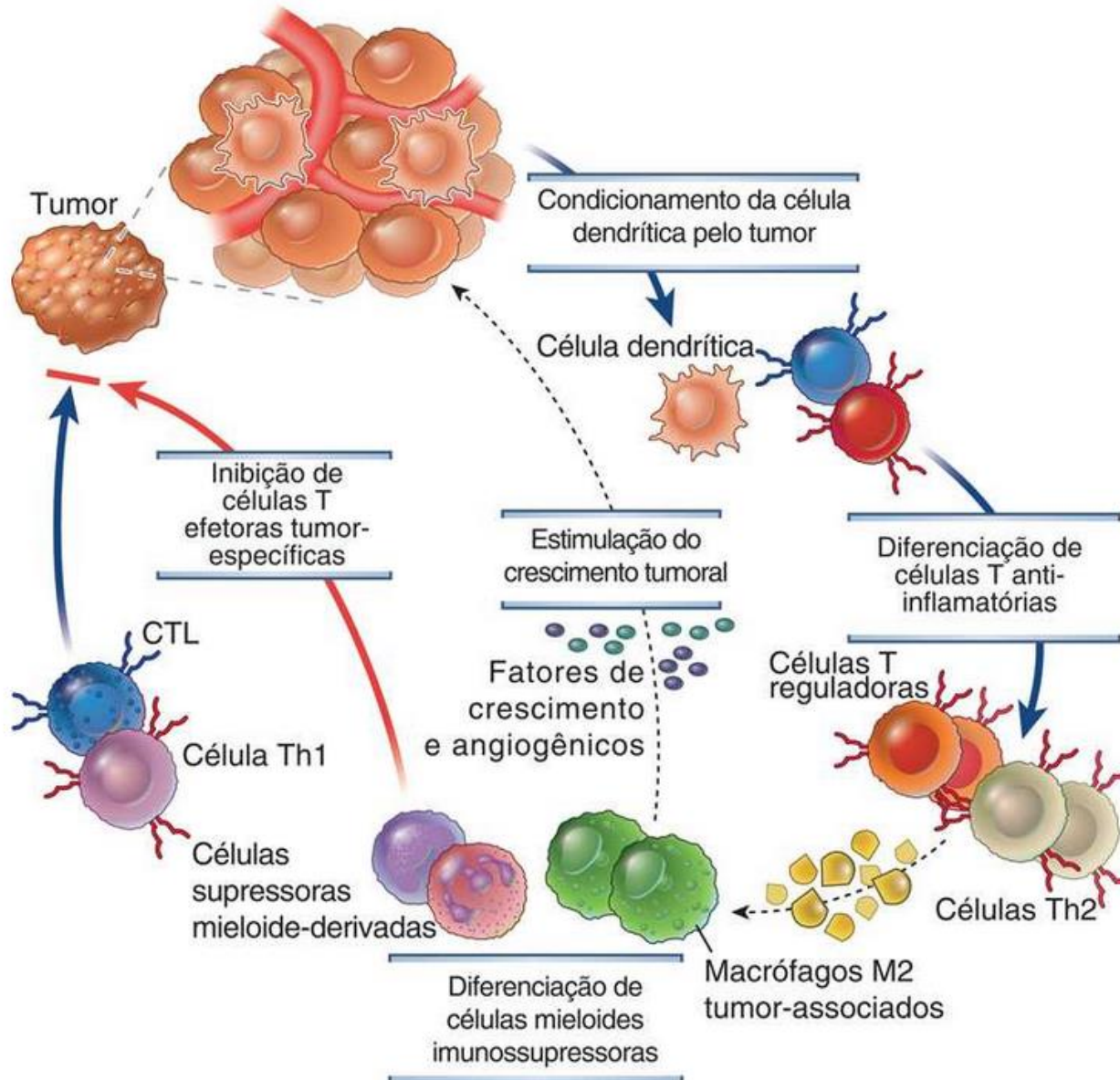


Células tumorais

Células do sistema
imune

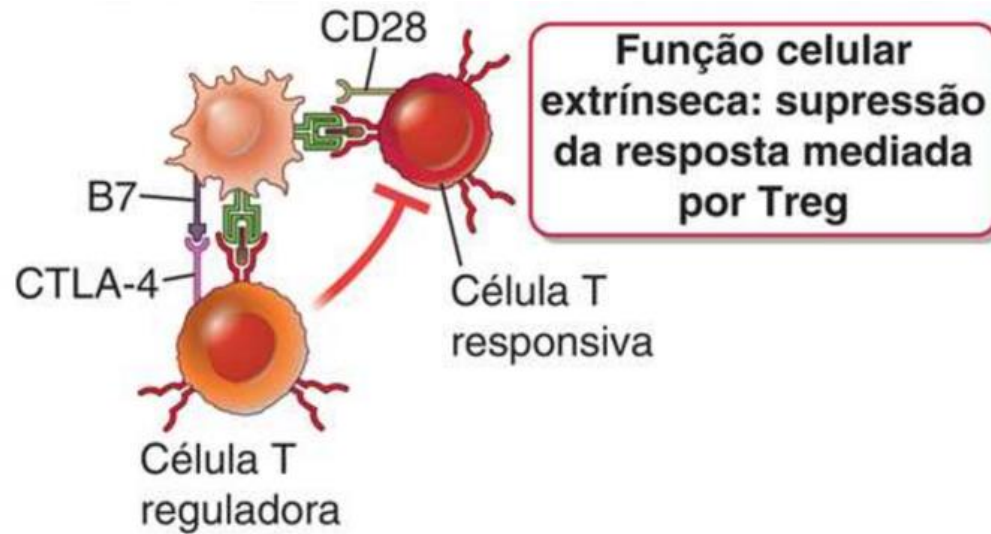
Fibras de colágeno

Microambiente tumoral

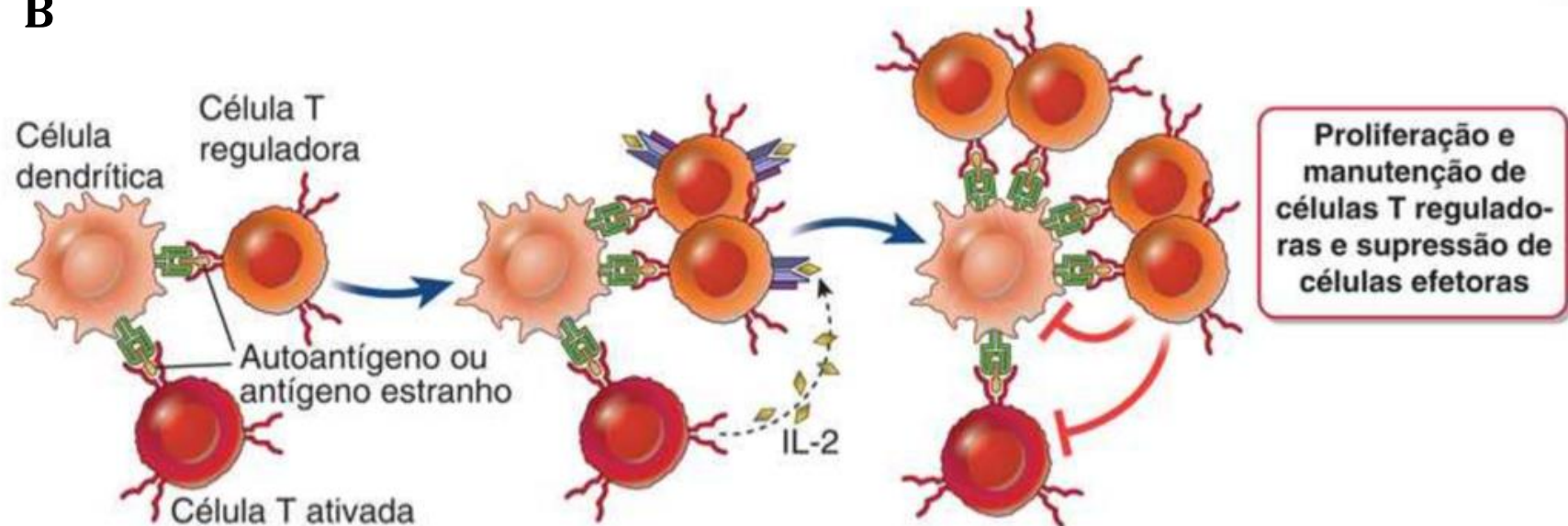


Ação de Tregs no microambiente tumoral

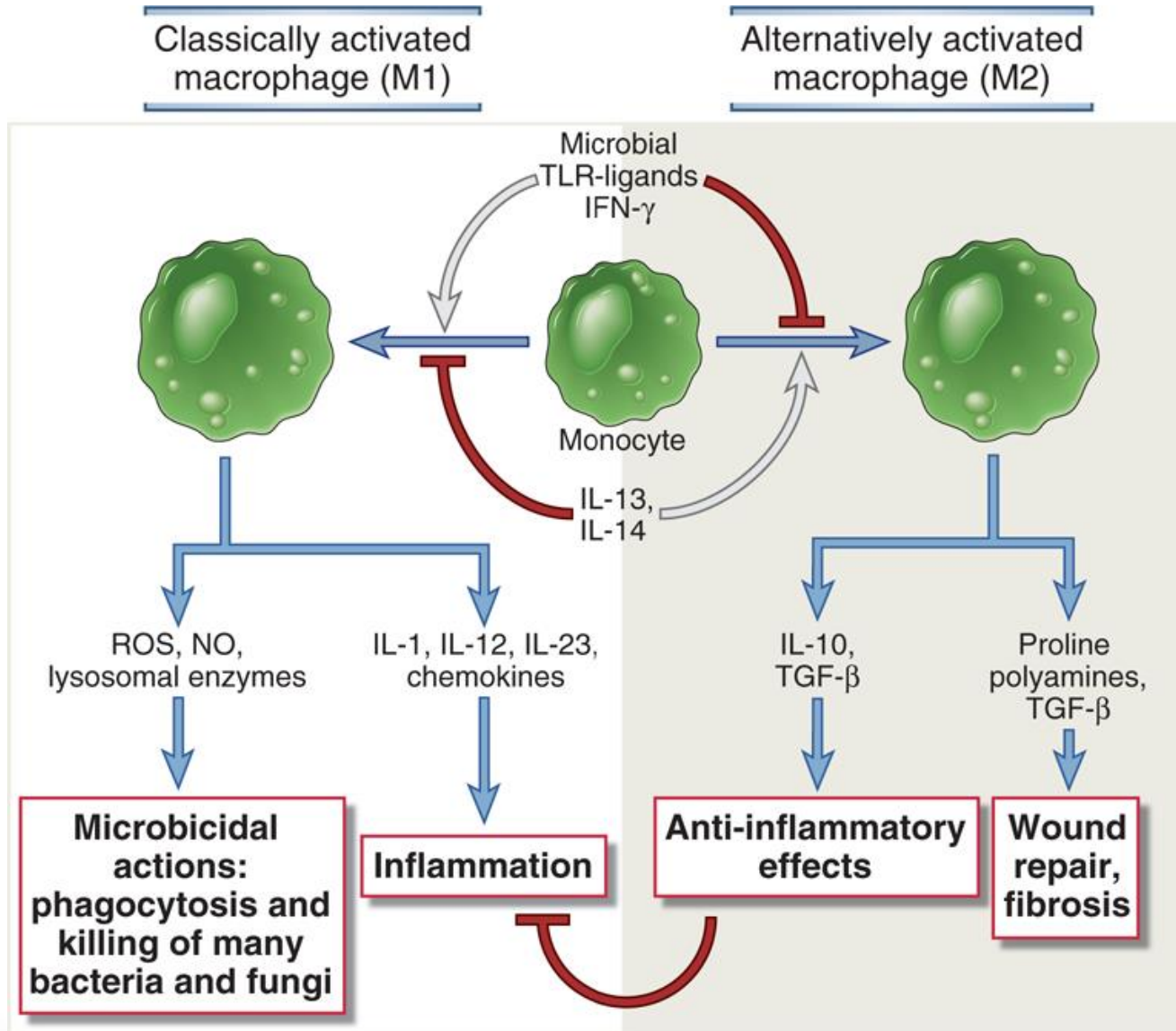
A



B



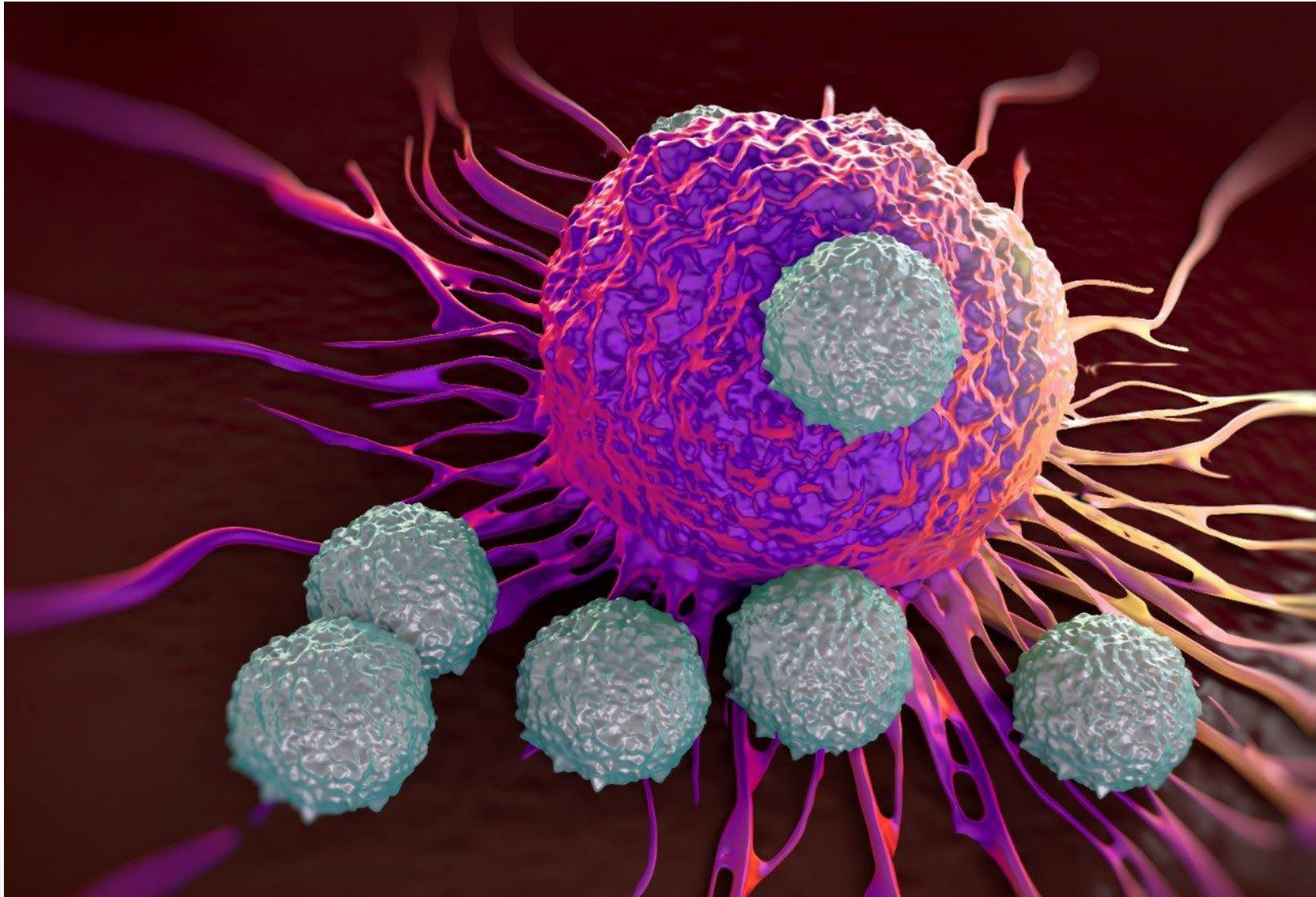
Ação de macrófagos no microambiente tumoral



Mecanismos de evasão

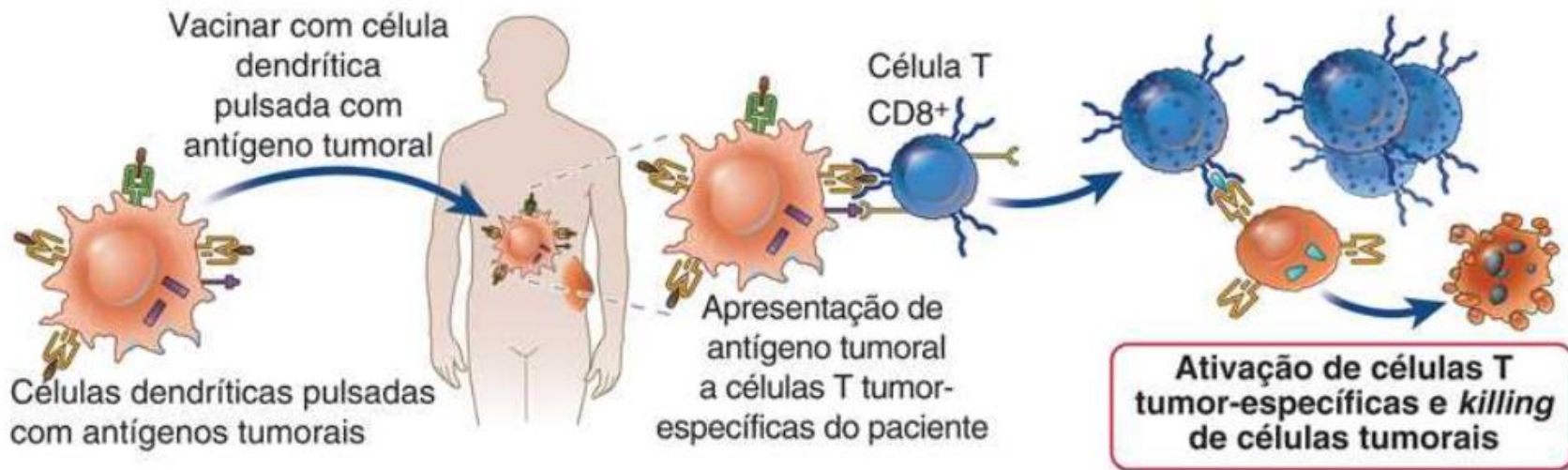
- Ausência de produção de antígenos tumorais: **baixa imunogenicidade**
- Diminuição de moléculas co-estimulatórias: **tolerância imunológica**
- Perda ou diminuição da produção de MHC classe
- Secreção de TGF- β : **inibir a função das células NK, maturação de DCs e estimula produção de células T helper**
- Expressão de PD-L1 e CTLA-4: **Inibem células T**

Imunoterapia



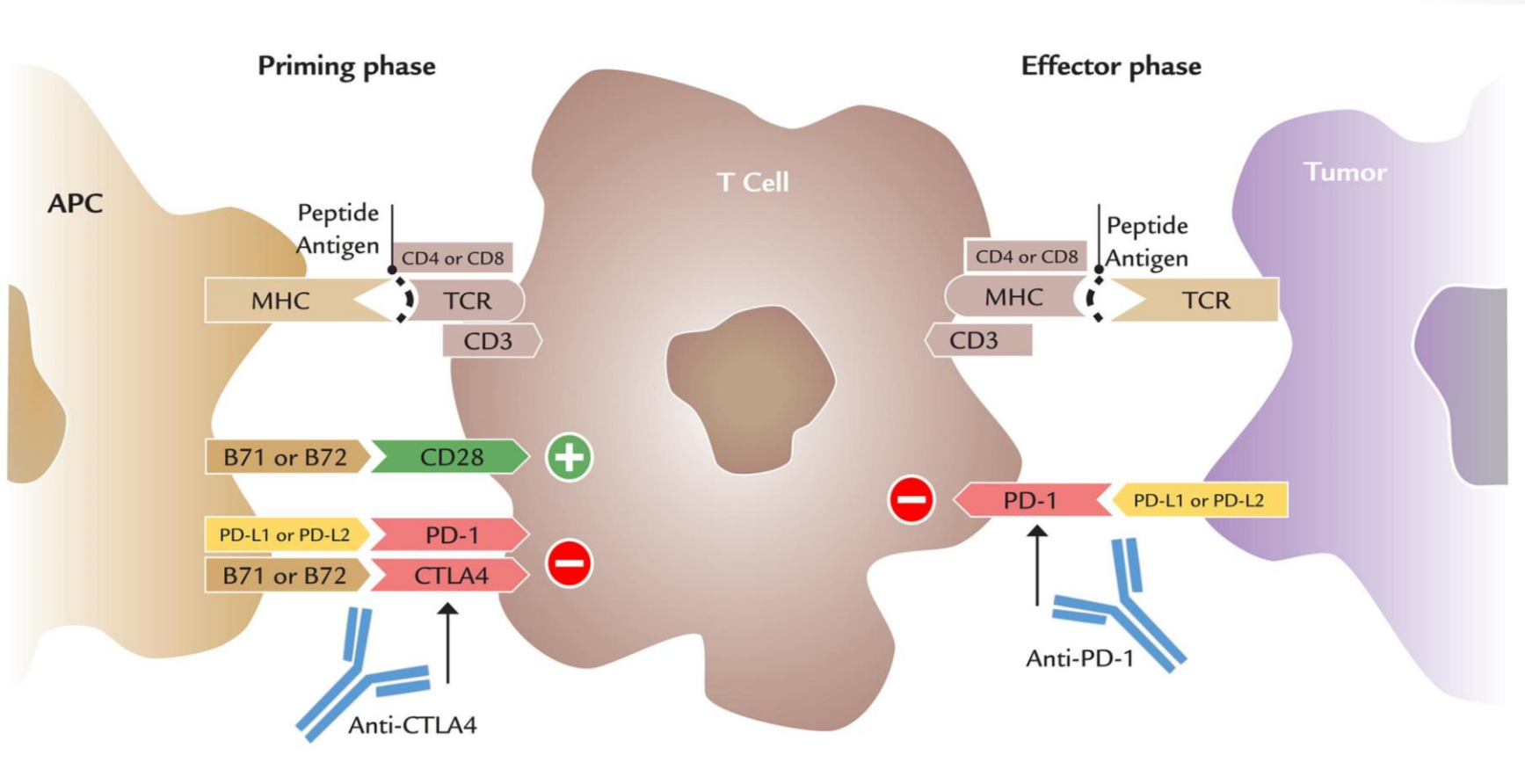
Imunoterapia

Terapia com células dendríticas



Imunoterapia

Bloqueadores de receptores inibitórios



Imunoterapia

TABLE 1. CTLA-4 and PD-1 Pathway Inhibitors Approved or in Phase II and/or III Clinical Trial Stage of Development⁴¹⁻⁴⁴

Target	Name	Status*	Company
CTLA-4	Ipilimumab	Approved for the treatment of unresectable or metastatic melanoma Phase III: lung cancer, kidney cancer, and prostate cancer Phase II: cervical cancer, colorectal cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, ovarian cancer, and urothelial cancer	Bristol-Myers Squibb
CTLA-4	Tremelimumab	Phase II studies in lung cancer	MedImmune/ AstraZeneca
PD-1	Pembrolizumab	Approved in the United States for treatment of unresectable or metastatic melanoma [†] Phase III: gastric/GEJ cancer, lung cancer, head and neck cancer, and urothelial cancer Phase II: colorectal cancer, glioblastoma, Merkel cell cancer, pancreatic cancer, and hematologic malignancies	Merck
PD-1	Nivolumab	Approved in the United States for second-line/third-line treatment of unresectable or metastatic melanoma [†] and for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer [‡] Phase III: gastric cancer, glioblastoma, head and neck cancer, kidney cancer, and lung cancer (nonsquamous) Phase II: cervical cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, and hematologic malignancies	Bristol-Myers Squibb
PD-1	Pidilizumab	Phase II: kidney cancer and hematologic malignancies	CureTech/ Medivation
PD-L1	Durvalumab	Phase III: head and neck cancer and lung cancer Phase II: colorectal cancer and glioblastoma	MedImmune/ AstraZeneca
PD-L1	Atezolizumab	Phase III: bladder cancer and lung cancer Phase II: kidney cancer	Roche

*Only most advanced phase of development for any tumor type is listed; phase I or phase I/II indications are not listed. Includes both monotherapy and combination trials. Information from clinicaltrials.gov.

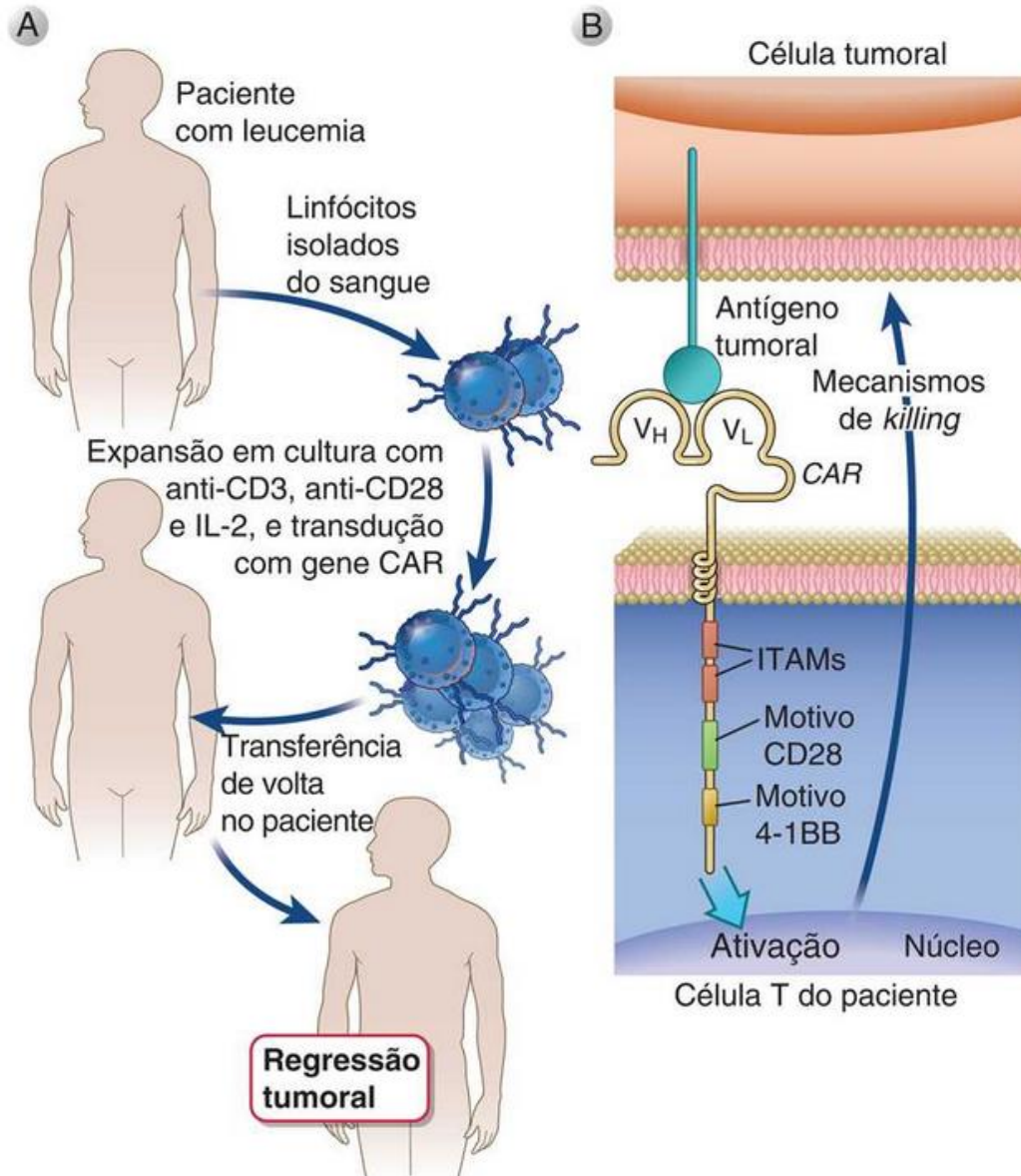
[†]With disease progression following ipilimumab and, if *BRAF* V600 mutation positive, a *BRAF* inhibitor. Or in combination with ipilimumab in *BRAF* WT patients.

[‡]With disease progression on or after platinum-based chemotherapy. Patients with EGFR or ALK genomic tumor aberrations should have disease progression on FDA-approved therapy for these aberrations prior to receiving pembrolizumab or nivolumab.

CTLA-4 indicates cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; GEJ, gastroesophageal junction; PD-1, programmed death 1; PD-L1, programmed death ligand 1.

Imunoterapia

CAR T cells Chimeric Antigen Receptor





Câncer de boca

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)



Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%	Homens	Mulheres	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Câncer de boca

Fatores de risco:

- Tabagismo
- Etilismo
- Mascar betel
- Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) tipo 16
- Exposição à radiação solar (para o câncer de lábio)
- Excesso de gordura corporal
- Gênero e Idade – a doença é mais frequente em homens brancos acima de 40 anos
- Imunossupressão

Câncer de boca

Fatores de risco:

- Tabagismo
- Etilismo
- Mascar betel
- Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) tipo 16
- Exposição à radiação solar (para o câncer de lábio)
- Excesso de gordura corporal
- Gênero e Idade – a doença é mais frequente em homens brancos acima de 40 anos
- Imunossupressão

Diagnóstico precoce:

- Atenção aos fatores de risco e sintomas
- Lesão na cavidade oral que não cicatriza e vem evoluindo com piora e crescimento: Realização da biópsia

Câncer de boca

Fatores de risco:

- Tabagismo
- Etilismo
- Mascar betel
- Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) tipo 16
- Exposição à radiação solar (para o câncer de lábio)
- Excesso de gordura corporal
- Gênero e Idade – a doença é mais frequente em homens brancos acima de 40 anos
- Imunossupressão

Diagnóstico precoce:

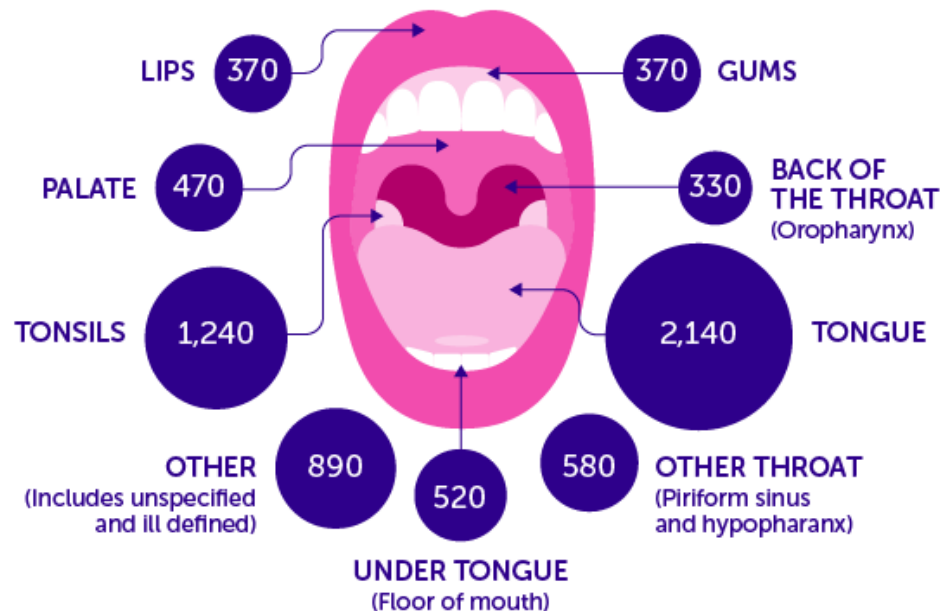
- Atenção aos fatores de risco e sintomas
- Lesão na cavidade oral que não cicatriza e vem evoluindo com piora e crescimento: Realização da biópsia

Tratamento:

- Cirurgia com retirada dos linfonodos do pescoço
- Quimioterapia e radioterapia

MOUTH CANCER AND THE THREE MAIN PREVENTABLE RISK FACTORS

MOUTH CANCERS AND THE AVERAGE NUMBER OF CASES PER YEAR UK, 2010-2012



THE THREE MAIN PREVENTABLE RISK FACTORS

Proportion of mouth cancer cases that could be prevented each year in the UK, by avoiding each risk factor

TOBACCO



DIET LOW IN FRUIT & VEG



ALCOHOL

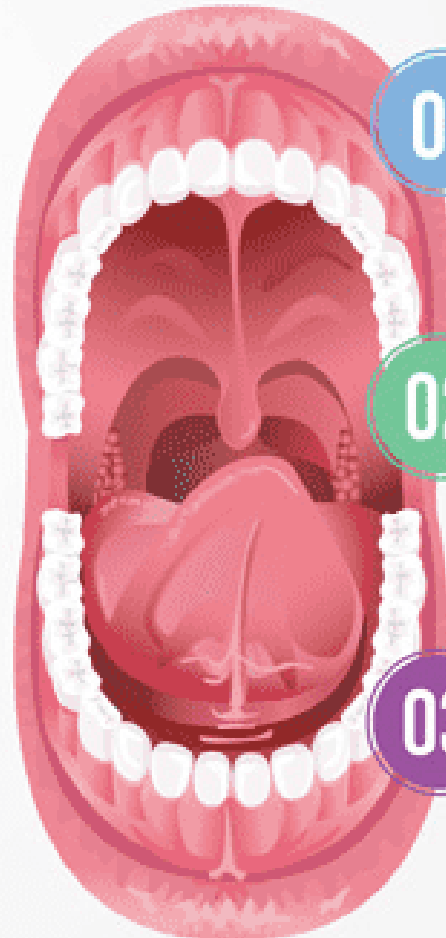


SELF-EXAMINATION IS EASY AND COULD SAVE YOUR LIFE

COMMON SYMPTOMS:

4 IN 5
PEOPLE
DO NOT
KNOW THE
SYMPTOMS

3500
NEW CASES
EACH YEAR



01

ULCERS

which do not
heal within
three weeks

02

PATCHES

Red and white
patches in
your mouth

03

LUMPS

Unusual lumps
or swellings
in your mouth