

BASES GERAIS SOBRE NEOPLASIAS APLICADAS AO PROCESSO INFLAMATÓRIO
GENERAL BASES OF IMMUNE AND INFLAMMATORY RESPONSE ASSOCIATED WITH NEOPLASMS

Autores

Renata Dellalibera-Joviliano¹

Clarissa Scandelari²

Isabela Harumi Nogare Suda²

Resumo

Introdução: As neoplasias são massas celulares proliferativas descontroladas, classificadas como benigna ou maligna. Envolvem fatores que corroboram com as modificações vasculares e a fatores associados as diferentes respostas do organismo. **Objetivo:** Contextualizar as bases gerais das neoplasias com as respostas imune e inflamatória. **Métodos:** O método de abordagem utilizado no trabalho foi dedutivo, contendo procedimento comparativo documentado em diferentes literaturas. **Resultados:** As células tumorais são autossuficientes, produzem fatores de crescimento e angiogênicos (VEGF, PIGF, angiopoetina) e estimulando a produção de citocinas, que atuam como fatores que favorecem a proliferação e sobrevivência celular. Mediante ao estímulo tumorigênico, há a ativação das células do sistema imunológico com participação inflamatória incluindo linfócitos T (CD8+ e CD4+), natural killer, macrófagos, células dendríticas, estas duas últimas atuando como apresentadoras de antígenos capazes de expressar moléculas estimulatórias (MHC de classe I e II, CD80+ e CD86+), receptores inibitórios (CTLA-4, PD-1), secretar citocinas (TNF- α , IFN- γ , TGF- β , IL-1 β , IL-2, IL-10, IL-23). O envolvimento de moléculas regulatórias como CTLA-4 e PD-1, receptores inibitórios, favorecem a sobrevida do tumor, sendo anti-apoptóticos estando supraexpressa na presença da neoplasia. Alguns tumores evadem o sistema imune ao expressarem estas moléculas imunossupressoras e ainda ao induzir células T regulatórias (células CD4+CD25+ FoxP3+). **Considerações Finais:** Conhecer os componentes celulares tumorais que os protegem contra o sistema imune e a resposta inflamatória, permitem compreender a importância e possíveis mecanismos da imunoterapia contra tumores.

Palavras chaves: imunidade, inflamação, neoplasia e citocinas.

Filiação

¹ PhD, Docente da Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG) e Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto/SP, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-5102-6724>

² Acadêmica do Curso de Medicina e do Núcleo de Pesquisa e Programa de Iniciação Científica do Curso de Medicina, Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto/SP

Autor Correspondente

Profa Dra Renata Dellalibera-Joviliano,
 Núcleo de Pesquisa do Curso de Medicina da
 Universidade de Ribeirão Preto, Campus de
 Ribeirão Preto. Avenida Costábile Romano,
 2201, Bloco S, Sala 87S, Ribeirão Preto, Brasil.
 CEP:14096-900. Tel +55 (16) 99701 5371, E-
 mail: redellajov@gmail.com

Abstract

Introduction: Neoplasms are uncontrolled proliferative cell masses, classified as benign or malignant. They involve factors that corroborate with vascular changes and factors associated with different responses of the organism. **Objective:** To contextualize the general bases of neoplasms with the immune and inflammatory responses. **Methods:** The approach method used in the work was deductive, containing a comparative procedure documented in different literature. **Results:** Tumor cells are self-sufficient, produce growth and angiogenic factors (VEGF, PIGF, angiopoetin) and stimulate the production of cytokines, which act as factors that favor cell proliferation and survival. Through tumorigenic stimulation, there is the activation of immune system cells with inflammatory participation including T lymphocytes (CD8 + and CD4 +), natural killer, macrophages, dendritic cells, the latter two acting as antigen presenters capable of expressing stimulatory molecules (MHC class I and II, CD80 + and CD86 +), inhibitory receptors (CTLA-4, PD-1), secrete cytokines (TNF- α , IFN- γ , TGF- β , IL-1 β , IL-2, IL-10, IL-23). The involvement of regulatory molecules such as CTLA-4 and PD-1, inhibitory receptors, favor tumor survival, being anti-apoptotic and being overexpressed in the presence of neoplasia. Some tumors evade the immune system by expressing these immunosuppressive molecules and by inducing regulatory T cells (CD4 + CD25 + FoxP3 + cells). **Final Considerations:** Knowing the tumor cell components that protect them against the immune system and the inflammatory response, allows to understand the importance and possible mechanisms of immunotherapy against tumors.

Keywords: immunity, inflammation, neoplasia and cytokines.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de uma neoplasia é um processo complexo e dinâmico. Embora não sejam os únicos, as alterações moleculares (mutações, aberrações citogenéticas e modificações epigenéticas) estão entre os principais fatores associados ao desenvolvimento neoplásico porque levam ao aumento da proliferação e sobrevivência das células tumorais e modificam sua morfologia. Deste modo, as neoplasias têm sido estudadas de forma ativa nos diferentes aspectos que se refere a etiopatogenia, mecanismos farmacológicos e envolvimento inflamatório¹.

Neoplasia (origem grega do qual conota-se neo: novo; plasis: crescimento), possui sinonímia de “tumor”. Classificadas como malignas ou benignas, podem ser definidas como uma massa celular em proliferação descontrolada e que não respondem aos mecanismos de controle do ciclo celular², originalmente, os tumores foram utilizados para caracterizar os aumentos de volume causados pela inflamação. Em geral, os dois fenômenos possuem dois componentes básicos: parênquima constituído por células neoplásicas e estroma composto por tecido conjuntivo e vasos sanguíneos devido aos estímulos provenientes de fatores de crescimento vascular / angiogênese³.

As neoplasias benignas representada por proliferação celular localizada, não infiltram ou invadem tecidos adjacentes ou provocam metástases, limitada, designados com a inclusão do sufixo “oma” na célula de origem como, por exemplo, originado de células fibroblásticas/fibroma, osteoma originado de células osteoblásticas, neoplasma epitelial benigno formando um adenoma. Geralmente, são circunscritas por uma cápsula de tecido conjuntivo e/ou fibroso que delimita as margens do tumor, e por isso, formam massas isoladas, palpáveis e móveis, que podem ser retiradas cirurgicamente. Todavia, há tumores que são recidiváveis e invasivos, como os ameloblastomas e mixomas. Já as neoplasias malignas são invasivas, ou seja, rompem a membrana basal adentrando no tecido conjuntivo, e provocam destruição dos tecidos adjacentes, permitindo metástases regional e à distância. Com isso, há necessidade de se realizar cirurgias radicais pelo grau de comprometimento tecidual⁴.

No contexto de caracterização estrutural, as neoplasias malignas, denominadas de câncer (derivada da palavra grega karkinos que significa caranguejo), envolvem crescimento celular exacerbado originado de tecido mesenquimal (sarcomas), células epiteliais (carcinomas), glandular formando o adenocarcinoma podendo promover metástases (caracteriza-se por células malignas migrarem para novos locais, onde formam tumores secundários)². Para que isso se torne possível, é necessário que o tumor ganhe mobilidade e ative oncogenes (e seus produtos) que aumentam a expressão gênica de ciclinas e das quinases ciclina-dependentes dos quais são responsáveis pela progressão das células neoplásicas nas diversas fases do ciclo celular. Frente a isso, é possível o desprendimento celular de seu local primário ao afrouxar sua adesão (perda moléculas de adesão e co-estimulatórias como a E-caderina) as células adjacentes. A seguir, ocorre a saída da sua membrana basal com o auxílio de enzimas favorecendo o estímulo de outras células endoteliais permitindo atingir a via hematogênica. Essas células precisam então evitar a detecção pelo sistema imunológico, enquanto é transportada pelo sistema circulatório (vias hematogênicas e linfática) para se alojar no leito capilar ou cadeias linfonodais. Mediante ao exposto, precisam afastar as células endoteliais e repenetrar a membrana basal endotelial para o estabelecimento de uma nova massa tumorigênica. Assim, para que esta sobreviva é necessário receber apoio nutricional com fatores de crescimento e oxigênio pela formação de um novo aporte sanguíneo⁵.

Particularmente, de forma mais intensa nos tumores malignos quando comparado ao benigno, a transformação celular

é caracterizada por mutações genéticas que causam uma desregulação na expressão de genes envolvidos na proliferação, diferenciação ou apoptose celular. Assim, ao longo desta modificação estrutural, uma célula normal pode vir a expressar uma proteína em níveis anormais ou mesmo novas proteínas que não tinham expressão anteriormente, perdendo o controle dos processos celulares vitais. Isto faz com que células tumorais apresentem na sua superfície antígenos alterados em relação às células normais ou mesmo antígenos específicos de tumores. Alguns dos principais antígenos capazes de gerar uma resposta imunológica eficiente do organismo no combate às células tumorais são produtos de oncogenes ou genes supressores de tumor⁶⁻⁷. Essas proteínas são sintetizadas normalmente pela célula transformada e seguem o caminho natural de processamento e apresentação de peptídeos na membrana plasmática celular por meio de moléculas de MHC (Major Histocompatibility Complex) de classe I. Linfócitos T CD8+ são capazes de reconhecer estes antígenos na superfície das células tumorais e desenvolver uma resposta citotóxica contra elas. A apresentação de peptídeos por meio de moléculas de MHC de classe II, por meio da fagocitose de células tumorais, também pode ativar linfócitos T CD4+ específicos. Estas células são responsáveis pela produção de diversas citocinas que irão atuar desde o aumento da eficiência de fagocitose de células tumorais até a expansão dos clones de linfócitos B e T CD8+ específicos ao reconhecimento dos antígenos tumorais⁸.

Como já apresentado, para o reconhecimento de antígenos de células transformadas há uma intensa relação com as respostas imunes, principalmente a adaptativa, correlacionada com sua vertente de imunidade mediada por célula via ativação de linfócitos T CD8+ e linfócitos T CD4+. Apresenta como características funcionais a autolimitação, especificidade, tolerância a componentes do próprio organismo e diversidade de reconhecimento. Sua ativação engloba a liberação de citocinas, entre elas, há mediadores inflamatórios que podem desencadear respostas inflamatórias e substâncias que auxiliam no recrutamento de células fagocíticas e células natural killer (NK). Notavelmente, podemos entender a correlação existente entre células tumorais, seus mecanismos para sobrevivência e proliferação, respostas imunes e resposta inflamatórias⁹.

Por ser uma doença multifatorial que envolve vários eventos mutagênicos que conferem à célula imortalidade e transformação, apresenta capacidade de invasão dos tecidos adjacentes, embolização por via hematogênica e linfática, metástases e evasão do sistema imunológico. As células cancerosas são, geralmente, menos especializadas nas suas funções que as suas correspondentes normais. Conforme ocorre o crescimento das células neoplásicas malignas, os tecidos adjacentes passam a reduzir suas funções biológicas⁶⁻⁷. Se considerarmos que avanços nas diferentes áreas da ciência estão buscando compreender a imunovigilância e imunoedição como desafios na resposta efetora diante dos tumores, este estudo objetiva contextualizar as bases gerais das neoplasias com as respostas imune e inflamatória.

METODOLOGIA

Neste estudo, realizamos uma revisão bibliográfica utilizando como base livros e artigos científicos das plataformas PubMed, Scielo e Capes, selecionadas a partir de 2002. Aplicou-se como critério de inclusão artigos que envolvessem a associação de mecanismos tumorais, mecanismos inflamatórios e formação de neoplasias. Foram excluídos artigos que apresentaram tratamento farmacológico junto aos mecanismos tumorais.

O início do trabalho foi marcado pela elaboração do projeto e discussão teórica sobre os objetivos que foram traçados

durante a iniciação científica, além da relevância e implicabilidade social do trabalho. Na sequência, realizou-se o levantamento de 60 artigos científicos, sendo 30 incluídos nas plataformas citadas acima, versões em inglês e português. Priorizou-se selecionar àqueles que possuíam relação estreita entre mecanismos inflamatórios, neoplasias, angiogênese e mecanismos de escape celular.

Visando uma maior apuração das fontes de informações, fez-se necessário dividir sistematicamente os artigos científicos seguindo as etapas: artigos identificados através de pesquisa de banco de dados (60 artigos), artigos selecionados para a leitura a partir dos títulos e resumos (40 artigos), artigos selecionados para a análise de texto completo (31 artigos). Neste contexto, houve um progresso prospectivo entre a introdução, a seleção bibliográfica e a compilação de artigos, ampliando a produção da discussão e da conclusão. Descritores utilizados para a execução deste estudo incluiu: imunidade, inflamação, neoplasia e citocinas.

Não se especificou nenhum tipo de neoplasia, dando ênfase em mecanismos moleculares gerais, que se comportam de forma semelhante em vários tipos de tumores. Após uma visão geral, foram escolhidas algumas moléculas para se aprofundar, devido estudos mostrarem relação entre proliferação e ciclo celular.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Contextualização dos processos angiogênicos no desenvolvimento neoplásicos

O câncer não é somente um distúrbio do crescimento e do comportamento celular, mas sua causa final deve ser definida em níveis moleculares e celulares. Diversos trabalhos mostram que a sinalização da célula neoplásica provoca modificações do ciclo celular favorecendo crescimento desordenado, mutações ou deleções de pró-oncogenes (genes dominantes que codificam proteínas e promovem a multiplicação desordenada das células convertendo em malignas, por exemplo, RAS, WNT, MYC, ERK e TRK) e genes supressores tumorais (recessivos, efeito tumorigênico desenvolve quando eles estão ausentes ou são defeituosos nos dois cromossomos do genoma, codificando proteínas que mantêm as células G0, sendo exemplificados por genes RD, p53, p16, BRCA1, BRCA2, APC e VHL), envolvidos no controle do ciclo celular e na regulação da apoptose¹⁻³.

Estudos têm sido realizados com o objetivo de elucidar a formação, o crescimento e a disseminação das neoplasias (de forma especial as malignas), incluindo os mecanismos que possam influenciar com a proliferação celular. As modificações tumorais provocam não somente ativação de células de defesa, mas também uma tempestade de citocinas e fatores estimuladores que contribuem, inclusive, com a manutenção da vascularização e sobrevivência do tumor. O microambiente tumoral apresenta não somente as células neoplásicas, mas o estroma adjacente contendo fibroblastos, células endoteliais, pericitos e proteínas da matriz extracelular. Acrescenta-se que células inflamatórias e das respostas imunes inatas incluindo macrófagos, neutrófilos, mastócitos, células dendríticas, células Natural Killer/NK, células supressoras derivadas da linhagem mielóide e linfócitos (células da resposta imune adaptativa) também podem ser encontradas. Assim as células inflamatórias presentes na massa tumoral podem corroborar para o desenvolvimento e implantação do câncer devido a produção, ativação e sinalização de mediadores inflamatórios solúveis (citocinas e fatores de crescimento celular) que modulam a homeostase tumoral, promovem angiogênese, remodelamento tecidual, metabolismo e atividades genômicas¹.

O desenvolvimento de uma massa tumoral permite estímulos da angiogênese para a manutenção do novo tecido. Assim, a angiogênese é um termo aplicado para crescimento microvascular, que surgem de vasos maiores a partir de fatores angiogênicos. Ela pode ser diferenciada em duas situações, (1) a fisiológica que ocorre durante o desenvolvimento da vida, predominantemente na embriogênese e no adulto no ciclo ovariano e reparação de tecidos que foram lesionados; (2) a patológica, que é um processo solicitado para a metástase e invasão, controlando assim a progressão de cânceres⁸. Na determinação da localização, tipo e abundância da resposta angiogênica, é necessária a ação em conjunto de fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos, componentes da matriz extracelular e alguns tipos celulares. Ainda, existe VEGF (vascular endotelial grown fator) e seu receptor cognato (receptor de VEGF-2/VEGFR-2) que são os reguladores mais notáveis da angiogênese, pois sua sinalização estimula vias celulares que de vasos sanguíneos funcionais se ramificam novos em direção as células tumorais. Em consequência, há um rápido crescimento tumoral pelo aumento do aporte nutricional, causando assim um maior potencial metastático^{3,8}.

Se considerarmos aos fatores inflamatórios associados, a angiogênese depende de inúmeros fatores e proteínas para seu desenvolvimento, incluindo para a manutenção da massa tumoral. A angiopoetina 1 liga-se a seu receptor endotelial TIE2 (conhecido como TEC) e assim mantém um estado normalizado nos vasos sanguíneos; já a angiopoetina 2, secretada pelas células tumorais, competem com a angiopoetina 1 pela ligação ao receptor endotelial, e aumenta a degradação da membrana basal vascular e migração de células endoteliais facilitando a formação de pequenos conjuntos de vasos sanguíneos. O VEGF é secretado pelas células tumorais e se liga a seu receptor e a neuropilina das células endoteliais (receptor de superfície celular capaz de modular a angiogênese via VEGF). As metaloproteinases de matriz (MMPs) agem de forma pró-angiogênica, mobilizando proteínas do estroma e podem clivar a endostatina do colágeno 18 na parede do vaso sanguíneo e participar na clivagem da angiostatina do plasminogênio circulante⁶, facilitando o crescimento celular.

Além disso, existe um fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), uma proteína secretada por alguns tumores que possui a capacidade de regular o seu próprio receptor (PDGFR) nas células endoteliais. O fator básico de crescimento de fibroblastos (FGF2) também é secretado por alguns tumores. As integrinas nas células endoteliais, facilitam a ligação nas próprias membranas extracelulares que permitem a manutenção da viabilidade celular além de promover a capacidade de resposta para proteínas reguladoras de crescimento. Elas também transportam sinais em ambas as direções, como tecidos e vasos, sendo reguladas positivamente por certas proteínas pró-angiogênicas e sustentam a viabilidade celular endotelial durante os descolamentos intermitentes que são indispensáveis para migrar para um tumor e ao mesmo tempo aumentar sua sensibilidade aos reguladores de crescimento, que são mitogênicos (VEGF) e antimitogênicos (endostatina)⁶⁻⁸.

Algumas proteínas reguladoras angiogênicas (pró e antiangiogênicas) são captadas pelas plaquetas sendo armazenadas em grânulos α podendo ser liberadas dentro da vasculatura tumoral^{3,6}.

Características adquiridas por uma célula tumoral

1. Autossuficiência de sinais proliferativos

As células normais, para que saiam do estado quiescente e comecem a proliferar, é preciso que recebam sinais extrínsecos.

As células tumorais possuem autossuficiência desses sinais e é adquirida de diversas formas. Elas podem produzir seus próprios fatores de crescimento, estimulando seus próprios receptores e levando a uma estimulação proliferativa autócrina. A sinalização desregulada ocorre devido a um aumento da quantidade de receptores na superfície da célula tumoral, tornando as células hiperresponsivas aos fatores de crescimento. Além disso, alterações estruturais das moléculas receptoras podem facilitar a sua ativação independente de ligante. Alternativamente alguns sinais são emitidos pelas células tumorais de forma a estimular células normais do estroma associado ao tumor que, reciprocamente, podem proporcionar fatores de crescimento a célula tumoral².

2. Insensibilidade aos sinais antiproliferativos

As células tumorais necessitam também desenvolver a capacidade de evasão ou resistência a sinais que regulam negativamente a proliferação celular. Muitos desses sinais dependem da ação de genes supressores de tumor, que se encontram envolvidos em processo de parada do crescimento celular e, dessa forma, mutações inativadoras destes genes permitem a célula um crescimento descontrolado¹⁰. Esses genes codificam proteínas que são responsáveis pela decisão das células proliferarem ou ativarem programas de senescência ou apoptose, como as proteínas RB (associadas a retinoblastoma) e a proteína p53, por exemplo. A proteína RB responde a sinais provenientes dos meios intracelulares e extracelulares que regula a passagem das células de G1 para a fase S do ciclo celular. Já a proteína p53 pode parar o ciclo celular ou ativar vias que levam a apoptose celular (Fas e FasL) em resposta a sensores de estresse intracelulares. Além disso, alguns tumores têm a capacidade de não responder a sinais de inibição da divisão celular com o aumento da densidade celular ou pelo contato célula a célula, ou seja, se tornam insensíveis a mecanismos de inibição por contato^{2,12-13}.

2.1 Papel da p53 no desenvolvimento neoplásico

Um gene que regula a passagem celular através do ciclo celular é a família Myc de fatores de transcrição, que ativa a síntese de milhares de proteínas necessárias para o crescimento celular e a função do ciclo celular. Para neutralizar a atividade dessa proteína, o ciclo celular também é regulado pela proteína p53, um fator de transcrição de ligação ao DNA que detecta danos no DNA, que ocorrem após a exposição de radiação ionizante, luz UV, estresse oxidativo ou outros danos, e ativa genes para interromper a progressão do ciclo em G1 para reparo, ou então inicia apoptose¹⁴.

Quando o dano causado pelo estresse celular é leve, a p53 ativa mecanismos de parada de ciclo celular e repara o DNA danificado. No entanto, se o dano for irreparável, a p53 inicia a apoptose. No caso de estresse celular moderado, baixos níveis de p53 podem ativar o gene regulador de glicose e apoptose (TIGAR) induzido por TP53 que diminui a taxa de glicólise e, consequentemente, os níveis de ROS nas células. A glicólise é essencial para a progressão do câncer, mas o TIGAR fornece proteção contra ERO e apoptose. No entanto, se o dano for irreparável, como dito acima, a p53 impede a proliferação de células com o DNA alterado e induz níveis aumentados de ROS para desencadear a morte da célula¹⁵.

Níveis aumentados de p53 ativa inibem a entrada celular na fase S ou induzem a apoptose. A perda ou inativação da p53 resulta na parada do ciclo ou inibição da apoptose após dano expressivo no DNA, levando ao aumento da instabilidade genética, aumentando o número de mutações e, por fim, à

oncogênese. Mais de 50% de todos os cânceres humanos abrigam mutações e alterações genéticas em ciclinas e genes p53 afetando diretamente a função de proteínas críticas do ciclo celular, tornando o gene p53 ineficaz na mediação da parada do crescimento celular e promovendo a morte celular do câncer^{10,16}.

A produção de ROS está sob regulação da p53 por ser uma proteína sensível a reações de oxidação, é influenciada pelos níveis de ROS. Assim, as EROs podem atuar como um sinal a montante que aciona a ativação do p53 e como um fator que medeia a apoptose. Com isso, mutações no gene p53 regulam negativamente sua atividade e, consequentemente, a produção de EROs. Através do ROS, a p53 também pode controlar diretamente as características metabólicas das células, regulando o potencial de membrana mitocondrial e induzindo a apoptose independente do citocromo^{10,15}.

Resposta imune e processo inflamatório aos tumores

A inflamação provoca uma diversidade de ativação celular, produção e estímulos de diferentes mediadores inflamatórios. Se considerarmos que os tumores, de forma especial, os malignos facilitam a proliferação de células autônomas, ativam oncogenes, promovem angiogênese, essa resposta complexa também favorece uma modificação complexa do tecido corpóreo vascularizado. Estudos realizados por Soucek et al. (2007)²⁸ e Sparmann & Bar-Sagi (2004)²⁹ relatam que membros da família RAS e MYC são capazes de induzir um programa transcricional que leva à remodelação do microambiente tumoral através de fatores quimiotáticos de leucócitos e linfócitos, estimulam expressão de quimiocinas ativadoras de tumores, produção de citocinas sinalizadoras e fatores angiogênicos. De um modo geral, tumores sólidos consomem uma demanda aumentada de suprimento sanguíneo ampliando oferta de oxigênio e nutrientes para a sua manutenção; consequentemente, áreas adjacentes desenvolvem necrose sendo provocados a liberação de estímulos pró-inflamatórios como mecanismo de compensação.

Uma resposta imune efetora contra tumores é influenciada por uma série de fatores específicos ao tumor e pela capacidade subsequente da desordem sistêmica e local frente a este estímulo. Assim, tanto a resposta associada a imunidade inata quando a adaptativa, são dotadas de mecanismos capazes não somente de destruir as células tumorais, mas podem contribuir de forma sinérgica com outros componentes sistêmicos com a finalidade de controlar a ação tumoral¹⁷.

O reconhecimento de antígenos modificados (neoantígenos ou superexpressão de antígenos) em diferentes níveis celulares tendem a provocar uma resposta imune específica. Essa ação efetora do organismo contra o tumor é capaz de estimular uma subpopulação de células que expressam esses antígenos imunogênicos. Existe um equilíbrio em relação a resposta imune adaptativa e inata mediada com diferentes tipos celulares que acabam sendo ativadas frente a presença de neoplasias incluindo ações das células natural killer (NK), monócitos, macrófagos, polimorfonucleares, células dendríticas, subpopulações de linfócitos T e linfócitos B. Além disso, o organismo é capaz de produzir mediadores imunes ou inflamatórios capazes de manter o recrutamento e ou ativação células a incluir diferentes citocinas (TNF-alfa, interferon-gama, IL-1 beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, GM-CSF), quimiocinas (Gro-alfa, MIP-1alfa, MIP-1beta, MCP-1, 2, 3) e fatores de crescimento (PDGF, FGF, TGF-beta, EGF)¹⁸.

Para facilitar a compreensão da participação dos mecanismos imunológicos mediante a resposta a tumores, estaremos identificando os principais papéis das células do sistema imune neste contexto.

Linfócitos T. De forma mais específica, o sistema imunológico realiza diferentes respostas quando se encontra mediante a atividade de células que passam a expressar fatores de transcrição gênicas ou moléculas co-estimulatórias variadas em nível da membrana celular. As populações de linfócitos incluem linfócitos T CD8+, TCD4+, T reguladores (LTreg), os quais expressam o fenótipo CD4+, CD25+, Foxp3. Particularmente, as respostas imunes inata e adaptativa respondem de modo a eliminar as células tumorais, em especial mediadas por células T, que controlam o desenvolvimento e a progressão dos tumores. O principal mecanismo de proteção contra os tumores está na ação do linfócito T CD8+, que reconhece moléculas do MHC classe I, as quais expressam peptídeos derivados de antígenos, na superfície de células tumorais⁹. Em geral, as células TCD4+ não são voltadas a mecanismos para citotoxicidade direta contra os tumores; porém, quando os subtipos Th1 são estimuladas liberam TNF-alfa e interferon-gama e ativam os linfócitos T CD8+, aumentando a expressão de moléculas MHC de classe I e a sensibilidade à lise pelos linfócitos T citotóxicos nas células tumorais¹⁸.

As respostas das células T contra tumores são iniciadas pela endocitose de antígenos tumorigênicos pelas APCs, que expressam de forma cruzada os peptídeos derivados das células tumorais posto que elas não expressam co-estimuladores ou MHC classe II necessários para iniciar respostas via CD4+⁹. Como exemplo principal das APCs, destacam-se as células dendríticas as quais realizam a ponte existente entre a imunidade inata e a adaptativa, sendo atraídas por elementos da resposta inata, que as ativam e viabilizam os linfócitos T, promovendo assim sua sensibilização¹⁹.

As células T CD4+ auxiliares (TH1) podem desempenhar papel importante para as respostas imunes antitumorais, oferecendo citocinas para diferenciação de células T CD8+ efetoras e de memória. Além disso, são capazes de secretar citocinas como Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e Interferon- γ (IFN- γ), que aumentam a expressão do MHC classe I e a sensibilidade a destruição por células T ou IFN- γ facilitando a ativação de macrófagos capazes de inibir ou promover o crescimento e propagação de tumores malignos^{9,21}.

Linfócitos B. Há também anticorpos que são produzidos pelos linfócitos B contra vários antígenos tumorais: se ligam ao antígeno, promovem ativação do sistema complemento ou ativação de macrófagos e células NK pelo mecanismo de citotoxicidade dependentes de anticorpos (ADCC)⁹. Uma vez que os anticorpos reconhecem as células tumorais ocorre a ativação de macrófagos e células NK onde através da ligação com os seus receptores nas porções Fc das imunoglobulinas são neutralizados. Como resultado, é observado o efeito da destruição de células-alvo e, conseqüente, eliminação tumoral. Acrescenta-se que a participação dos linfócitos B na resposta antitumoral ainda é limitada para estudos clínicos²¹.

Macrófagos. Os macrófagos, originados a partir dos monócitos (representam 3% a 8% dos leucócitos) possuem a função de fagocitose de patógenos, podendo permanecer em cada tecido por meses ou anos¹⁸⁻¹⁹. Essas células são capazes de provocar tanto o crescimento e proliferação de neoplasias malignas como também de inibir o estado de ativação. Isso se deve ao fato dos mecanismos associados aos macrófagos M1 responsáveis pela destruição celular através da produção de óxido nítrico; apresenta fenótipos com alta expressão de IL-12, IL-23 e baixa expressão de IL-10; potentes indutores da resposta Th1; contribuem contra a progressão primária de tumores. Por outro lado, macrófagos com fenótipos M2 (IL-12 low, IL-23 low e IL-10 high) contribuem para o desenvolvimento tumoral posto que são capazes de estimular a produção de IL-4, IL-10, IL-13, VEGF,

TGF-beta e outros estímulos que facilitam o desenvolvimento da angiogênese já previamente discutido^{17,21}.

Natural killer – NK. As células NK desempenham papel importante na eliminação dos tumores, especialmente nas células que apresentam expressão diminuída de MHC classe I e ligantes para receptores na ativação de NK. Esses receptores incluem os MIC-A, MIC-B e ULB que são ligantes de ativação do receptor NKG2D das células NK. Além disso, essas células ligam-se a porção Fc (Fc RIII γ ou CD16+) de anticorpos IgG. A capacidade tumoricida dessas células é intensificada pelas citocinas por elas produzidas: INF- γ , IL-15 e IL-12²².

Células NKT. Consideradas linfócitos incomuns, expressam alguns marcadores de células NK, apresentam a capacidade de reconhecer CD1d (antígenos glicolipídicos apresentados por moléculas MHC-like) a um receptor de células T invariante. São classificados em dois tipos: NKT tipo I, apresenta TCR-alfa beta invariante codificado pelos genes V alfa 24 e J alfa18, produzem citocinas pró-inflamatória do perfil Th1 (Interferon-gama e IL-2) que auxiliam nos mecanismos antitumorais; NKT tipo II que induz a produção de IL-4, IL-13 e TGF-beta que promove o comprometimento da atividade antitumoral dos linfócitos T CD8+ e células NK²¹.

Células dendríticas - DC. As DC são importantes na resposta imune a considerar sua função de serem células apresentadoras de antígenos onde permitem o processamento e apresentação de antígeno via MHC e, conseqüente, ativação de linfócitos T. Elas representam um elo importante entre a imunidade inata e adaptativa na resposta contra os tumores posto que estão associadas as respostas efetoras tanto de células NK como dos linfócitos T CD4+ e CD8+. Ainda, durante a sua fase de desenvolvimento, quando imaturas, atuam nos tecidos periféricos como sentinelas e frente aos estímulos imunogênicos incluindo os neoantígenos tumorais, permitem carrear o seu processamento e apresentação para os linfonodos regionais. Quando efetoras funcionais em órgãos linfóides, expressam na superfície moléculas CD40, CD80, CD86, MHC de classes I e II, além de outros marcadores essenciais para a ativação de células T¹⁸.

Mecanismos de escape das células neoplásicas

Da mesma forma que o sistema imune gera respostas com os estímulos tumorigênicos, as células neoplásicas desenvolvem mecanismos para a sobrevivência no microambiente corpóreo. Vimos que dependendo do ambiente e frente a estímulos de citocinas, os macrófagos M1 e M2 podem apresentar propriedades funcionais polarizadas, dotados de repertório antagônico de padrão e ativação de citocinas e ainda, M2 induz perfil Th2 promovendo a progressão do tumor, o reparo e o remodelamento tecidual¹⁷.

A população de linfócitos T CD4+ apresentam uma plasticidade efetora pois dependendo do perfil predominante no microambiente, diferentes fatores de transcrição podem ser ativados em células T CD4+ naive. Essas células podem atuar de maneira direta no fenótipo, no desenvolvimento e na progressão tumoral. A exemplo temos que células T regulatórias (Treg - CD4+CD25+Foxp3+) que podem induzir estímulos de IL-10 e TGF- β no microambiente de melanomas facilitando a imunossupressão, progressão tumoral, indução de PD-L1 que permite a anergia de células T efetoras²⁰. Essas citocinas também são capazes de inibir a diferenciação de células T CD4+ naive em efetoras, inibição da produção de interferon-gama e da citotoxicidade mediada pelos linfócitos T específicos, diminuição da expressão de MHC e moléculas co-estimulatórias (CD80/B7.1 e CD86/B7.2) em APC. Além disso, citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13 têm a capacidade de induzir os linfócitos Th2 que utilizam

GATA-3 como fator de transcrição. Ainda, a subpopulação Th17 também participa da imunovigilância a tumores²¹.

Acrescenta-se que o reconhecimento imune de células tumorais pode ser contornado por causa da perda de expressão do antígeno tumoral que pode ocorrer em pelo menos 3 maneiras: (a) através do desenvolvimento de células tumorais sem expressão de potentes antígenos de rejeição; (b) por meio da down regulation das principais proteínas de associação a classe I do complexo de histocompatibilidade (MHC) que apresentam esses antígenos a células T específicas de tumor; ou ainda, (c) da perda da capacidade de processamento de antígeno das células tumorais que é obrigatória para desenvolver os epítomos de peptídeos antigênicos e carregá-los nas moléculas do MHC de classe I⁷.

A resposta de escape tumoral pode se desenvolver devido à imunossupressão local no microambiente da massa neoplásica em formação. Tal estado imunossupressor pode ser estabelecido por células tumorais que produzam citocinas imunossupressoras (por exemplo, fator de crescimento endotelial vascular e fator de crescimento transformante- β (TGF- β) ou pelo recrutamento de populações específicas de leucócitos imunossupressores (por exemplo, células Tregs e células supressoras derivadas de mielóides)⁷. Além disso, o mecanismo de evasão tumoral pode ocorrer pelo aumento de sinais de sobrevivência (Igf1/2), também, atuando negativamente em fatores pró-apoptóticos (BAX, BIM e PUMA)².

A autofagia, também considerada mecanismo de morte celular programada, é um processo que ocorre na presença de estresse celular causado por deficiência de nutrientes. É um mecanismo interno onde ocorre a reciclagem de suas próprias organelas e proteínas, assim, utilizando os catabólicos resultantes na biossíntese e na produção de energia. Ela também pode promover ou prevenir o câncer, atuando na limitação do tamanho celular e removendo os danos que poderiam criar mutações ou gerar radicais livres. Além disso, atua na proteção da carcinogênese contra alguns tratamentos e aumenta a sobrevivência das células tumorais ao reciclar suas organelas².

Neste contexto e associando ainda o microambiente tumoral, podemos considerar outros fatores de escape para o desenvolvimento de tumores. Considera-se a formação de neoantígenos por parte das células neoplásicas, expressão de moléculas inibitórias e até mesmo a síntese de citocinas supressoras. Interferon-gama por mais que apresenta um fator estimulante para ativação de linfócitos Thelper 1 com efeito antitumoral, também podem induzir a expressão de ligantes inibitórios para células T e NK³. A IL-2 no ambiente tumoral pode favorecer como estímulo pró-apoptótico para células T ativadas. O tumor passa a expressar fatores anti-apoptóticos quando em metástase. Neoplasias malignas são capazes de induzir a ativação de células Treg provoca anergia mediante a complexação com receptores CTLA-4 limitando o a ação dos linfócitos T citotóxicos específicos contra o tumor²³⁻²⁴.

Os tumores podem inibir as respostas imunes através de vias inibitórias que utilizam CTLA-4 ou PD-1. O CTLA-4, por ser um receptor inibitório de células T, tem maior expressividade quando não há ativação da resposta imune inata, que apresenta baixos níveis de moléculas co-estimulatórias como B7, que ao invés de se ligar ao CD28+, passa a se ligar ao CTLA-4, com o qual possui maior afinidade. O PD-1 é outro receptor inibitório que se liga ao receptor PD-L1 expresso na célula tumoral, inibindo assim a ativação da célula T¹⁰. Através do bloqueio da produção de IL-2 e a expressão de seu receptor (IL-2R), o CTLA-4 realiza suas funções de antígeno de linfócitos T citotóxicos. Ele também antagoniza a molécula de membrana CD28 e previne sua interação com as moléculas CD80 e CD86, realizando seu mecanismo de inibição, enfatizando que o CD28 é uma molécula co-estimulatória, ou seja, possui a função de estimular as células

em que estão presentes. Além do mecanismo de supressão, o CTLA-4 captura e depleta seus ligantes por transendocitose. Com isso, reduz os sinais positivos suprimindo a resposta tumoral com a inibição da proliferação de linfócitos efetores e inibição de respostas alogenicas dependentes^{18, 25}.

Interação de PD1 e PD-L1 representa um dos mais importantes mecanismos de evasão do sistema imune. Quando ocorre essa interação, há inibição do recrutamento de fosfatases via receptor de células T (TCR), inibição da ativação do fosfatidilinosítdeo 3-quinase (PI3K) mediada pelo CD28, o que leva a diminuição da ativação do alvo de rapamicina em mamíferos e da AKT, além da inibição da via Ras. Todas essas ações atuam em conjunto na diminuição da sobrevivência, proliferação e metabolismo das células neoplásicas²⁶.

O CTLA-4, por ser anti-apoptótico, ao ser inibido com a imunoterapia, aumenta a densidade de células CD4+ intratumoral e CD8+, assim, ativando o sistema imunológico do organismo. Apesar disso, não reduz a população de moléculas FOXP3+, que são fatores de transcrição que agem na regulação das células T regulatórias onde estas induzem a supressão de células T efetoras, bloqueando sua ativação e a função, sendo essenciais no controle da imunidade. Dessa forma, a ação e a interação da imunoterapia com as células tumorais e células do sistema imune, diminuem a sobrevivência e crescimento das neoplasias²⁷⁻³¹.

Em nível das células tumorais, a resistência à lise citotóxica por células imunitárias pode ser provocada pela expressão aumentada de moléculas efetoras antiapoptóticas como FLIP e BCL-XL ou por ativação persistente de fatores de transcrição pró-oncogênicos como STAT-3. Alternativamente, as células tumorais podem evadir a morte imunomediada através da expressão de formas inativas mutadas de receptores de morte. Concretamente, esses mecanismos podem promover a progressão do tumor⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conhecer os componentes celulares tumorais e suas respostas que os protegem contra o sistema imune, suas células e processos envolvidos além dos fatores de crescimento e a resposta inflamatória torna-se relevante. Assim, sendo o câncer uma doença recorrente em nível mundial e as inúmeras pesquisas sobre prevenção, controle, prevalência e tratamento, permitem compreender a importância e mecanismos da imunoterapia contra os tão diferentes tipos de tumores. Dessa forma, é possível a realização de métodos com mais especificidade, diminuindo efeitos adversos e a recidiva da doença.

Através deste estudo, podemos avaliar que as respostas inflamatórias desempenham papéis decisivos em diferentes estágios do desenvolvimento das neoplasias, de forma especial, naquelas com perfil maligno destacando-se desde a fase de iniciação, seguida do crescimento, proliferação, conversão maligna, invasão e metástase. A resposta inflamatória é capaz de afetar a vigilância imunológica, sendo que as células imunes que se infiltram nos tumores podem promover interferência extensa e dinâmica com células cancerígenas, incluindo alguns dos eventos moleculares e alteração do microambiente tumoral.

AGRADECIMENTOS

Núcleo de Pesquisa e Programa de Iniciação Científica do Curso de Medicina/UNAERP.

REFERÊNCIAS

1-Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.*

- 2011;29:235-271. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101324
- 2-Lopes A, Chammas R, Iyeyasu H. *Oncologia para a Graduação*. Lemar, 3a. Ed., São Paulo, Lemar, 2013.
- 3-Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974-1982. doi:10.1200/JCO.2014.59.4358
- 4-INCA, Instituto Nacional de Cancer; Ministério da Saúde. *ABC do câncer- Abordagens básicas para o Controle do câncer. Serviço de Edição e Informação Técnico-Científica/CEDC*, Rio de Janeiro(RJ), 2011.
- 5-Pollock RE, et al. *Manual de Oncologia Clínica da UICC*. São Paulo; Fundação Oncocentro de São Paulo; 8 ed; 2006.
- 6-Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery?. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(4):273-286. doi:10.1038/nrd2115
- 7-Domschke C, Schneeweiss A, Stefanovic S, et al. Cellular Immune Responses and Immune Escape Mechanisms in Breast Cancer: Determinants of Immunotherapy. *Breast Care (Basel)*. 2016;11(2):102-107. doi:10.1159/000446061
- 8-Zhao Y, Adjei AA. Targeting Angiogenesis in Cancer Therapy: Moving Beyond Vascular Endothelial Growth Factor. *Oncologist*. 2015;20(6):660-673. doi:10.1634/theoncologist.2014-0465
- 9- Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem*. 2016;60(3):275-301. doi:10.1042/EBC20160017
- 10-Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 2015;27(4):450-461. doi:10.1016/j.ccell.2015.03.001
- 11-Harashima H, Dissmeyer N, Schnittger A. Cell cycle control across the eukaryotic kingdom. *Trends Cell Biol*. 2013;23(7):345-356. doi:10.1016/j.tcb.2013.03.002
- 12-Matson JP, Cook JG. Cell cycle proliferation decisions: the impact of single cell analyses. *FEBS J*. 2017;284(3):362-375. doi:10.1111/febs.13898
- 13-Ross MH, Pawlina W. *Ross Histologia-Texto e atlas*. 7ª edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan Ltda, 2017.
- 14-Klumb CE, Junior GBC. Avaliação dos métodos de detecção das alterações do gene e proteína p53 nas neoplasias linfóides. *Rev. Bras. Hematologia e Hemoterapia*. 2002;24(2):111-125.
- 15-Green DR, Chipuk JE. p53 and metabolism: Inside the TIGAR. *Cell*. 2006;126(1):30-32. doi:10.1016/j.cell.2006.06.032
- 16-Tsukumo SI, Yasutomo K. Regulation of CD8+ T Cells and Antitumor Immunity by Notch Signaling. *Front Immunol*. 2018;9:101. Published 2018 Jan 30. doi:10.3389/fimmu.2018.00101
- 17-Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-899. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025
- 18-Scutti J, Cardoso SCC, Dellalibera-Joviliano, R et al. *Fundamentos de Imunologia*. Rideel, São Paulo, 2016.
- 19-Cruvinel WM, Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP, et al. Sistema imunitário - Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50:434-61.
- 20-Ibrahim N, Haluska FG. Molecular pathogenesis of cutaneous melanocytic neoplasms. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:551-579. doi:10.1146/annurev.pathol.3.121806.151541
- 21-Fernandes JV, Cobucci RN, Jatobá CA, Fernandes TA, de Azevedo JW, de Araújo JM. The role of the mediators of inflammation in cancer development. *Pathol Oncol Res*. 2015;21(3):527-534. doi:10.1007/s12253-015-9913-z
- 22-Almeida-Oliveira A, Diamond HR. Atividade antileucêmica das células natural killer (NK). *Rev. Bras. de Cancerologia – Inca*. 2008;54(3):297-305.
- 23-Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018;131(1):58-67. doi:10.1182/blood-2017-06-741033
- 24-Ha D, Tanaka A, Kibayashi T, et al. Differential control of human Treg and effector T cells in tumor immunity by Fc-engineered anti-CTLA-4 antibody. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(2):609-618. doi:10.1073/pnas.1812186116
- 25-Walker LS, Sansom DM. Confusing signals: recent progress in CTLA-4 biology. *Trends Immunol*. 2015;36(2):63-70. doi:10.1016/j.it.2014.12.001
- 26-Chowdhury PS, Chamoto K, Honjo T. Combination therapy strategies for improving PD-1 blockade efficacy: a new era in cancer immunotherapy. *J Intern Med*. 2018;283(2):110-120. doi:10.1111/joim.12708
- 27-Sharma A, Subudhi SK, Blando J, et al. Anti-CTLA-4 Immunotherapy Does Not Deplete FOXP3+ Regulatory T Cells (Tregs) in Human Cancers. *Clin Cancer Res*. 2019;25(4):1233-1238. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0762
- 28-Soucek L, Lawlor ER, Soto D, Shchors K, Swigart LB, Evan GI. Mast cells are required for angiogenesis and macroscopic expansion of Myc-induced pancreatic islet tumors. *Nat Med*. 2007;13(10):1211-1218. doi:10.1038/nm1649
- 29-Sparmann A, Bar-Sagi D. Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis. *Cancer Cell*. 2004;6(5):447-458. doi:10.1016/j.ccr.2004.09.028
- 30-Ekdahl KN, Teramura Y, Hamad OA, et al. Dangerous liaisons: complement, coagulation, and kallikrein/kinin cross-talk act as a linchpin in the events leading to thromboinflammation. *Immunol Rev*. 2016;274(1):245-269. doi:10.1111/imr.12471
- 31-Stout NL, Baima J, Swisher AK, Winters-Stone KM, Welsh J. A Systematic Review of Exercise Systematic Reviews in the Cancer Literature (2005-2017). *PM R*. 2017;9(9S2):S347-S384. doi:10.1016/j.pmrj.2017.07.074.