

Respostas Imunes aos Tumores

Ambas as respostas imunes, inata e adaptativa, podem ser detectadas em pacientes e animais de experimentação, e diversos mecanismos imunes podem matar células tumorais *in vitro*. Os desafios para os imunologistas tumorais têm sido determinar quais dos mecanismos podem contribuir de maneira significativa para a proteção contra os tumores e desenvolver terapias que intensifiquem esses mecanismos efetores de modos que sejam tumor-específicos. Avanços técnicos recentes na caracterização de respostas imunes antitumorais antígeno-específicas, bem como dados de estudos envolvendo pacientes com câncer tratados com fármacos recém-desenvolvidos que estimulam células T, indicaram que os CTLs são os mais importantes colaboradores da defesa imune contra os tumores. Nesta seção, revisaremos as evidências da imunidade antitumoral mediada por células T e outros mecanismos efetores imunes.

Linfócitos T

O principal mecanismo de imunoproteção contra tumores é o killing de células tumorais por CTLs CD8⁺ (Fig. 18.4). A habilidade dos CTLs de conferir imunidade antitumoral efetiva *in vivo* é vista claramente em experimentos com animais usando tumores induzidos por carcinógeno e por vírus de DNA. Os CTLs podem exercer uma função de imunovigilância reconhecendo e destruindo células potencialmente malignas que expressam peptídeos derivados de antígenos tumorais e apresentados em associação com moléculas do MHC de classe I. CTLs tumor-específicos podem ser isolados de animais e seres humanos com tumores estabelecidos, e há evidência de que o prognóstico dos tumores humanos, incluindo tipos comuns como os carcinomas colônicos, é mais favorável quando mais CTLs estão presentes no tumor. Além disso, as células mononucleares derivadas do infiltrado inflamatório em tumores sólidos humanos, chamados linfócitos tumor-infiltrantes (TILs, do inglês, *tumor-infiltrating lymphocytes*), contêm CTLs capazes de destruir o tumor do qual derivam. É importante ressaltar que a incapacidade de detectar CTLs tumor-específicos funcionais em alguns pacientes pode ser devida aos mecanismos reguladores empregados pelo tumor para suprimir as respostas de CTL, sendo que as novas terapias que bloqueiam os mecanismos reguladores levam ao desenvolvimento de fortes respostas de CTL contra o tumor (discutido adiante).

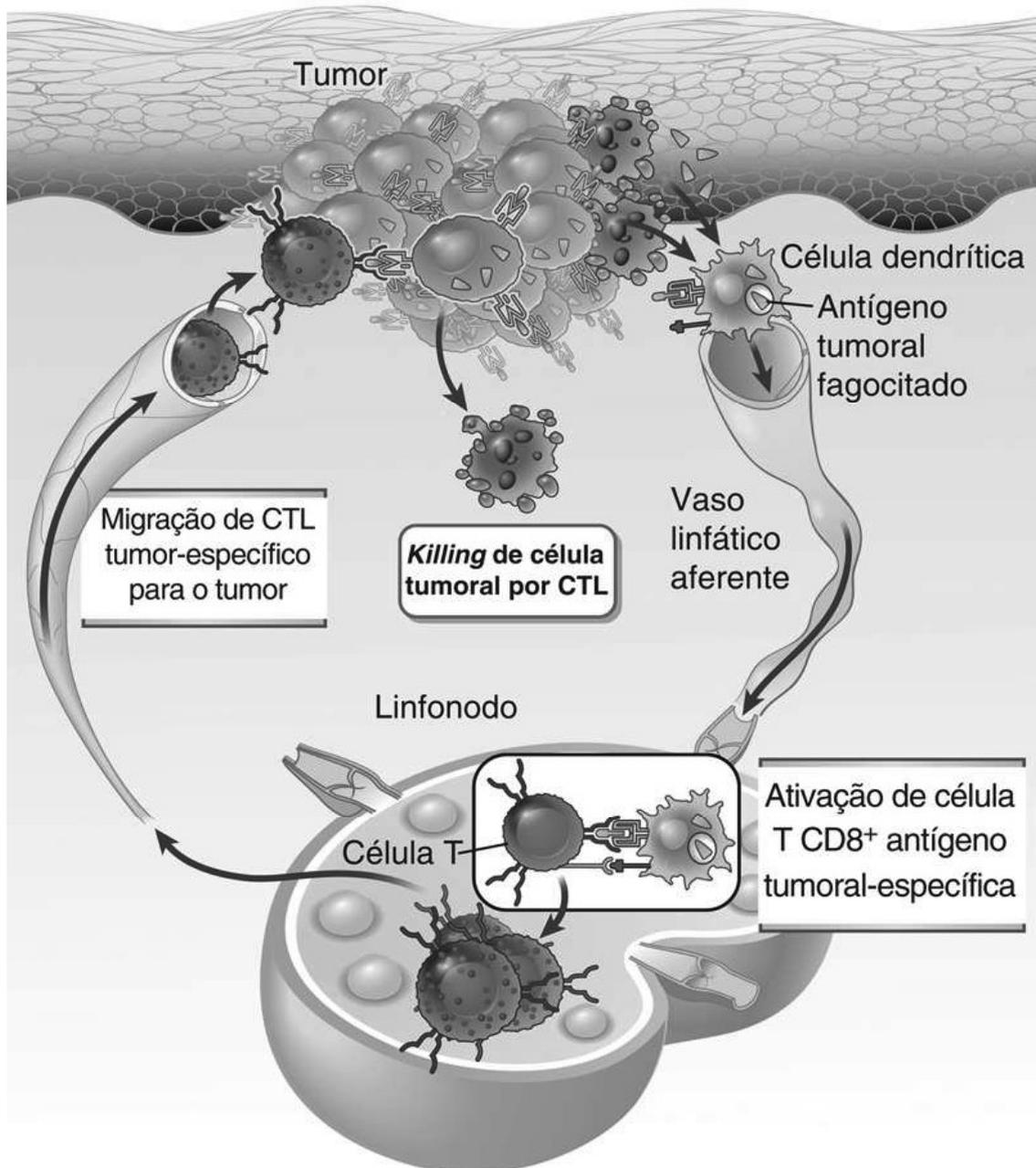


FIGURA 18.4 Resposta de linfócitos T citotóxicos (CTL) contra tumores.

Os antígenos tumorais são captados pelas células dendríticas do hospedeiro, e as respostas são iniciadas nos órgãos linfoides periféricos (secundários). Os CTLs tumor-específicos migram de volta para o tumor e matam as células tumorais. Outros mecanismos de imunidade antitumoral não são mostrados.

As respostas de células T CD8⁺ específicas para antígenos tumorais podem requerer apresentação cruzada dos antígenos tumorais pelas células dendríticas. A maioria das células tumorais não derivam de células apresentadoras de antígeno (APC, do inglês, *antigen-presenting cells*) e, portanto, não estão presentes nos órgãos linfoides secundários onde podem exibir antígenos para as células T *naive*. A maioria das células tumorais também não expressa os coestimuladores necessários para iniciar as respostas de célula T ou as moléculas do MHC de classe II necessárias à estimulação de células T auxiliares promotoras de diferenciação de células T CD8⁺. Uma provável explicação de como as respostas de células T a tumores são iniciadas é que as células tumorais ou seus antígenos são ingeridos pelas APCs do hospedeiro, particularmente as células dendríticas, e os antígenos tumorais são processados dentro das APCs. Os peptídeos derivados desses antígenos são então exibidos ligados a moléculas do MHC de classe I para o reconhecimento por células T CD8⁺. O processo de apresentação cruzada, ou *crosspriming*, foi descrito nos capítulos anteriores (Fig. 6.17). As APCs transportam os antígenos tumorais para os linfonodos e se localizam com as células T *naive* (Capítulo 6). Em adição, as APCs expressam coestimuladores e tanto as APCs como as células T auxiliares ativadas ao mesmo tempo fornecem os sinais necessários à diferenciação das células T CD8⁺ *naive* em CTLs tumor-específicos. Uma vez gerados, os CTLs efetores são capazes de reconhecer e matar as células tumorais em qualquer tecido, sem nenhum requerimento de coestimulação.

As células T auxiliares CD4⁺ contribuem para as respostas imunes antitumorais por meio de vários mecanismos. As respostas de célula T CD4⁺ aos antígenos tumorais comumente são encontradas em modelos animais e pacientes com câncer, enquanto a presença de células Th1, assim como de CTLs, em tumores humanos está correlacionada a um prognóstico favorável. Alguns estudos mostram benefício terapêutico decorrente da transferência adotiva de células T CD4⁺ antígeno tumoral-específicas para o hospedeiro. Os efeitos antitumorais das células Th1 podem refletir seu papel comprovado na intensificação das respostas da célula T CD8⁺ e na ativação de macrófagos, via secreção de fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor*) e interferon- γ (IFN- γ). O IFN- γ pode aumentar a expressão do MHC de classe I na célula tumoral, bem como a sensibilidade à lise pelos CTLs. A importância do IFN- γ na imunidade tumoral é demonstrada pelo achado de incidência aumentada de tumores em camundongos *knockout* desprovidos dessa citocina, de seu receptor ou de moléculas sinalizadoras induzidas pelo

IFN- γ . Algumas evidências sugerem que as células T CD4⁺ humanas que expressam granzima B e têm atividade citotóxica podem contribuir para o *killing* tumoral. 

A demonstração de que os números de diferentes tipos de células T em tumores extirpados estão correlacionados com a probabilidade de doença metastática tem levado à prática de determinar uma escala imune para cânceres, destinada a avaliar o prognóstico e dirigir as opções de tratamento direto. Isso tem sido mais completamente estudado em casos de cânceres de cólon, em que uma escala foi atribuída aos tumores com base no número de células T de memória CD45RO e CTLs CD8⁺ nas margens dos tumores extirpados. Foi constatado que um valor baixo na escala é preditivo de uma probabilidade mais alta de recidiva, metástases e morte em 5 anos, em comparação aos tumores com valor alto na escala, mesmo ao comparar tumores sem evidência de metástases para linfonodos ou de metástases distantes no momento da ressecção. Em alguns estudos, foi constatado que a escala imune tinha maior valor prognóstico do que a avaliação histológica do tumor. A pesquisa atual enfoca a expansão do uso das escalas imunes para uma gama mais ampla de tumores, bem como a ampliação das análises dos tumores extirpados, para incluir mais subpopulações de células imunes, empregando imuno-histoquímica e outros métodos. Padrões adicionais de expressão gênica imune/inflamatória de tumores individuais também estão sendo estudados e podem suplementar as escalas imunes.

Anticorpos

Hospedeiros portadores de tumor muitas vezes produzem anticorpos contra vários tipos de antígenos tumorais, porém o significado dos anticorpos na proteção contra cânceres é indeterminada. Os anticorpos podem matar células tumorais ao ativarem o complemento ou inibirem a citotoxicidade celular dependente de anticorpos, em que células *natural killer* (NK) ou macrófagos com receptores Fc medeiam o *killing*. No entanto, há pouca evidência de que as respostas imunes humorais contra tumores exercem efeito significativo na prevenção do desenvolvimento ou progressão tumoral. Há vários anticorpos antitumorais efetivos e aprovados que são usados para conferir imunidade passiva contra tumores (discutido adiante).

Células *Natural Killer*

As células NK são capazes de destruir muitos tipos de células tumorais e podem contribuir para a imunovigilância contra os cânceres. Vários estudos indicaram que pessoas com defeitos envolvendo o número ou a função de células NK causados por mutações genéticas, ou com atividade de célula NK abaixo do normal na ausência de defeitos genéticos comprovados, apresentam risco maior de desenvolver tumores, em comparação à população geral. Estudos realizados com camundongos também demonstraram que os defeitos genéticos na função da célula NK ou a depleção de células NK com anticorpos intensifica o crescimento tumoral e as metástases. Embora esses achados sustentem uma contribuição das células NK para a imunovigilância, as células geralmente representam apenas uma pequena fração dos infiltrados inflamatórios presentes na maioria dos tumores humanos e murinos, e seu papel relativo no ataque imune contra tumores estabelecidos não está claro.

As células tumorais se tornam suscetíveis ao killing pelas células NK quando regulam negativamente a expressão do MHC de classe I ou quando regulam positivamente a expressão de ligantes que ativam receptores da célula NK. As células NK expressam receptores inibidores que se ligam a moléculas de MHC de classe I expressas em células saudáveis (Capítulo 4). Conforme veremos adiante, alguns tumores perdem a expressão de moléculas de MHC de classe I como resultado da seleção contra células que expressam MHC de classe I, as quais são prontamente destruídas pelos CTLs. Essa perda de moléculas de MHC de classe I transforma os tumores em alvos particularmente bons para as células NK. Em adição, muitos tumores expressam ligantes do receptor ativador NKG2D em células NK, como MIC-A, MIC-B e ULB, sendo que a sinalização por NKG2D pode se sobrepor aos sinais de inibição oriundos da ligação de receptores do MHC de classe I. As células NK também podem ser ativadas para matar células tumorais cobertas com anticorpos antitumorais, por citotoxicidade celular dependente de anticorpo. A capacidade tumoricida das células NK é aumentada pelas citocinas, incluindo interleucina-2 (IL-2), IL-15 e IL-12, sendo que os efeitos antitumorais das citocinas *in vivo* são parcialmente atribuíveis à estimulação da atividade de células NK.

Macrófagos

Os macrófagos são capazes tanto de inibir como de promover o crescimento e disseminação dos cânceres, dependendo de seu estado de ativação. Os macrófagos M1 classicamente ativados, discutidos no Capítulo 10, podem matar muitas células tumorais. O modo como os

macrófagos são ativados pelos tumores é desconhecido. Um possível mecanismo é o reconhecimento de padrões moleculares associados ao dano, originados por células tumorais em processo de morte, pelos receptores imunes inatos dos macrófagos. Os macrófagos presentes em tumores também podem ser ativados para matar células tumorais via IFN- γ produzido por CTLs ou células Th1 tumor-específicas. Isso pode ser o que leva à correlação entre um grande número de células Th1 presentes em alguns tumores com um prognóstico favorável. Os macrófagos M1 podem matar células tumorais via mecanismos que também são usados para destruir organismos infecciosos. Entre esses mecanismos, destaca-se a produção de óxido nítrico (NO, do inglês, *nitric oxide*), que comprovadamente mata tumores *in vitro* e em modelos murinos *in vivo*.

O Papel da Imunidade Inata e Adaptativa na Promoção do Crescimento Tumoral

Embora grande parte da ênfase em Imunologia de tumores tenha sido dada ao papel do sistema imune na erradicação de tumores, está claro que o sistema imune também pode contribuir para o crescimento de alguns tumores sólidos. De fato, a inflamação crônica é reconhecida há muito tempo como fator de risco de desenvolvimento tumoral em numerosos tecidos diferentes, especialmente naqueles afetados por doenças inflamatórias crônicas, como o esôfago de Barrett e a colite ulcerativa. Alguns cânceres associados a infecções também são considerados resultados indiretos dos efeitos carcinogênicos dos estados inflamatórios crônicos induzidos por organismos infecciosos. Entre estes estão o carcinoma gástrico e o linfoma no contexto da infecção crônica por *Helicobacter pylori*, além dos carcinomas hepatocelulares associados a infecções crônicas causadas pelos vírus das hepatites B e C. Embora os mecanismos pelos quais a inflamação crônica promove o desenvolvimento tumoral sejam pouco conhecidos, existem várias possibilidades sustentadas por dados obtidos com modelos experimentais de roedores.

Entre todas as células imunes, as células do sistema imune inato são consideradas os culpados mais diretos da promoção tumoral. Os macrófagos tumor-associados com fenótipo alternativamente ativado (M2), bem como outras células, são fontes de VEGF, um fator de crescimento promotor de angiogênese, e de metaloproteinases, enzimas modificadoras do tecido extracelular (Fig. 18.5). Sendo assim, a ativação crônica de algumas células imunes inatas é caracterizada por angiogênese e remodelamento tecidual, que favorecem o crescimento e a disseminação

tumorais. As células imunes inatas também podem contribuir para a transformação maligna das células gerando radicais livres que causam dano ao DNA e provocam mutações em genes supressores tumorais e oncogenes. Alguns dados sugerem que as células do sistema imune inato, incluindo mastócitos, neutrófilos e macrófagos, secretam fatores solúveis promotores da progressão do ciclo celular e sobrevivência de células tumorais. O fator de transcrição NF- κ B, um mediador-chave das respostas imunes inatas, pode exercer um papel importante na progressão do câncer associada à inflamação.

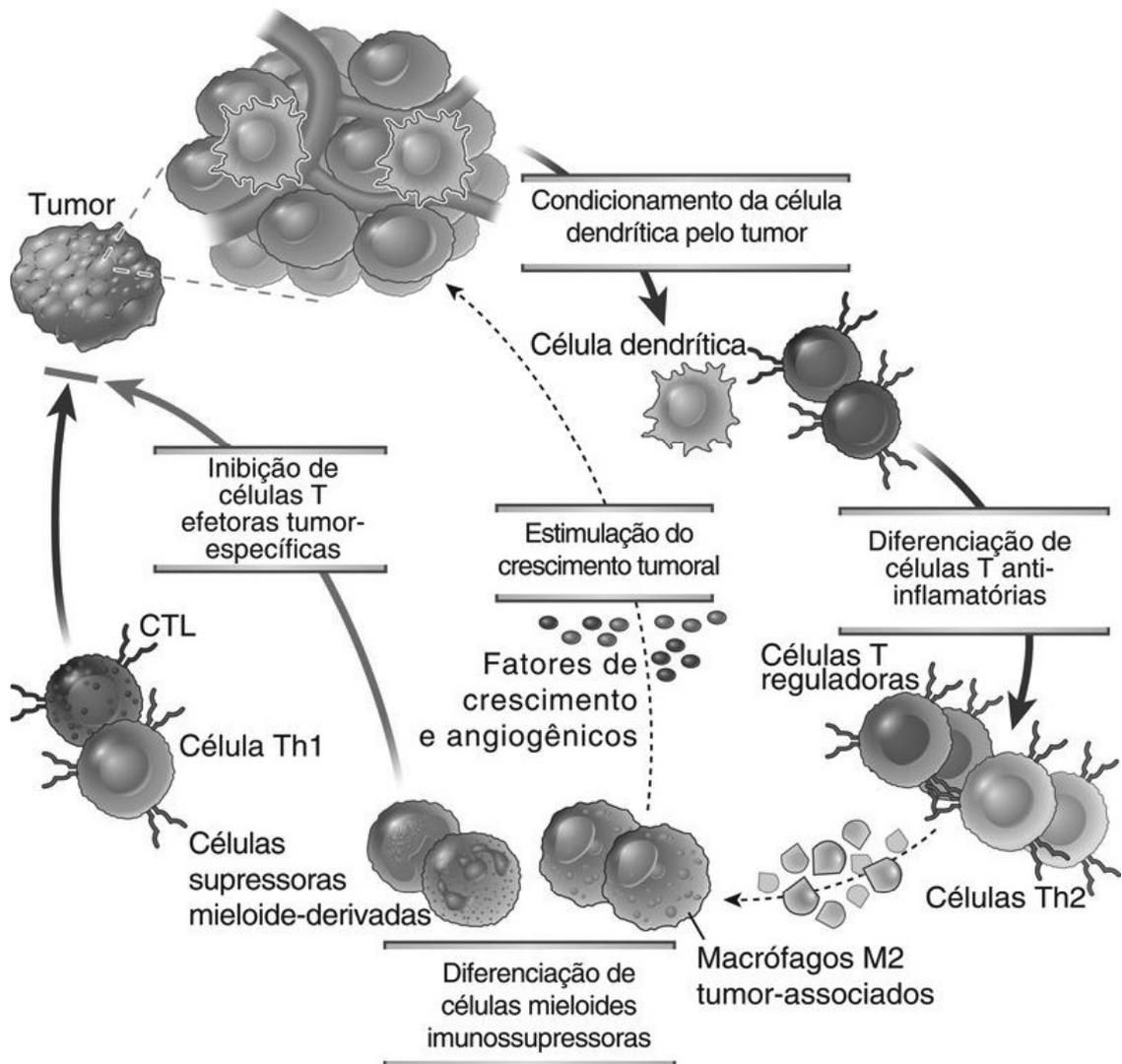


FIGURA 18.5 Promoção de crescimento tumoral pelo microambiente tumoral anti-inflamatório.

Embora a inflamação possa promover a transformação maligna das células e o desenvolvimento de cânceres, tumores estabelecidos costumam criar um microambiente que suprime a imunidade antitumoral e promove o crescimento da célula cancerosa. Os tumores alteram o fenótipo das DCs de modo a promover a diferenciação de células Th2 e Tregs anti-inflamatórias, as quais então promovem a diferenciação e o acúmulo de macrófagos M2 e células supressoras mieloide-derivadas. Essas células bloqueiam a ação de CTLs antitumorais e células Th1, além de fornecerem fatores de crescimento para as células tumorais e vasos sanguíneos tumorais.

Macrófagos alternativamente ativados, além de populações celulares não tão bem caracterizadas como as células supressoras mieloide-derivadas, também podem promover crescimento tumoral, indiretamente, inibindo a imunidade antitumoral efetiva. O papel destas células supressoras na imunoevasão é discutido adiante.

O sistema imune adaptativo pode intensificar o desenvolvimento tumoral de vários modos. Em resposta aos tumores, as células dendríticas podem ser condicionadas a dirigirem a diferenciação T CD4⁺ para células Th2 anti-inflamatórias ou células T reguladoras (Tregs), ambas supressoras das respostas imunes que destroem os tumores, além de intensificar o desenvolvimento de macrófagos M2 e outros tipos celulares pró-tumorigênicos (Fig. 18.5). Também há evidência experimental de que os linfócitos B podem contribuir para a progressão tumoral por meio de sua secreção de fatores que regulam diretamente a proliferação de células tumorais, bem como com sua habilidade de ativar cronicamente as células imunes inatas presentes nos tumores iniciais.

Os efeitos de promoção tumoral do sistema imune são paradoxais, sendo atualmente temas de ativa investigação. Os efeitos de inflamação crônica teoricamente também são alvos de intervenção farmacológica dada a grande variedade de fármacos anti-inflamatórios efetivos já disponíveis. O desafio dos oncologistas é conseguir um equilíbrio benéfico em que as respostas imunes adaptativas antitumorais protetoras não sejam comprometidas, ao mesmo tempo em que as reações inflamatórias promotoras de tumores e potencialmente prejudiciais sejam controladas.