



# Imunologia do Câncer

Mariana Cintra de Jesus

Brasília, 2002

# Imunologia do Câncer

Mariana Cintra de Jesus

Monografia apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília como parte dos requisitos para a obtenção do grau de licenciado em Ciências Biológicas.

Orientação: Cláudio Henrique Cerri e Silva (FACS – UniCEUB)

Brasília, 2002

Para meu pai que, assim como eu, deve estar lamentando sua ausência neste momento tão importante da minha vida; mas, que além disso, deve estar muito feliz e orgulhoso da filha que lhe ama tanto.

Meus agradecimentos vão para todos aqueles que me ajudaram nos momentos mais difíceis e também aqueles que tornaram meus dias mais felizes.

Um agradecimento especial à professora Adrienne de Paiva Fernandes que me ajudou muito na elaboração deste trabalho. Obrigada por mostrar-me que sou capaz!

Não poderia esquecer de agradecer à minha mãe e minha irmã (Amo muito vocês!) que me apoiaram e me suportaram em todos os meus momentos de mau humor devido ao cansaço e esforço necessários para a conclusão desta monografia.

Agradeço também ao meu namorado, Fernando, pela compreensão nos momentos de ausência e pelos carinhos dedicados a mim quando estávamos juntos. Te amo!

E como não agradecer às minhas queridas amigas Borboletas. Obrigada Borboleta Cássia, Borboleta Luciana, Borboleta Marcela e Borboleta Tatiane pelas risadas gostosas e pelos dias e noites maravilhosos que passamos juntas e que fizeram da nossa amizade algo inesquecível. Adoro todas vocês.

## **Resumo**

Algumas células, por algum motivo, podem sofrer uma transformação maligna tornando-se células cancerosas. Estas podem apresentar algumas moléculas de superfícies denominadas antígenos tumorais que poderão ser reconhecidas pelo sistema imunológico como algo não-próprio. Neste caso, o sistema imune irá elaborar respostas imunes que destruirão as células que portam tais antígenos. Este fenômeno é chamado de vigilância imunológica, e é realizado pelas células efetoras imunológicas, tais como linfócitos T, macrófagos e células matadoras naturais. Entretanto, algumas células cancerosas conseguem driblar as respostas imunes através de mecanismos de escape e continuam a crescer. Essa é a explicação para tantos casos de morte de pacientes com câncer. Com os avanços nas pesquisas e no conhecimento a respeito do sistema imunológico, pesquisadores têm elaborado maneiras de se usar o próprio sistema imune na cura contra o câncer. Estes tratamentos são denominados de imunoterapia e têm sido a mais nova esperança na cura de cânceres.

**Palavras-chave:** câncer, vigilância imunológica, imunoterapia.

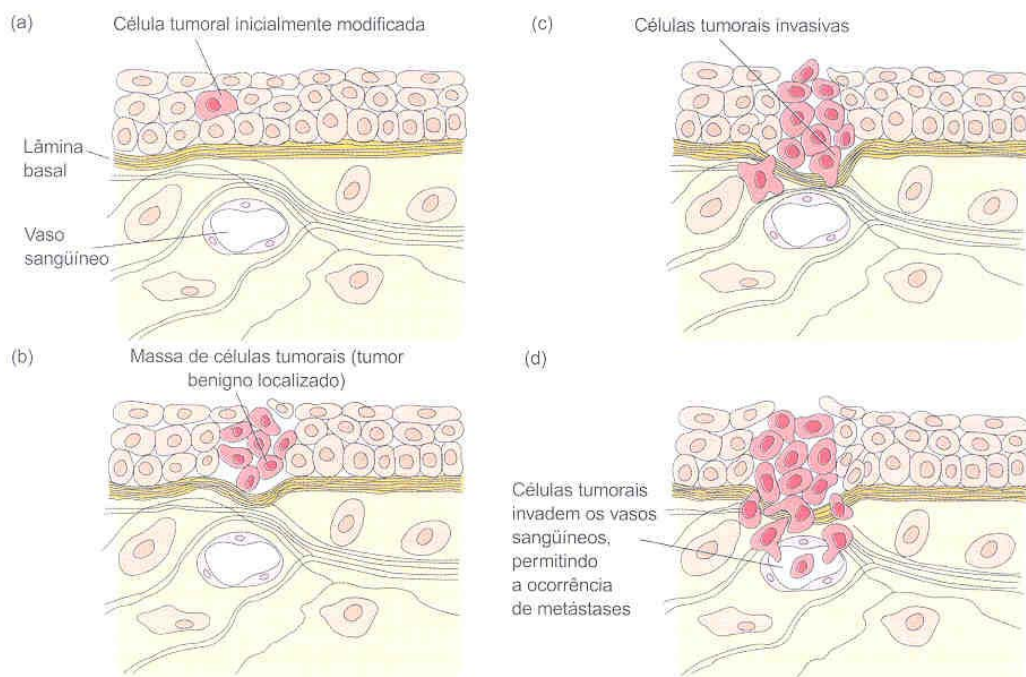
## **Sumário**

Introdução	1
Introdução ao Sistema Imunológico	3
Histórico	9
Teoria da Vigilância Imunológica	11
Antígenos Tumorais	13
Mecanismos Efetores na Imunidade Antitumoral	16
Mecanismos de Escape	18
Imunoterapia	20
Considerações Finais	23
Bibliografia	24

## Introdução

O câncer é consequência de um crescimento descontrolado de uma ou mais células que, por algum motivo, perderam alguns atributos funcionais e características normais. Ele pode ter várias causas. Entre elas, causa interna, como a predisposição genética, e causas externas, como hábitos alimentares e sexuais, excessiva exposição ao sol e a produtos químicos, tabagismo, obesidade, uso de drogas, vírus, alcoolismo e sedentarismo.

Câncer é o nome que se dá a um tumor maligno (Fig 1. c,d), que pode ser caracterizado como aquele que tem um crescimento invasivo. Já um tumor que não cresce invadindo os tecidos adjacentes, é um tumor benigno (Fig 1. a,b). O tumor maligno pode sofrer metástase. Nesse caso, uma ou mais células cancerosas migram para os vasos sanguíneos ou linfáticos, instalando-se em outros tecidos, onde continuam a crescer.



**Figura 1.** Crescimento tumoral e metástase. (a,b) Tumor benigno e (c,d) Tumor maligno. (Fonte: Goldsby *et al*, 2002)

Conforme o tecido no qual o câncer se origina, ele pode ser classificado em quatro tipos. Os carcinomas são originados nos tecidos epiteliais. Os sarcomas são derivados dos tecidos mesenquimais. Os linfomas são originados nos tecidos linfóides como o timo, medula óssea ou os linfonodos. Leucemias são os cânceres das células originadas no sangue e na medula óssea (Abbas *et al*, 2000).

Embora muitas pessoas ainda morram por causa do câncer, existem evidências de que os tumores podem estimular respostas imunes. Em estudos histológicos, foram constatadas as presenças de linfócitos T, macrófagos e células matadoras naturais (NK) ao redor de tumores, bem como o aumento da expressão de moléculas da classe II do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) e das moléculas 1 de adesão intercelular (ICAM-1).

Com isso, tem-se cada vez mais interesse em estudar maneiras de se curar cânceres já que este se tornou uma das doenças mais fatais nos últimos tempos. Calcula-se que neste ano no Brasil, onde ele já é a segunda causa de morte, existirão 337 mil novos casos da doença sendo que desses, 222 mil resultarão em óbito (Menezes, 2002).

O objetivo deste trabalho é elucidar os tipos de respostas imunes contra os tumores, os mecanismos imunológicos efetores que atuam na presença de um tumor, as maneiras que o tumor usa para escapar do sistema imunológico, bem como os seus tratamentos.

## **Introdução ao Sistema Imunológico**

Existem muitos agentes infecciosos no ambiente onde vivemos, e eles podem causar doenças e até mesmo a morte caso não sejam controlados pelo sistema imune. Graças a ele, grande parte das infecções não causa dano permanente e são, geralmente, de curta duração.

O sistema imune é composto por várias estruturas, como os tecidos linfóides (medula óssea, timo, linfonodos, baço) e células livres no sangue (granulócitos, linfócitos e fagócitos), é capaz de responder aos microorganismos de várias maneiras, já que estes, também, se apresentam de várias formas (Junqueira & Carneiro, 1999).

A pele funciona como uma barreira para muitos microorganismos. Quando intacta, são poucos os agressores que conseguem penetrá-la. Porém, muitos penetram no organismo hospedeiro pelos epitélios, sangue e pulmões. É muito importante deixar claro que o tipo de patógeno, isto é, o agente causador de doenças, e o sítio de infecção são importantíssimos para determinar o tipo de resposta imune que vai ser realizada. São bastante diferentes as respostas imunes elaboradas para patógenos que infectam células do hospedeiro e aqueles que infectam regiões extracelulares.

Existem dois tipos de respostas imunes: a resposta imune inata e resposta imune adaptativa. Toda e qualquer resposta imune abrange o reconhecimento e a eliminação do patógeno.

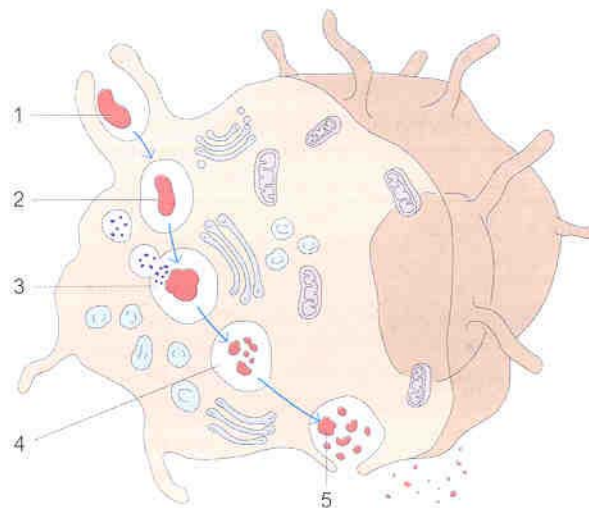
O sistema imune inato já nasce pronto e funcional no hospedeiro. Ele é a nossa primeira linha de defesa e é constituído pela pele, mucosas e suas secreções. As células que participam na resposta imune inata são os fagócitos, que compreendem os monócitos, macrófagos e neutrófilos. Estas células englobam o patógeno, que é destruído no interior dos lisossomos. Estes mecanismos não são específicos e não têm memória. Já o sistema imune adaptativo é altamente específico para o agente infeccioso, memorizando-o e tornando-se cada vez mais eficiente a cada encontro com o patógeno. Ele desenvolve-se após o nascimento do hospedeiro e as células mais atuantes são os linfócitos. Os linfócitos reconhecem especificamente o agente infeccioso tanto no interior das células como nos tecidos. Eles podem ser agrupados

em duas categorias: os linfócitos T (células T) e os linfócitos B (células B). Ambos, são produzidos na medula óssea vermelha a partir de células-tronco. Aproximadamente, metade delas vão para o timo onde são maturadas e se tornam linfócitos T que possuem vários mecanismos de atuação. A outra metade é maturada na própria medula óssea e tornam-se linfócitos B que produzem anticorpos específicos para cada patógeno (Tortora, 2000).

Existem alguns tipos de interação entre os linfócitos e os fagócitos. Os fagócitos podem atuar como apresentadores de antígenos aos linfócitos T e os linfócitos T secretam citocinas que ativam os fagócitos a destruir patógenos fagocitados. Os anticorpos produzidos por células B são utilizados pelas células fagocíticas para melhorar o efeito das células efetoras do sistema imune.

Vários tipos celulares atuam nas respostas imunes e, embora os linfócitos sejam as células centrais destas respostas, outras células são de suma importância já que podem secretar moléculas solúveis e enviar sinais para a ativação de linfócitos.

Os principais fagócitos são os mononucleares que têm vida longa, originam-se a partir de células-tronco da medula óssea e têm a função de neutralizar, englobar e destruir os agentes infecciosos (Fig. 2). Este grupo é constituído por monócitos e macrófagos. Os monócitos têm o núcleo ovóide ou em forma de ferradura e são circulantes na corrente sanguínea. Quando necessário, estas células migram para os tecidos transformando-se em macrófagos que são muito importantes na apresentação de



**Figura 2.** Fagocitose de bactéria; (1) adesão de uma bactéria através dos pseudópodos, (2) ingestão da bactéria, formação de um fagossoma, (3) fusão do fagossoma e do lisossoma, liberação de enzimas lisossomais, (4) digestão do material ingerido e (5) liberação de produtos de digestão de dentro da célula. (Fonte: Goldsby *et al*, 2002)

antígenos para os linfócitos T. O processo de apresentação de antígenos consiste na digestão parcial destas proteínas, transformando-as em fragmentos peptídicos que se ligam com moléculas do MHC de classe I ou de classe II. Estes complexos são transferidos para a superfície das células (dendríticas, macrófagos, linfócitos B, etc.) onde serão examinadas por linfócitos T  $CD4^+$  e T  $CD8^+$ . Os linfócitos T  $CD4^+$  interagem com moléculas de classe II do MHC enquanto os linfócitos T  $CD8^+$  com moléculas de classe I do MHC.

Outra linhagem fagocítica compreende os neutrófilos que possuem núcleo, geralmente, trilobulado, e são as células mais abundantes dentre os leucócitos do sangue. Na corrente sanguínea, os neutrófilos não conseguem realizar a fagocitose, entretanto, quando migram para os tecidos, emitem seus pseudópodos para englobar agentes patogênicos. São células de vida curta, pois morrem junto com o agente fagocitado (Junqueira & Carneiro, 1999 e Roitt *et al*, 1999).

Uma outra variedade de células envolvida nas respostas imune são os linfócitos. Eles reconhecem especificamente os patógenos e estimulam a resposta imune adaptativa. Existem duas variedades destas células, os linfócitos B e T que são morfologicamente iguais, sendo diferenciados apenas pelas moléculas presentes nas suas superfícies.

As células B são programadas para dispor de um receptor específico para algum antígeno. Quando este receptor reconhece seu antígeno específico, as células B começam a se proliferar e diferenciar-se em plasmócitos que são as células que produzem os anticorpos. Os anticorpos são liberados na forma solúvel e são idênticos às moléculas receptoras originais dos linfócitos B.

Os linfócitos T atuam liberando fatores solúveis (citocinas) que funcionam como sinais para a ativação de outras células ou no contato direto célula a célula. Elas possuem uma série de funções distintas e por este motivo são subdivididas em populações. Os linfócitos T auxiliares (Ta) são muito importantes pois ativam outras células para efetivar as respostas imunes. São aqueles que auxiliam as células B a dividir-se, diferenciar-se em plasmócitos e secretar anticorpos, os fagócitos a destruírem os patógenos internalizados, bem como o crescimento e divisão dos

linfócitos T citotóxicos. Uma outra população, conhecida como linfócitos T citotóxicos (Tc), são importantes na destruição de células infectadas por vírus ou outros parasitas celulares, bem como células cancerosas e transplantadas. Os linfócitos T supressores (Ts) são responsáveis pela inibição das células T auxiliares, T citotóxicas, fagócitos e produção de anticorpos, causando uma depressão no sistema imune. As células T supressoras são importantes na inibição das respostas imunes contra os antígenos próprios do hospedeiro, como acontece nas doenças auto-imunes. E finalmente, uma outra variação dos linfócitos T são as células T de memória que exercem o papel de memorizar o agente patógeno para um posterior encontro. No caso de uma reinfecção com o mesmo patógeno, a resposta imune será muito mais imediata do que foi na primeira invasão (Roitt *et al*, 1999 e Tortora, 2000).

Além dos linfócitos existem outros tipos celulares citotóxicos, tais como as células matadoras naturais (NK) e os eosinófilos. As células matadoras naturais (ou linfócitos grandes granulares) destroem as células alvo sem a necessidade de estas expressarem moléculas do MHC, tanto de classe I quanto de classe II. Os eosinófilos possuem núcleo bilobulado e, assim como as células NK, lesam as células-alvo desgranulando nas proximidades do alvo, perfurando a parede celular da célula infectada e matando-a por choque osmótico.

Os basófilos e mastócitos agem como células auxiliares, pois promovem a inflamação. A inflamação é causada pelos mediadores contidos nos grânulos do citoplasma destas células, e ela é importante pois atrai os leucócitos para a região de infecção. Eles são funcionalmente iguais, porém os basófilos são circulantes e os mastócitos encontram-se nas proximidades dos vasos sanguíneos.

Existe uma série de moléculas que são importantes nas respostas imunes, tais como os anticorpos e citocinas, além de outras que estão presentes no soro e são chamadas de proteínas de fase aguda, já que seus níveis aumentam muito rapidamente em infecções. Algumas destas moléculas são responsáveis pelo controle da inflamação e fazem parte do sistema complemento que, quando ativado, secreta peptídeos que opsonizam (facilitam a fagocitose) microorganismos, atraem fagócitos

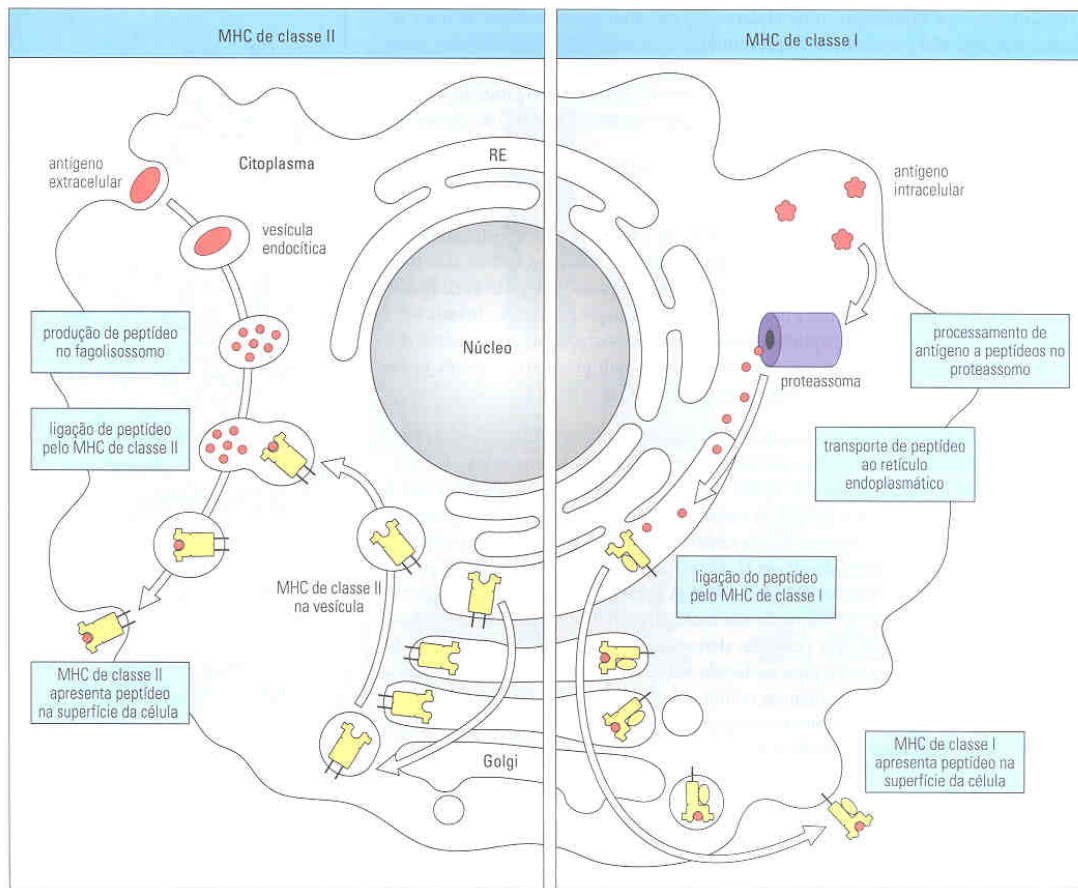
(quimiotaxia), lesionam a célula infectada ou o próprio microorganismo e promovem a ativação dos mastócitos para que estes liberem outros mediadores da inflamação (Tortora, 2000).

Outra variedade de moléculas envolvidas nas respostas imunes são as citocinas, que enviam sinais para outras células para efetivar a resposta imune. As citocinas produzidas por leucócitos são chamadas de linfocinas. As citocinas se enquadram em três principais grupos: os interferons (IFNs), que promovem resistência contra vírus em células não infectadas, as interleucinas (ILs), que estão envolvidas na divisão e diferenciação celular, e os fatores estimuladores de colônia (CSFs), que são responsáveis pelas divisões e diferenciações de células-tronco e células progenitoras de leucócitos. Além destas, existem outros tipos de citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF) que é muito importante nas respostas citotóxicas.

Todos os anticorpos, conhecidos também como imunoglobulinas (Ig), têm a mesma estrutura com exceção da região que se liga aos antígenos, conhecida como porção Fab. A outra região, denominada de porção Fc, liga-se às células efectoras do sistema imune, tais como neutrófilos e macrófagos que possuem receptores para Fc.

Quando o hospedeiro é infectado por algum patógeno os anticorpos são produzidos e devem reconhecê-lo. Porém os anticorpos não se ligam diretamente ao patógeno, eles se ligam a moléculas de antígenos. Os antígenos são todas e quaisquer moléculas que possam ser reconhecidas por linfócitos T e/ou linfócitos B e desencadear uma resposta imune adaptativa. Os antígenos possuem regiões restritas chamadas de epítomos e são a eles atribuída a especificidade dos anticorpos. As células T são capazes de reconhecer antígenos, porém estes devem ser originados na própria célula e apresentados por moléculas do MHC como peptídeos. O complexo de histocompatibilidade principal (MHC) é uma região genética que faz com que o sistema imune diferencie o próprio do não-próprio. As moléculas de classe I estão presentes em todas as células enquanto as de classe II têm distribuição mais restrita, limitando-se às células apresentadoras de antígenos (Fig. 3). O MHC é único para

cada pessoa e é por isso que existe a rejeição de transplantes (Junqueira & Carneiro, 1999 e Roitt *et al*, 1999).



**Figura 3.** Processamento de antígenos apresentados pelas moléculas de MHC de classe I e II. (Fonte: Parham, 2001)

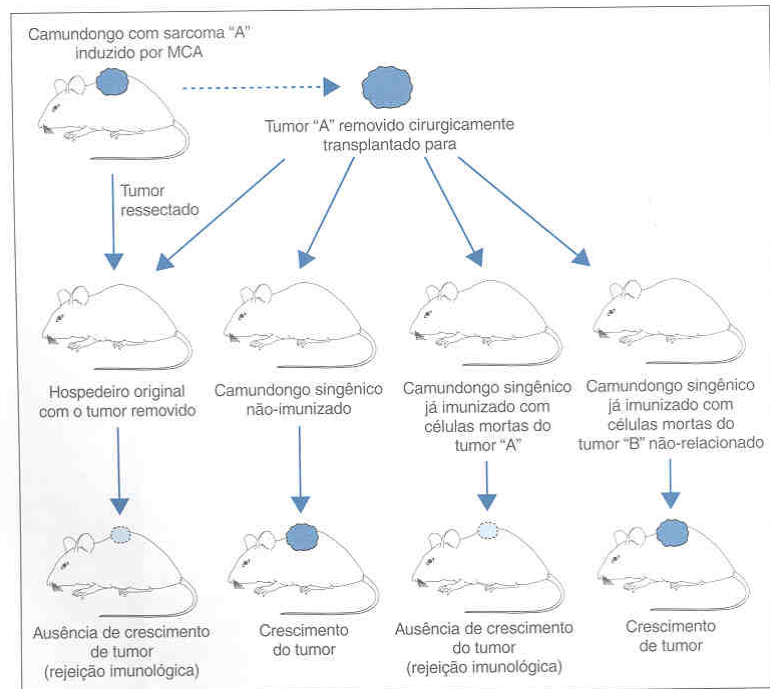
O sistema imunológico é muito importante para proteger indivíduos do ataque de microorganismos como vírus e bactérias. Sem ele, seria muito comum a morte por causa de infecções que consideramos banais. Por isso, a imunologia é uma área de pesquisa muito ativa e, atualmente, têm se estudado formas de curar doenças como a AIDS e o câncer, tema deste trabalho.

## Histórico

No início do século XX, pesquisadores começaram a fazer experimentos induzindo tumores em roedores e observaram que os tumores transplantados eram rejeitados. Tempos depois, eles chegaram à conclusão que essa rejeição se dava por causa da diferença genética que havia entre os animais. Somente na década de 50, quando foram disponibilizados animais singênicos, é que os pesquisadores puderam estudar a fundo as respostas imunes a tumores (Roitt *et al*, 1999).

Os animais singênicos foram usados para uma série de estudos onde um sarcoma era induzido com o carcinógeno químico metilcolantreno (MCA). O tumor desenvolvido no animal podia ser removido e transplantado. Quando o transplante era feito no hospedeiro original (auto-transplante) o tumor não se desenvolvia, mas quando era feito em outro camundongo singênico (alo-transplante), desenvolvia-se.

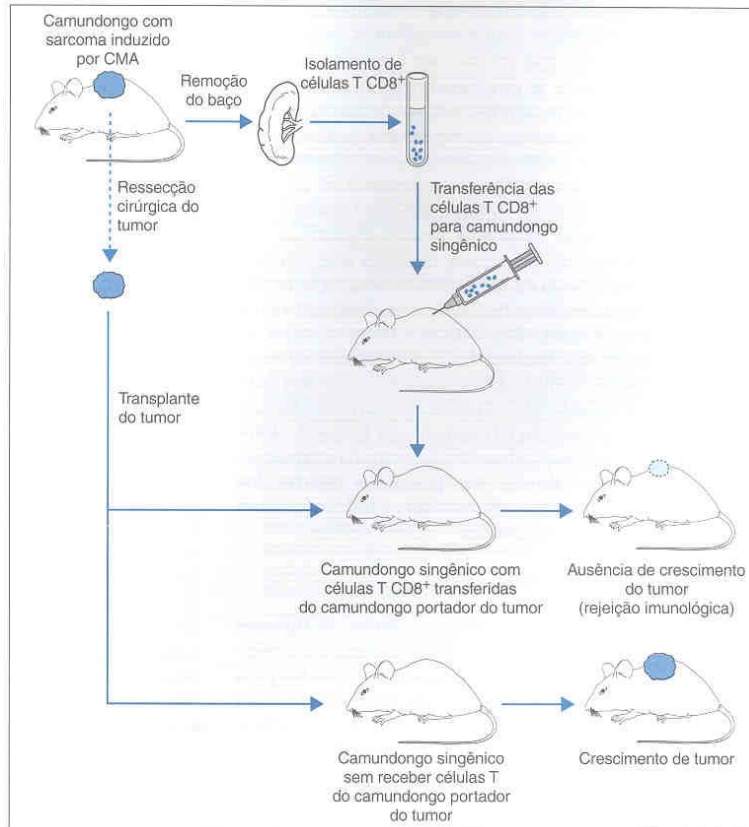
Em outro experimento, usava-se células tumorais mortas por irradiação para imunizar os animais. Fazendo um transplante de células vivas do tumor original em um camundongo imunizado, tem-se uma rejeição destas células. Já um segundo animal singênico desenvolve o tumor ao ser



**Figura 4.** Demonstração experimental da imunidade tumoral. Rejeição imunológica de sarcomas induzidos quimicamente. (Fonte: Abbas *et al*, 2000)

imunizado com células mortas de um tumor não relacionado (Fig. 4).

Assim como a imunização por células mortas do tumor, eles também fizeram uma imunização usando os linfócitos T CD8<sup>+</sup> do hospedeiro original. Estes linfócitos foram isolados do baço e transferidos para um outro camundongo singênico que, em seguida, foi transplantado com células do tumor original. O tumor não se desenvolveu neste camundongo, porém o



**Figura 5.** Imunidade aos tumores transplantados transferida adotivamente por linfócitos T CD8<sup>+</sup>. (Fonte: Abbas *et al*, 2000)

transplante em um segundo camundongo não imunizado com os linfócitos T CD8<sup>+</sup> foi bem sucedido e o tumor cresceu (Fig. 5) (Abbas *et al*, 2000).

Estes estudos mostraram que os tumores expressam antígenos tumorais e que o sistema imune responde a eles de maneira específica. Com base nestes estudos, Burnet e Thomas sugeriram a Teoria da Vigilância Imunológica (Goldsby *et al*, 2002).

## **Teoria da Vigilância Imunológica**

A Teoria da Vigilância Imunológica propõe que, durante a vida do hospedeiro, várias células estão se transformando malignamente e expressando antígenos de transplante específicos de tumor (ATETs). Assim, o sistema imune pode reconhecê-los e matar as células cancerosas (Fudenberg *et al*, 1980).

Este conceito foi sugerido por Paul Ehrlich (1854-1915), médico alemão e pioneiro da imunologia, quimioterapia e hematologia. No início do século XX, ele propôs que “*germes aberrantes*” tomariam conta do organismo dos seres humanos se o sistema imune não os controlasse. Mas foi Macfarlane Burnet (1899-1985), fisiologista australiano, e Lewis Thomas (1913-1993), médico norte-americano, nas décadas de 50 e 60, que expandiram essa idéia. Eles disseram que o organismo mantém uma constante vigília para reconhecer e destruir células anormais (Roitt *et al*, 1999 e Goldsby *et al*, 2002).

Segundo Fudenberg *et al* (1980), as primeiras observações apontavam a favor da teoria: indivíduos imunodeficientes, imunossuprimidos, idosos ou recém-nascidos, devido à depressão ou imaturidade do sistema imune, poderiam ter uma alta incidência de cânceres. Alguns casos clínicos evidenciaram que a resposta imune do hospedeiro é muito importante no controle do câncer. Daí conclui-se que alguns tipos de câncer tiveram significativa redução atribuída à resposta intensa do sistema imune do hospedeiro e que a recidiva da doença após longo período de latência era associada com a terapia imunossupressora assim como o aumento de cânceres em pacientes em terapia imunossupressora contínua, após transplante de órgão. Foi demonstrado também que pacientes com imunodeficiência apresentam maior índice de cânceres e que aqueles pacientes que sofreram cirurgia para a retirada de tumor possuem imunidade celular tumor-específica.

Estas afirmações foram questionadas recentemente e foram colocados alguns pontos contra a Teoria de Burnet e Thomas. Apesar dos indivíduos imunodeficientes ou imunossuprimidos apresentarem mais casos de câncer, deve-se ressaltar que estes são do sistema imune, o que nos leva a crer que, possivelmente, as drogas

imunossupressoras são um carcinógeno em potencial. Além disso, não está claro que os sistemas imunes de recém-nascidos e idosos sejam realmente deprimidos e que os tumores espontâneos expressem antígenos associados a tumores assim como acontece com os tumores induzidos em animais. E se, como se pensa, o desenvolvimento de tumores é uma falha na imunidade mediada por células, então, nessas condições, o transplante de aloenxerto poderia ser bem sucedido.

Há também o caso dos experimentos com camundongos nus. Estes não possuem timo e, conseqüentemente, não possuem linfócitos T funcionais. Porém, não apresentam uma incidência maior de tumores comparando-se com camundongos comuns.

Outro dado incompatível com a Teoria da Vigilância Imunológica é o da quantidade de células cancerosas que poderiam ser reconhecidas e destruídas pelo sistema imune. Estudos experimentais em camundongos mostraram que pequenas quantidades de células cancerosas podem passar despercebidas pelo sistema imune e se desenvolverem, enquanto grandes quantidades são rejeitadas. A Teoria prediz também que as células tumorais expressam antígenos qualitativamente diferentes das células normais, mas sabemos que na maioria das vezes estes antígenos não são específicos de tumor e por isso, conclui-se que o reconhecimento do sistema imune dá-se de acordo com a quantidade desse antígeno que as células tumorais estão expressando (Fudenberg *et al*, 1980, Goldsby *et al*, 2002).

Finalmente, apesar de sabermos que o sistema imune é capaz de gerar uma resposta contra os tumores, a Teoria da Vigilância Imunológica ainda não foi provada.

## **Antígenos Tumorais**

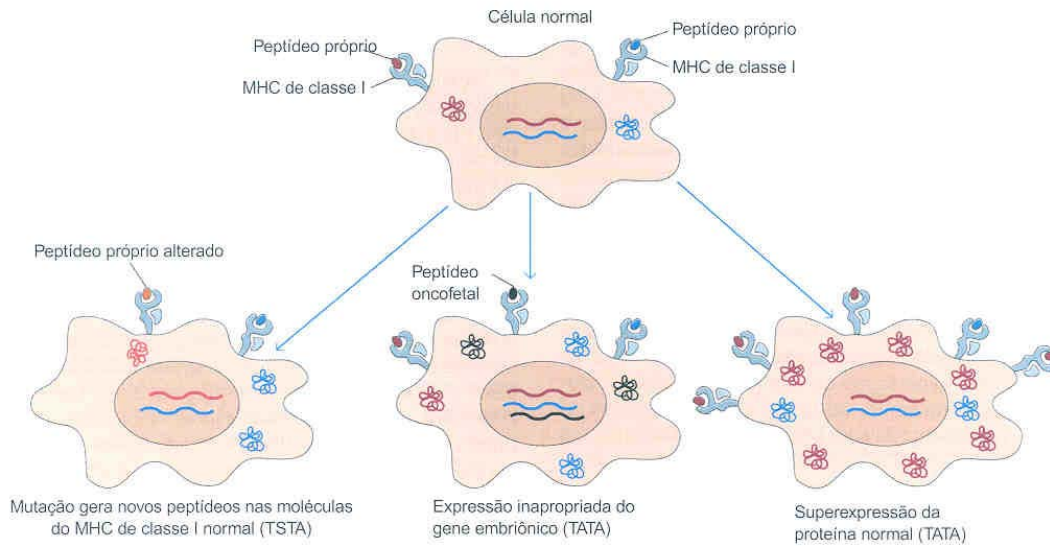
As células tumorais apresentam muitas diferenças fenotípicas se comparadas com a célula genitora normal do tumor. Isso acontece porque erros no DNA são passados de célula em célula durante a mitose, acumulando-os. Essas modificações podem acarretar perda ou ganho de novos componentes celulares que podem ser reconhecidos pelo sistema imunológico e são chamados de antígenos tumorais (Calich *et al*, 1988). Assim que o sistema imune reconhece essas alterações ele emprega os mecanismos efetores para atuar na destruição das células tumorais.

Para mostrar essa resposta imune contra as células neoplásicas, modelos experimentais e humanos foram usados. Desses estudos, notou-se que existem vários tipos de antígenos tumorais e que eles podem ser diferentes para cada tumor e entre os tumores e os tecidos normais. Por isso, os antígenos tumorais foram classificados em dois grupos principais: os antígenos tumorais específicos e os antígenos tumorais associados (Abbas *et al*, 2000).

Os antígenos tumorais específicos (ATEs) são aqueles que são expressos somente pelas células tumorais e não por células normais. Provavelmente, são eles que mais estimulam respostas imunes. Os antígenos tumorais associados (ATAs) são aqueles que são expressos tanto por células tumorais quanto por células normais. Geralmente não estimulam respostas imunes devido a autotolerância (Goldsby *et al*, 2002).

Os antígenos tumorais podem ser detectados por linfócitos T e por anticorpos. Os reconhecidos pelos linfócitos T são considerados os principais alvos da resposta imune protetora nos animais e no homem e são muito estudados nas pesquisas sobre imunologia dos tumores. Estes antígenos podem ser codificados pelo genoma da célula tumoral ou viral. As moléculas de classe I do MHC expressam peptídeos em todas as células nucleadas, inclusive as tumorais. Mas, estas células tumorais expressam proteínas mutadas ou que não são produzidas por uma célula normal acarretando o reconhecimento destes antígenos pelos linfócitos T CD8<sup>+</sup> do hospedeiro. Desta maneira, as células tumorais agem como células apresentadoras de

antígenos (APCs), exibindo seus próprios antígenos às células T (Fig. 6) (Abbas *et al*, 2000).



**Figura 6.** Mecanismos diferentes que geram os antígenos tumorais específicos do transplante (TSTAs) e os antígenos tumorais associados ao transplante (TATAs). (Fonte: Goldsby, 2002).

Os antígenos tumorais identificados em estudos com tumores múltiplos e diferentes induzidos quimicamente em roedores mostraram que houve uma grande especificidade da resposta imune em cada tumor, mesmo naqueles que foram induzidos pelo mesmo carcinógeno. Por isso, estes antígenos foram chamados de antígenos de transplante específicos de tumor (ATETs). Eles são muito importantes nas pesquisas já que, a partir de estudos em animais experimentais, parecem que as respostas imunes dos linfócitos T também podem controlar tumores humanos.

Assim como os linfócitos T reconhecem certos antígenos, os anticorpos também têm essa capacidade. Tanto os anticorpos próprios como os produzidos ao se imunizar um animal de uma espécie com células tumorais de outra espécie (anticorpos xenogênicos), podem reconhecer algumas moléculas de células tumorais. Porém, nem sempre eles estimulam respostas imunes porque a maioria dos antígenos tumorais identificados por anticorpos são antígenos tumorais associados. Mas são

excelentes no diagnóstico e terapia dos tumores, já que os anticorpos se ligam às células tumorais.

Os antígenos oncofetais são reconhecidos pelos anticorpos e são normalmente expressos nos tecidos fetais e não em adultos. Ainda não se sabe o porquê da ativação de certos genes que fazem com que as células tumorais expressem esses antígenos, mas eles são muito importantes no diagnóstico de cânceres. Com estudos para detectar os antígenos oncofetais notou-se que eles também eram encontrados em tecidos normais em pouquíssimas quantidades, assim como em processos inflamatórios, mas como são expressos como proteínas normais durante o desenvolvimento fetal não são antigênicos para o hospedeiro. Os antígenos oncofetais mais conhecidos atualmente são o antígeno carcinoembrionário (CEA) e o antígeno alfafetoproteína (AFP).

O antígeno carcinoembrionário é expresso durante os três primeiros trimestres de vida fetal no intestino, pâncreas e fígado e a sua expressão é intensificada nos carcinomas de cólon, pâncreas e estômago.

A AFP é produzida pelo saco vitelino e pelo fígado fetal e nos adultos é substituída pela albumina. Níveis altos de AFP são encontrados no soro de pacientes com carcinoma hepatocelular, tumores de células germinativas e cânceres gástricos e pancreáticos. Os antígenos têm sido bastante estudados já que são muito importantes no diagnóstico de câncer.

## Mecanismos Efetores na Imunidade Antitumoral

Os experimentos com tumores transplantáveis em animais ou experimentos *in vitro* são, atualmente, a fonte de informações a respeito dos mecanismos imunológicos efetores contra tumores e sua capacidade de lisar as células cancerosas. Existem evidências de que as respostas imunes inata e adaptativa atuam na relação tumor-hospedeiro em pacientes humanos (Benjamini *et al*, 2002). De acordo com experimentos histológicos, muitos tumores humanos apresentam ao seu redor linfócitos T, macrófagos e outras células inflamatórias (Roitt *et al*, 1999).

Os linfócitos T são os principais componentes na imunidade protetora antitumoral. Vários estudos *in vitro* têm demonstrado a eficácia da destruição de células tumorais por linfócitos T específicos para uma variedade de tumores. Os estudos em animais experimentais também têm obtido bons resultados, como os casos de rejeição de tumores mediada pela resposta de células T CD8<sup>+</sup> (Benjamini *et al*, 2002). Os vários experimentos mostram que os linfócitos T citolíticos têm um papel importante na vigilância imunológica e que podem matar as células cancerosas que expressam antígenos tumorais apresentados pelas moléculas de classe I do MHC. Os linfócitos T CD4<sup>+</sup> não são citotóxicos para as células tumorais, mas elas agem liberando citocinas para efetivar as células T citolíticas, fator de necrose tumoral e interferons que podem aumentar a quantidade de moléculas de classe I do MHC e melhorar o efeito de lise dos linfócitos T citolíticos (Abbas *et al*, 2000).

Outro mecanismo efetor na imunidade antitumoral é a atuação dos macrófagos sobre células tumorais. Essas células são muito importantes na lise de células malignas, mas sua atividade natural é pequena (Calich *et al*, 1988); mas quando ativadas por linfocinas, tais como interferons e endotoxinas, podem matar células tumorais com eficiência. Entretanto, conforme o tumor cresce, sua atividade diminui e isto indica que o crescimento tumoral inibe a ativação dos macrófagos (Unanue *et al*, 1986). Assim como as células NK, os macrófagos também têm como alvos as células cobertas por anticorpos, já que possuem receptores Fc. São diversas as maneiras como os macrófagos podem agir para lisar células tumorais, uma delas é

a liberação de enzimas lisossômicas. Estas células também produzem o fator de necrose tumoral que atua, principalmente, na vasculatura, isto é, impede a chegada de sangue e, conseqüentemente, nutrientes e oxigênio no tumor.

Como os linfócitos T, as células matadoras naturais (NK) são importantes nas respostas imunes inata e adaptativa. As células NK não são restritas ao MHC e nem necessitam de sensibilização prévia para agir na destruição de células tumorais (principalmente células de tumores hematopoiéticos), células infectadas por vírus e cobertas por anticorpos. As células cobertas por anticorpos são alvos das células NK porque expressam receptores para Fc de baixa afinidade para as moléculas de IgG. A atividade das NK pode ser regulada por citocinas, interferons, fator de necrose tumoral e interleucinas 2 e 12, por isso, é importante que ela atue juntamente com os linfócitos T e macrófagos, já que são eles que sintetizam essas substâncias. Ainda não está claro o papel das células NK na imunidade antitumoral, mas estudos feitos em camundongos mostraram que os animais com altos níveis de NK têm baixa incidência de tumores espontâneos ou induzidos, o que nos faz estabelecer relações entre o crescimento tumoral e os níveis de NK no sangue de pacientes com câncer.

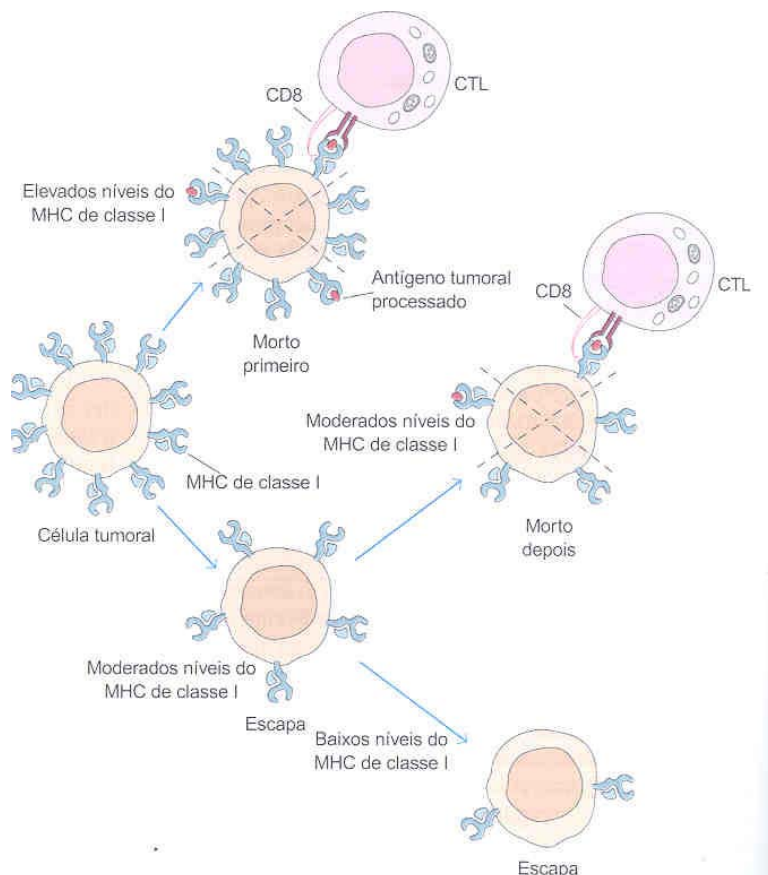
As células NK, além dos mecanismos citados, atuam junto com anticorpos num mecanismo denominado citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). Na ADCC, o anticorpo específico liga-se aos antígenos tumorais, ativando uma célula NK, que possui receptor Fc do anticorpo, e mata a célula tumoral. Um outro mecanismo usado pelos anticorpos é a citotoxicidade dependente do complemento, onde os anticorpos fixam-se às células tumorais e ativam o sistema complemento, resultando na destruição celular por desintegração osmótica (Calich *et al*, 1988).

## Mecanismos de Escape

Embora seja certo que os tumores possam estimular uma resposta imune antitumoral, está muito claro que esta resposta quase sempre é ineficaz, já que os casos de câncer têm aumentado e cada vez mais pacientes morrem desta doença.

Esta falha do sistema imune tem muitas causas e são conhecidas como mecanismos de escape. Um dos mecanismos é a alteração nas moléculas de classe I do MHC das células tumorais causadas pela transformação maligna. Esta alteração pode ser uma diminuição ou perda completa destas moléculas pelas células tumorais ocasionando uma falha da resposta imune mediada por linfócitos T  $CD8^+$ , que reconhecem apenas

antígenos associados a moléculas do MHC de classe I (Fig. 7) (Janeway *et al*, 2000). Entretanto, aqueles tumores que expressam corretamente as moléculas de classe I do MHC podem também ter falha na resposta do sistema imune. As células tumorais humanas, na sua grande maioria, não possuem moléculas do MHC de classe II. Essa ausência representa a inativação de células T  $CD4^+$  auxiliares e,



**Figura 7.** Regulação negativa da expressão do MHC de classe I nas células tumorais que permite ao tumor escapar do reconhecimento mediado por células T  $CD8^+$ . (Fonte: Goldsby, 2002)

conseqüentemente, os linfócitos T CD8<sup>+</sup> não recebem, os sinais necessários para a sua ativação (Goldsby *et al*, 2002).

Uma outra causa, é a de que alguns tumores expressam altos níveis de antígenos e estes caem na circulação sangüínea fazendo com que os anticorpos produzidos se liguem aos antígenos circulantes (complexos imunes circulantes) não chegando ao alvo tumoral. Além disso, estes complexos imunes podem inibir a ação das células T e a citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) (Calich *et al*, 1988 e Goldsby *et al*, 2002).

A maneira como o tumor cresce pode determinar a fixação de um tumor imunologicamente resistente antes que o sistema imune entre em ação. Uma razão para esse mecanismo, chamado de penetração furtiva, é que pequenas quantidades de células tumorais podem não ser reconhecidas pelo sistema imune e, conforme o tumor cresce as células já sofreram inúmeras mutações que dificultarão seu reconhecimento (Abbas *et al*, 2000).

Estudos experimentais determinaram que os antígenos tumorais específicos não eram expressos na presença de anticorpos o que dificultaria o reconhecimento pelas células efectoras do sistema imune. Este mecanismo de escape é denominado modulação dos antígenos tumorais (Abbas *et al*, 2000). Da mesma maneira, dificultando o reconhecimento pelo sistema imune, algumas estruturas da superfície celular tumoral podem estar sendo mascaradas por açúcares, mucinas e ácido siálico em excesso (Calich *et al*, 1988).

Outro motivo que determina a falha do sistema imune é a presença de fatores bloqueantes em pacientes com câncer que impedem a proteção imunológica mediada por células (Unanue *et al*, 1986).

Sabemos que os tumores expressam antígenos que podem estimular respostas imunes do hospedeiro, porém estes antígenos podem não ser expressos de forma homogênea no tumor, fazendo com que as células que não o expressam escapem do sistema imune (Calich *et al*, 1988).

Os fatores que induzem o sistema imune a uma resposta contrária ou ineficaz ainda estão sendo estudados e, por isso não é possível se ter um conceito sólido sobre o papel que desempenham os fatores que agem contra a imunidade antitumoral.

## **Imunoterapia**

Para os pesquisadores, principalmente imunologistas e oncobiólogos, as abordagens imunológicas são a forma mais promissora de se tratar pacientes com câncer. Muitas técnicas têm sido desenvolvidas à medida que os conhecimentos a respeito do sistema imune sofrem avanços. A maioria destas técnicas é usada para melhorar a resposta imune fraca dos pacientes aos antígenos tumorais (Abbas *et al*, 2000). A idéia de imunoterapia é bastante antiga, porém quase nunca é utilizada como forma de tratamento. Essa rejeição acontece porque ainda não foi comprovada a eficiência deste tratamento quando utilizado sozinho nem quando utilizado junto com quimioterapia, radioterapia e cirurgia (Benjamini *et al*, 2002).

Existem dois tipos de imunoterapia: a imunoterapia ativa e a imunoterapia passiva. A imunoterapia ativa consiste no aumento da eficiência imunológica contra os tumores em um hospedeiro imunocompetente (Calich *et al*, 1988). Uma forma de imunoterapia ativa é a estimulação inespecífica do sistema imune com a ajuda da micobactéria Calmette-Guerin (BCG). A BCG é introduzida no hospedeiro na região de crescimento do tumor no intuito de ativar os macrófagos e, conseqüentemente, matar as células tumorais (Roitt *et al*, 1999).

A vacinação com células tumorais mortas, assim como a vacinação com antígenos ou peptídeos tumorais também é uma forma de imunoterapia ativa e têm como objetivo limitar o crescimento tumoral com a ajuda de células T de memória que reconhecem os antígenos tumorais purificados expressos pelas células mortas do tumor. Estas vacinações também potencializam o posterior desenvolvimento das células T de memória (Abbas *et al*, 2000).

A base para outra forma de imunização antitumoral ativa é a prevenção de infecção por vírus oncogênicos, já que existem fortes evidências de desenvolvimento de cânceres humanos devido à infecção por esses vírus (Roitt *et al*, 1999).

A outra forma de imunoterapia é a passiva e ela consiste em administrar linfócitos e anticorpos pré-formados para matar células tumorais (Calich *et al*, 1988). A terapia celular adotiva é uma terapia passiva onde se faz cultivos de células imunes antitumorais que serão transferidas para os pacientes com câncer. Ela pode ser uma terapia por célula matadora ativada por linfocina (LAK) ou uma terapia com linfócitos infiltrantes de tumores (LIT) (Abbas *et al*, 2000).

Na terapia por célula matadora ativada por linfocina (LAK), células mononucleares do sangue periférico de tumores são cultivadas *in vitro* junto com interleucina-2 (IL-2) para que elas se tornem ainda mais citotóxicas para vários tipos de tumores, principalmente, aqueles que são resistentes às células NK. Porém, estudos mostraram que altas doses de IL-2 são tóxicas para o organismo. Por isso, estão sendo usados anticorpos monoclonais, que são altamente específicos, pois reconhecem apenas um epítipo, biespecíficos que se ligam tanto em células tumorais quanto em linfócitos, auxiliando as células LAK a localizar o tumor e não lisar células normais. Pouco se sabe sobre a ação destas células *in vivo*, entretanto, *in vitro* elas mostram bons resultados (Lopes, 1986 e Roitt *et al*, 1999).

Outra técnica é a terapia com linfócitos infiltrantes de tumores (LIT). Nela, células mononucleares são isoladas de infiltrados inflamatórios de tumores sólidos que foram retirados cirurgicamente e são usadas para gerar células LAK *in vitro*. Estudos com a terapia pelo LIT no homem estão progredindo, porém nada se tem comprovado da sua eficiência (Goldsby *et al*, 2000).

Os anticorpos podem ser usados de várias maneiras e estão sendo testados na imunoterapia contra o câncer. Uma das abordagens é seu uso como “guias” de agentes tóxicos. Os anticorpos ligam-se aos antígenos tumorais, atraindo os agentes tóxicos para matar as células do tumor. Essa técnica atrai a atenção dos pesquisadores fazendo com que seja uma área de pesquisa muito estudada. Uma outra variação é o

uso de anticorpos específicos para linfócitos T destinados a melhorar a resposta imune mediada por células (Abbas *et al*, 2000).

Finalmente, outra maneira de utilizar anticorpos para o tratamento do câncer é fazer a depleção *in vitro* de células tumorais da medula óssea usando anticorpos e posteriormente, matar as células cancerosas por intermédio do complemento. Enquanto as células da medula óssea do paciente com câncer são tratadas, ele é encaminhado para sessões com doses letais de quimioterapia e radiação fazendo com que não só as células cancerosas sejam destruídas, mas as células normais também. A medula tratada é transplantada novamente no paciente, reconstituindo o sistema hematopoiético que foi destruído pela radiação e quimioterapia (Abbas *et al*, 2000).

Com todos estes tipos de tratamento, ainda se tem muita esperança de que, algum dia, eles venham a ter a eficiência comprovada e ajudem pacientes com câncer.

## **Considerações Finais**

O câncer pode promover inúmeros sintomas o que dificulta o diagnóstico. Este é feito pelo médico que vai analisar o histórico do paciente além de prescrever exames complementares.

Quanto mais cedo se fizer o diagnóstico da doença, maiores são as chances de cura. Para isso, deve-se adotar um tratamento adequado e o paciente deve estar determinado a enfrentar a doença, esquecendo a idéia de que câncer significa morte. Isso é fundamental para que o tratamento dê certo.

Os avanços na ciência têm sido encorajadores. Novas formas de tratamento surgem do progresso nos estudos na área de imunologia dos tumores, que visa explicar a relação entre o hospedeiro e o tumor. Os tratamentos têm como objetivo a sobrevivência do indivíduo e também a melhoria da sua qualidade de vida.

Uma vacina contra o câncer foi desenvolvida por pesquisadores do Instituto de Pesquisa Scripps, nos Estados Unidos. Ela foi testada em camundongos e ataca as células que revestem os vasos sanguíneos, impedindo sua proliferação e, conseqüentemente, a oxigenação e suprimento de sangue do tumor, fazendo com que este pare de crescer. Porém, nosso país também tem se sobressaído nas pesquisas. O químico Antônio Carlos Fávero Caíres, da Universidade de Mogi das Cruzes, trabalha há 13 anos com uma substância química composta por paládio. Esta substância, quando injetada na corrente sanguínea, impede a ação de uma enzima importante no crescimento tumoral de 90% dos tumores malignos. A Universidade de Brasília também merece destaque. O físico Paulo Morais desenvolveu um trabalho usando partículas nanomagnéticas que, associadas a medicamentos podem guiá-los até as células cancerosas.

Apesar de todos os avanços nas pesquisas, sabemos que muito ainda está por se descobrir neste campo de conhecimento. Mas, as pesquisas estão cada vez mais caminhando para novas descobertas e melhoramentos das técnicas hoje existentes.

## **Bibliografia**

AGÊNCIA FOLHA, Vacina contra o câncer. **Correio Braziliense**. Brasília, 6 de novembro de 2002. p. 3. Diário.

ABBAS, A. K; LICHTMAN, A. H; POBER, J. S. **Imunologia Celular e Molecular**. Tradução Raimundo Gesteira. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. 486p.

BENJAMINI, E; COICO, R; SUNSHINE, G. **Imunologia**. Tradução Rafael Silva Duarte e Walter Martin Roland Oelemann. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 288p.

CALICH, V. L. G; VAZ, C. A. C. **Imunologia Básica**. 1. ed. [S. l.]: Artes Médicas, 1988. 376p.

FUDEMBERG, H. H; STITES, D. P; CALDWELL, J. L; WELLS, J. V. **Imunologia Básica e Clínica**. Tradução Isabel K. F. M. Santos, José A. A. Pereira, Lúcia H. C. Villela, Lúcia R. Ferraz, Maria C. M. Plotkowski e Maria H. R. Pessoa. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980. 737p.

GOLDSBY, R. A; KINDT, T. J; OSBORNE, B. A. **Kuby Imunologia**. Tradução Solange Cristina Davino. 4. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2002. 662p.

JANEWAY, C. A; TRAVERS, P; WALPORT, M; CAPRA, J. D. **Imunobiologia: o sistema imunológico na saúde e na doença**. Tradução Denise C. Machado, Cláudio W. Canal, Sílvia D. Oliveira, Marcelo Moreto e Ane R. Bolner. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000. 634p.

JUNQUEIRA, L. C; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 427p.

LOPES, J. D. Anticorpos Monoclonais em Câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 4, p. 297-298, dez. 1986.

NUNES, J. C. Novas armas contra o câncer. **Correio Braziliense**. Brasília, 7 de novembro de 2002. p. 26. Diário

MENEZES, L. Câncer, vale a pena prevenir. **Revista Saúde Brasil Comunidade**. São Paulo, v. 1, n. 2, p. 22-23. Out/nov. 2002.

PARHAM, P. **O Sistema Imune**. Tradução Ane Rose Bolner. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. 372 p.

ROITT, I.; BROSTOFF, J; MALE, D. **Imunologia**. Tradução Ida C. Gubert. 5. ed. São Paulo: Manole, 1999. 423p.

TORTORA, G. J. **Corpo Humano: Fundamentos de anatomia e fisiologia**. Tradução Cláudia L. Zimmer e Ane R. Bolner. 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000. 574p.

UNANUE, E. R; BENECERRAF, B. **Imunologia**. Tradução Lúcia M. Teixeira, José M. Peralta, Luiz C. S. Maia e Gerlinde A. P. B. Teixeira. 2. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1986. 274p.