

## IMUNOLOGIA DOS TUMORES

*Monitor: Osvaldo*

### Sumário;

<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Causas dos tumores.....</b>	<b>1</b>
<b>3. Características.....</b>	<b>2</b>
3.1. Antígenos Exclusivos	
3.2. Antígenos Associados	
<b>4. Mecanismos.....</b>	<b>2</b>
4.1. Imunológicos que Atuam contra as células Tumorais	
4.2. De escape das Células Tumorais	
<b>5. Imunoterapia.....</b>	<b>4</b>
<b>6. Questões para aprofundamento .....</b>	<b>6</b>
<b>7. Bibliografia.....</b>	<b>6</b>

### **1. Introdução**

Em contraste com o crescimento policlonal regulado e não maligno, uma determinada célula pode sofrer um evento transformador e adquirir o potencial de produzir células filhas capazes de proliferar independente de sinais externos de crescimento. É esse crescimento monoclonal e desregulado que caracteriza as células malignas, que são capazes de invadirem tecidos normais e desorganiza-los. A imunologia tumoral é o estudo das propriedades antigênicas dessas células transformadas (pois um grande problema para o hospedeiro consiste na semelhança dessas células com as células saudáveis), da resposta imunológica do hospedeiro contra essas células, das consequências do crescimento das células malignas para o hospedeiro e dos meios pelos quais o sistema imune deve ser modulado para erradicar as células tumorais.

### **2. Causas dos tumores**

A transformação de células normais em células malignas pode ocorrer de modo espontâneo ou ser induzida por agentes carcinógenos (químicos, físicos ou virais). A natureza dessa transformação ajuda a determinar se o sistema imune do hospedeiro é capaz ou não de conter o tumor.

- Mutações espontâneas;
  - Mutações randômicas (casuais),
  - Rearranjos gênicos
  
- Mutações induzidas;
  - Por agentes químicos (hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas, ...),
  - Por agentes físicos (raios-x, radiações ionizantes, rios ultravioletas, ...),
  - Por agentes virais (EBV, HTLV, HPV, ...), esses agentes são de grande interesse à imunologia devido a possibilidade induzirem a expressão de antígenos virais (como proteínas de membrana), pelas células transformadas, reconhecíveis pelo sistema imune do hospedeiro.

### 3. Características

A imunologia tumoral se baseia no fato de que as células tumorais expressam antígenos que as distinguem das células normais. Esses antígenos podem ser divididos em 2 grupos:

- **Antígenos tumorais exclusivos;** só estão presentes nas células tumorais, mas não nas células normais do hospedeiro. Abordagens moleculares são mais gratificantes para identificar esses antígenos do que o uso de anticorpos monoclonais
- **Antígenos associados a tumores;** podem ocorrer em algumas células normais, porém a expressão quantitativa ou associada a outros marcadores serve para identificar as células tumorais. Os anticorpos monoclonais são ideais para a identificação desses antígenos.
  - Existem 2 tipos de *antígenos de transplante associados a tumor* (TATA) que são reconhecidos pela imunidade mediada por células:
    1. *Antígenos T*; esses antígenos são compartilhados por muitos tumores
    2. *Antígenos específicos de tumor* (TSTA); esses antígenos específicos para cada tumor.
    3. *Antígenos oncofetais*; são antígenos de diferenciação presentes durante o desenvolvimento fetal, mas que normalmente não são expressos na vida adulta. Esses antígenos (AFP e CEA), no entanto, são expressos por células tumorais.

### 4. Mecanismos

#### 4.1. Mecanismos Imunológicos que atuam contra células tumorais;

Praticamente todos os componentes do sistema imunológico podem contribuir para a defesa contra as células tumorais

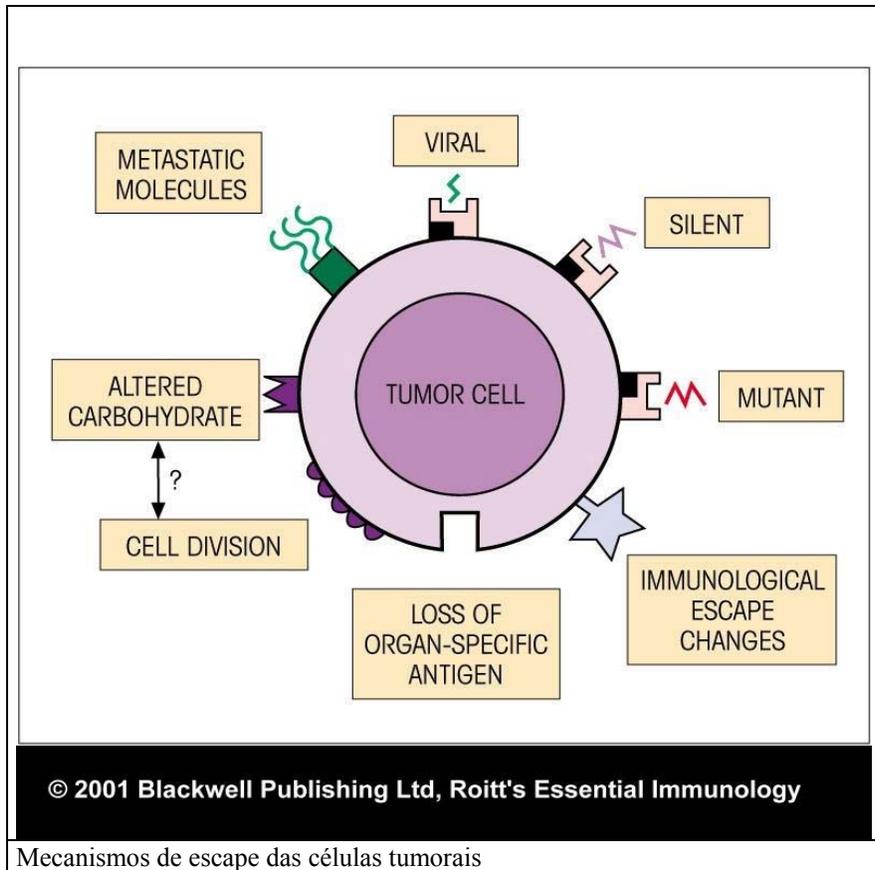
- *Células T*; são, sem dúvida, o principal mecanismo de defesa para o organismo contra essas células. Atuam tanto diretamente sobre elas (células CD8+) como ativando outros componentes do sistema imune ( as células CD4\* que atuam através de linfocinas). Entretanto dependem de células apresentadoras de antígenos (APC), pois na maioria das vezes as células tumorais expressam apenas MHC classe I e não a classe II.
- *Células B*; secretam anticorpos (o principal é a IgG) e funcionam como APC. Os anticorpos podem agir tanto fixando complemento quanto promovendo a ADCC (citotoxicidade mediada por anticorpo)
- *Células NK\*\**; representam a primeira linhagem de defesa do hospedeiro contra o crescimento das células transformadas. Também representam um auxílio quando recrutadas pelas células T. Sua ação é mediada pela liberação de fatores citotóxicos ou de granzinas e perforinas.
- *Macrófagos*; são importantes na iniciação da resposta imune por desempenharem o papel de APC. Além disso podem atuar diretamente como células efectoras mediando a lise do tumor. As principais citocinas envolvidas na ativação dos macrófagos (MAF) SÃO O INF- $\gamma$ , a IL-4, o TNF e o GM-CSF (fator de estimulação de crescimento granulócito-macrófago).

\* IL-2, IFN- $\gamma$  e TNF são as principais citocinas envolvidas.

\*\* As células transformadas comumente apresentam uma quantidade diminuída de MHC-I e é esse o sinal para as NK.

#### 4.2. Mecanismos de escape das células tumorais

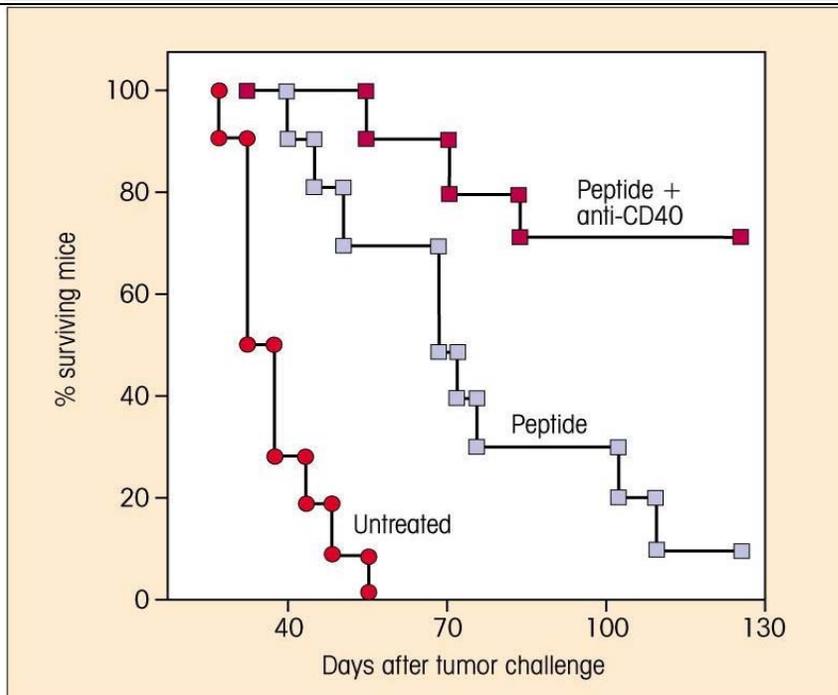
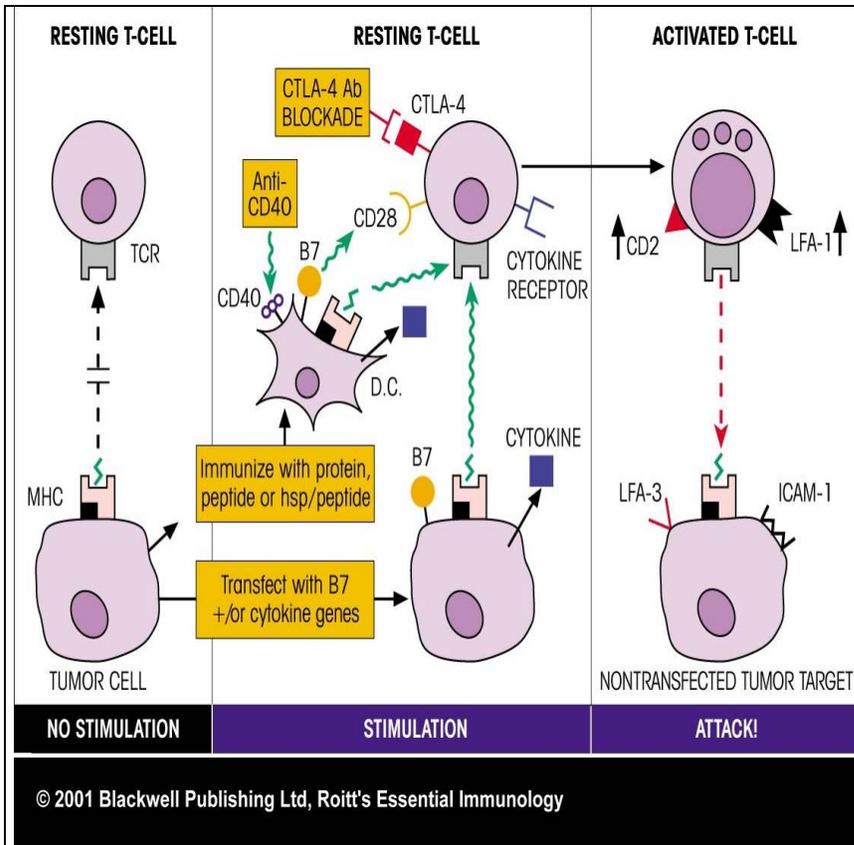
- *Imunosseleção*; mutações randômicas (ao acaso), devido a instabilidade genética, produzem células tumorais que ao são reconhecidas como estranhas pelo sistema imune do hospedeiro e essas células, conseqüentemente são selecionadas (pelo próprio sistema imune),
- *Fatores solúveis*; as células tumorais secretam substâncias que suprimem diretamente a reatividade imunológica.
- *Células T supressoras*,
- *Tolerância*; como as células tumorais, na maioria das vezes, não são apresentadoras de antígenos, elas não fornecem um sinal co-estimulador para as células T (interação B7-CD28 ou CD40-CD40L), o que leva a apoptose ou a um estado de anergia das células T.
- *Perda de antígenos do MHC (modulação)*; mais de 50% dos tumores podem perder um tumorais alelos de classe I do MHC, o que leva a uma incapacidade de apresentação de antígenos peptídeos tumorais.



## 5. Imunoterapia

A imunoterapia age através do crescimento de células T selecionado antígeno-específicas, da amplificação da resposta imunológica através de citocinas ou da formação de conjugados anticorpo-toxina dirigidos contra o tumor.

- *Imunização com células tumorais ou antígenos purificados*; um destes métodos consiste na injeção de DNA que codifica antígenos MHC estranhos no tumor para que esses aloantígenos induzam uma resposta imunológica.
- *Imunoterapia adotiva*; consiste na transferência de células T (Th ou Tc) singênicas tumor específicas. Esse tratamento exige tempo para que as células sejam erradicadas e as células T transferidas devem ser capazes de resistir ao sistema imune hospedeiro. A infusão de IL-2 após a transferência aumenta a eficácia dessas células T. Na presença de crescentes doses de IL-2 são formadas células LAK que são células que não são antígeno-específicas para o tumor, mas que exibem uma preferência acentuada por essas células.
- *Administração de anticorpos monoclonais*; a ADCC (citotoxicidade celular dependente de anticorpo) é o principal mecanismo efetor após a infusão de anticorpos; outra abordagem promissora é a associação anticorpo-agente citotóxico.



Gráfico, ilustrando imunoterapia adotiva em camundongos

## **6. Questões para aprofundamento**

- 01. Citar as características antigênicas dos tumores: espontâneos, induzidos por vírus.**
- 02. Listar os antígenos associados a tumor.**
- 03. Citar principais características dos seguintes antígenos presentes em tumores: específicos, constantes e variáveis virais, oncofetais e específicos de transplantação (TSTA).**
- 04. Caracterizar a participação de anticorpos e da imunidade celular na proteção contra tumores.**
- 05. Citar os mecanismos de escape dos tumores.**
- 06. Definir, citar a importância relativa e características dos seguintes mecanismos facilitadores da permanência dos tumores: tolerância imunológica, velocidade de crescimento tumoral, antígenos liberados pelo tumor (modulação), mimetismo antigênico, anticorpos facilitadores ou bloqueadores, imunocomplexos, prostaglandinas, indução de células T supressoras.**
- 07. Citar as técnicas imunológicas utilizadas no diagnóstico de neoplasias.**
- 08. Citar exemplos de antígenos associados aos tumores detectados na circulação.**
- 09. Citar exemplos de diagnóstico de tumores realizado pela detecção de antígenos no tecido tumoral.**
- 10. Citar situações de uso e aplicação de imunoterapia (reações) em imunologia clínica.**

## **7. Bibliografia**

- [www.roitt.com](http://www.roitt.com)
- <http://www.med.sc.edu:85/mayer/IgStruct2000.htm>
- MEDICAL IMMUNOLOGY, 9ª Edição Daniel P. Stites, Abba I, Terr, Tristram G. Parslow