

Licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais

Oncobiologia

2016/17

Aula 6

Inês Rodrigues

igrodrigues@ualg.pt

Gab. 2.06 na ESSUAlg

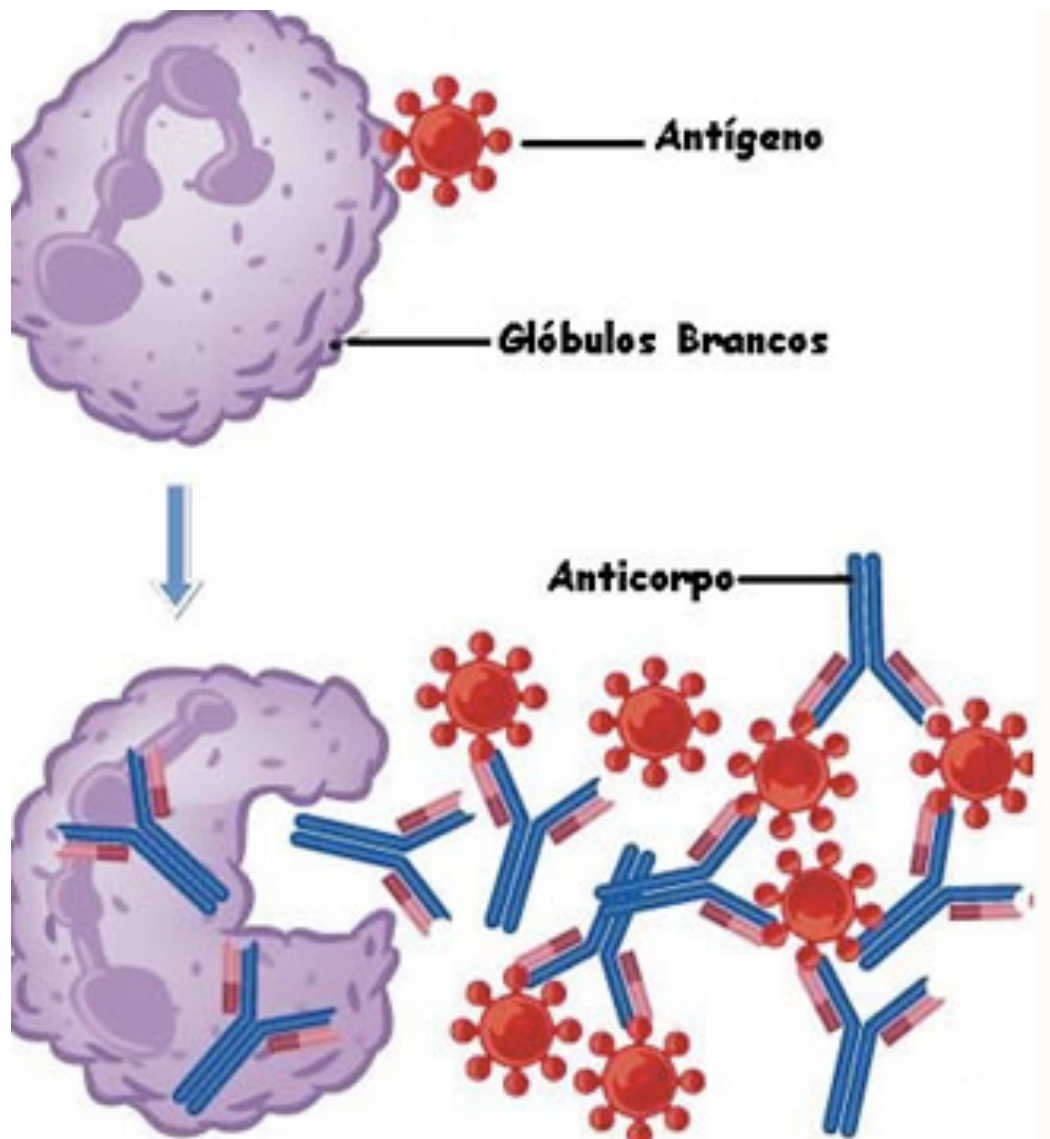
Sumário

Imunidade Tumoral:

- Especificidade da Resposta Imune tumoral
- Resposta Imune celular
- Resposta Imune humoral
- Mecanismos de fuga à resposta imune anti-cancerígena

Imunidade Tumoral

Resposta Imune



Imunidade Tumoral

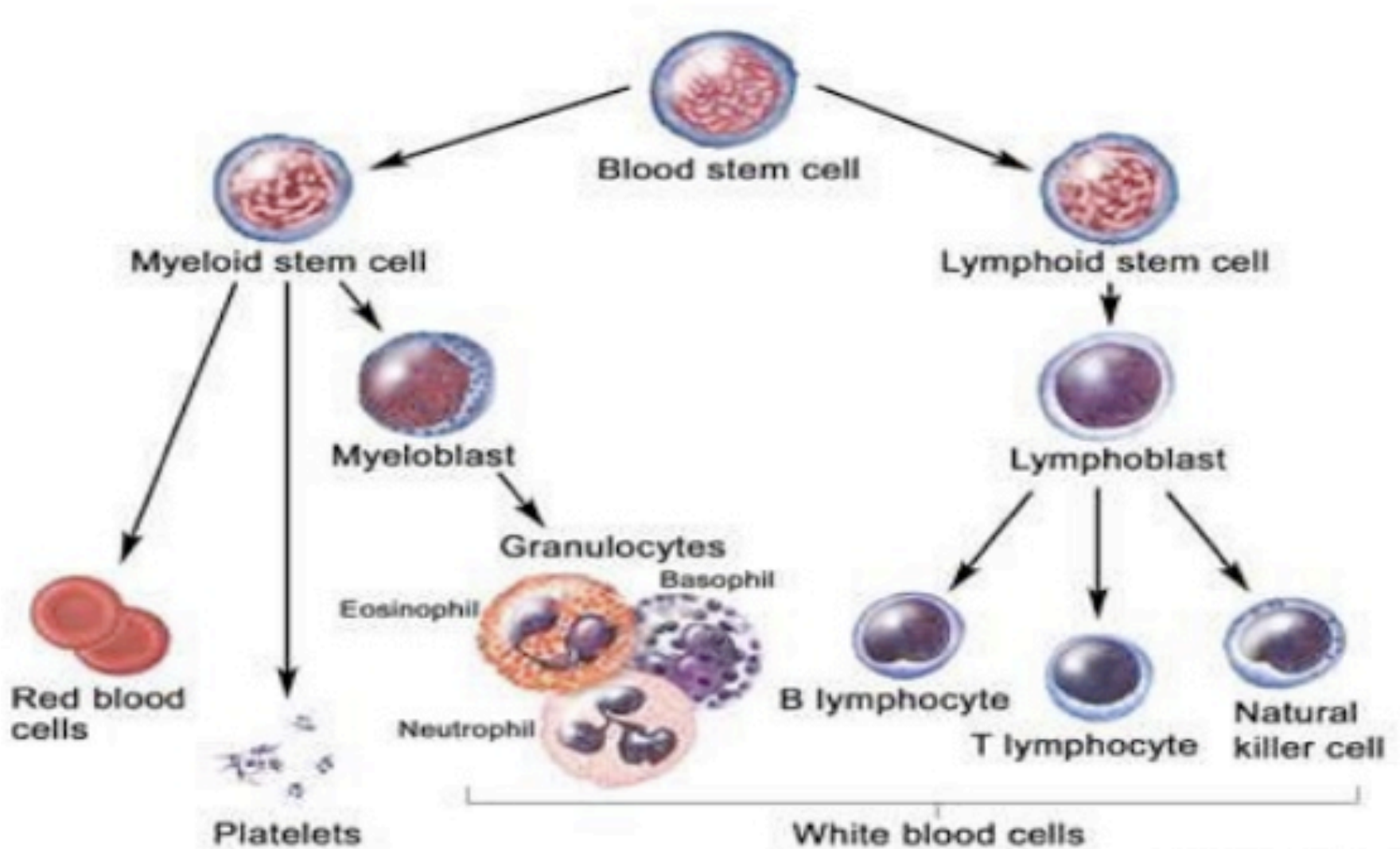
Resposta Imune

linfócitos e anticorpos

Componentes do sistema imune:

- Subgrupos de linfócitos (células T auxiliares, células T citotóxicas, células T reguladoras [Treg], células B e células *natural killer* [NK])
- Células apresentadoras de antígeno (APC, *antigen presenting cells*), que incluem monócitos sanguíneos, macrófagos teciduais, células B e células dendríticas (CD).

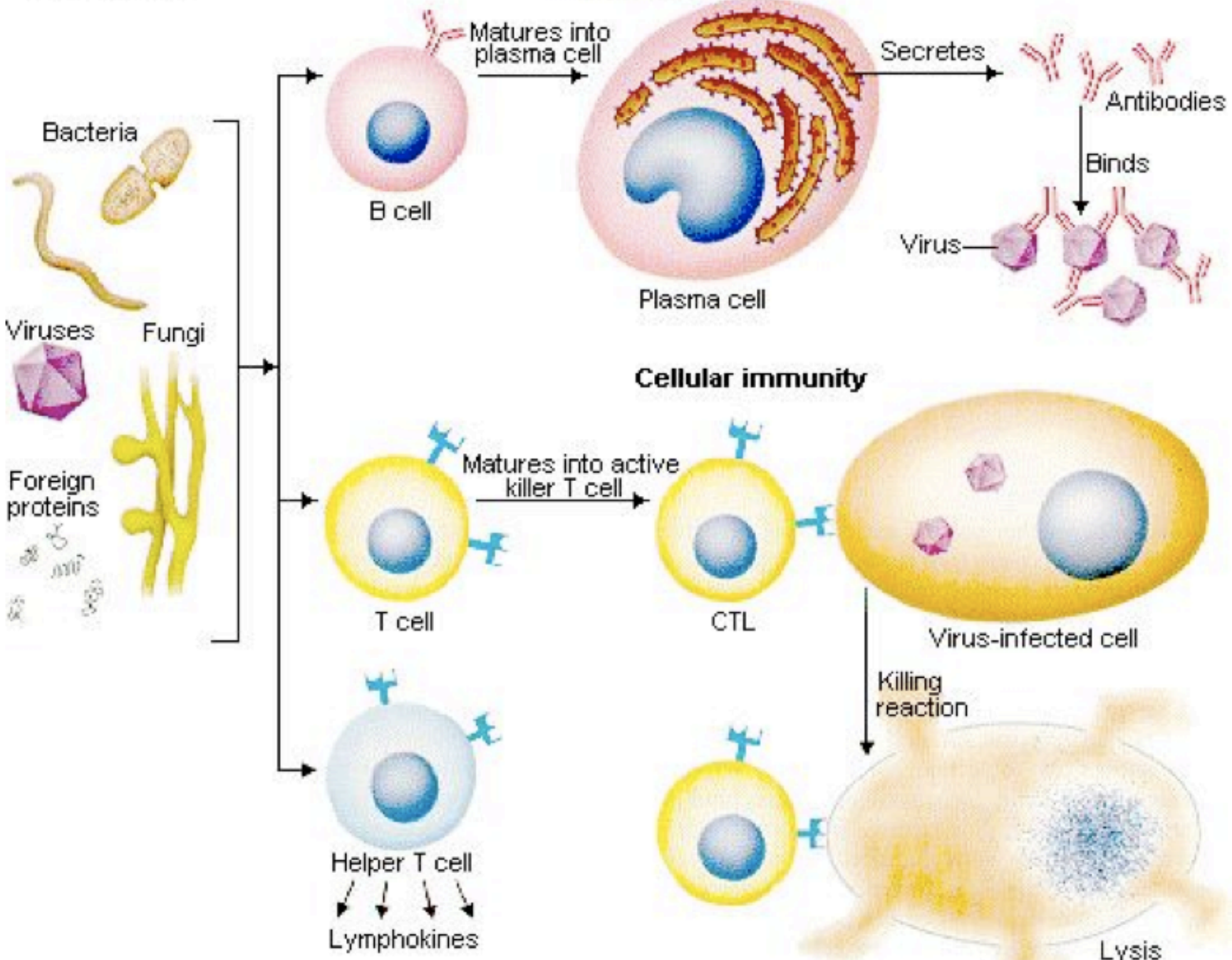
Células do sistema imune



Pathogens

Humoral immunity

Cellular immunity



Imunidade Tumoral

Resposta Imune

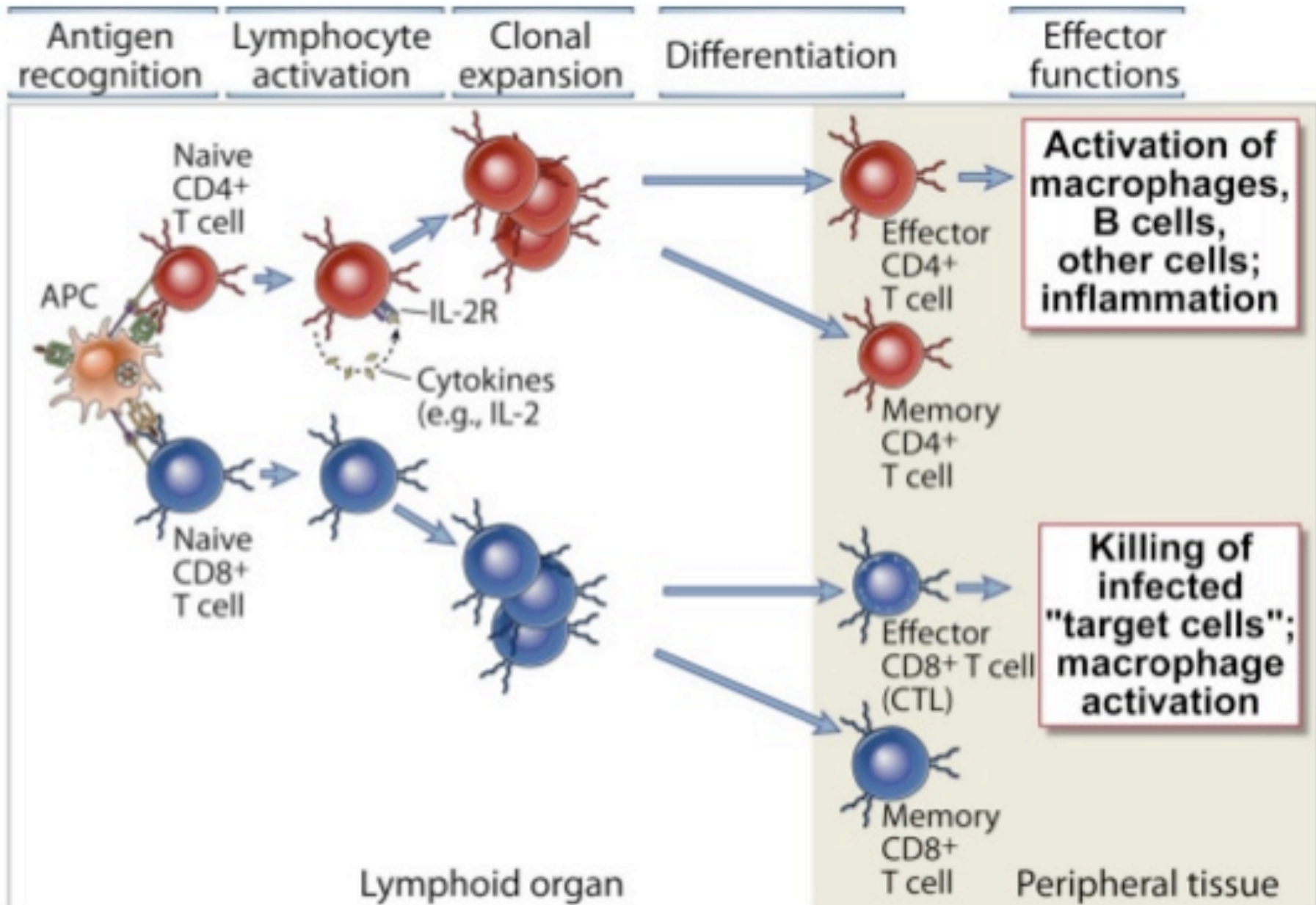
Os diferentes componentes do sistema imune comunicam através de diversas moléculas de adesão e receptores existentes na superfície celular

São também secretados compostos bioquímicos (usualmente proteínas), denominados **citocinas**.

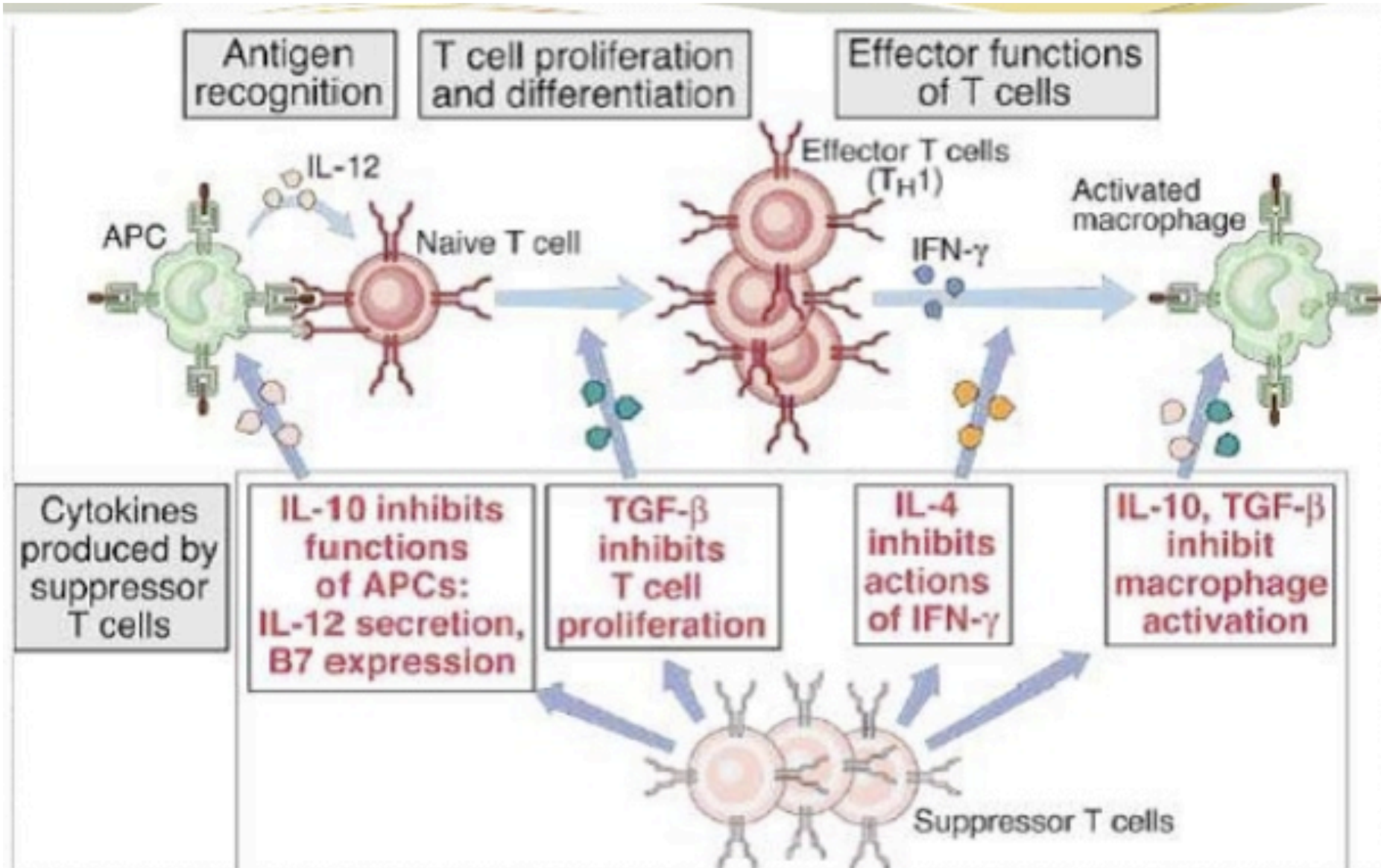
As citocinas circulam e ligam-se a receptores específicos existentes nas células envolvidas na resposta imune;

Estas células, depois de ativadas por citocinas, podem ser imunoestimulatórias ou imunoinibitórias, (tipos de citocinas: interleucinas, ex: IL-1, IL-12; ou interferons ex: INF gama)

Resposta Imune – Ativação de linfócitos por APC



Resposta Imune – Ativação de linfócitos por APC



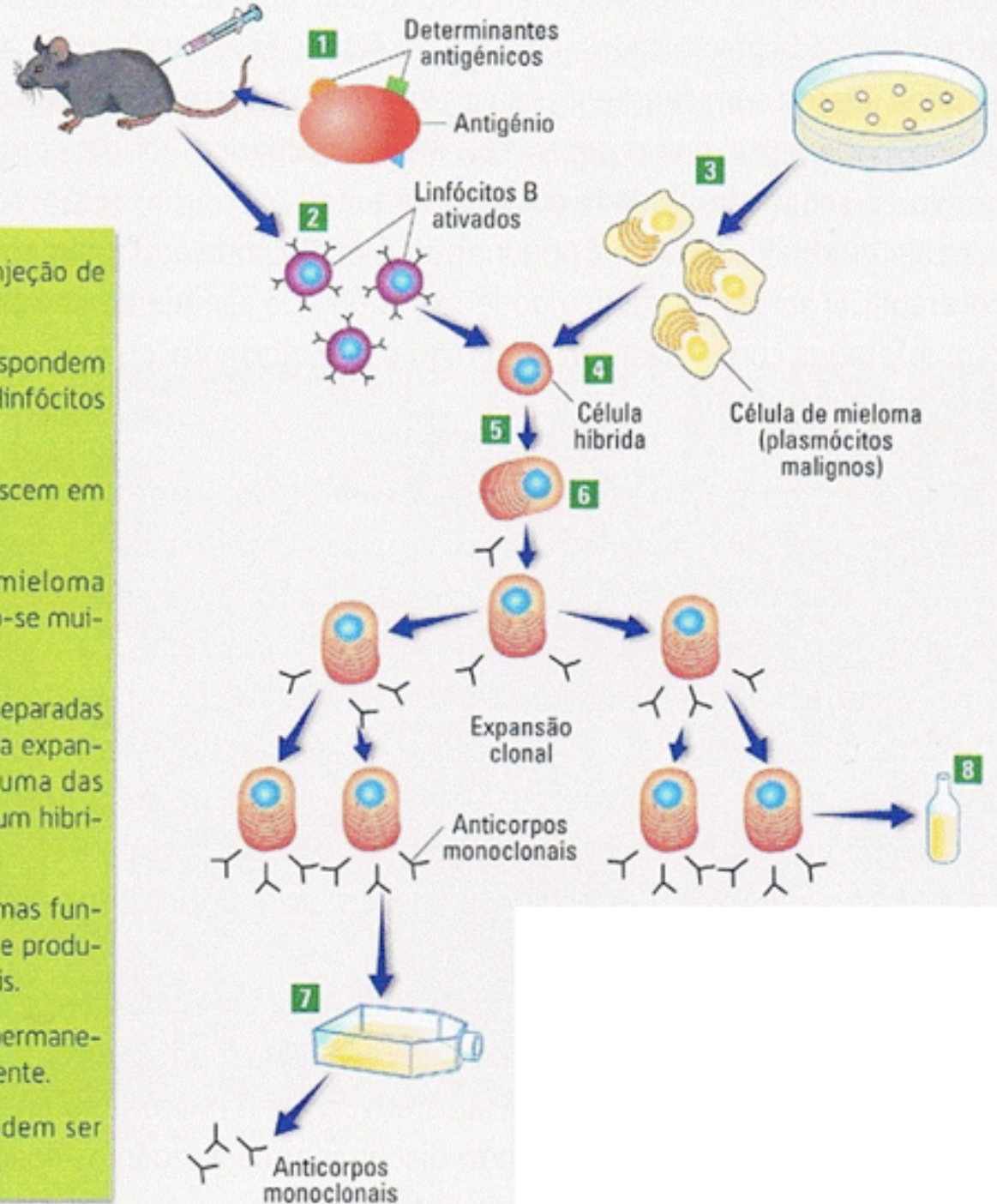
Imunidade Tumoral

- Os constituintes celulares e solúveis da resposta imune atuam em conjunto no reconhecimento dos antígenos (p. ex., proteínas, glicoproteínas e glicolipídios) que são expressos ou secretados pelas **células tumorais**.
- A identificação dos constituintes celulares da resposta imune e o conhecimento de suas funções foi possível através do desenvolvimento de **anticorpos monoclonais** criados por meio da imunização de hospedeiros animais contra células imunes humanas.
- A estes receptores e às células que os expressam foi atribuído um número (CD, cluster de diferenciação), como por exemplo CD3, CD4, CD8

Imunidade Tumoral

Produção de anticorpos Monoclonais

- 1** Um rato recebe uma injeção de antígeno.
- 2** Linfócitos B do rato respondem ao antígeno. São isolados linfócitos B do baço.
- 3** Células de mieloma crescem em cultura.
- 4** Fusão de células de mieloma com linfócitos B, formando-se muitas células híbridas.
- 5** As células híbridas são separadas por diluições sucessivas. Da expansão em cultura, de cada uma das células híbridas obtém-se um hibridoma.
- 6** As células dos hibridomas funcionam como plasmócitos e produzem anticorpos monoclonais.
- 7** Os hibridomas podem permanecer em cultura indefinidamente.
- 8** Alguns hibridomas podem ser congelados para uso futuro.



Imunidade Tumoral

Especificidade da Resposta Imune tumoral

A especificidade da resposta imune foi demonstrada pela ausência de um efeito protetor em animais que foram previamente imunizados com células mortas de um **tumor não relacionado**.

A especificidade das células linfoides foi demonstrada através de resultados de experiências clássicas com transplante de **tumores singênicos**

Imunidade Tumoral

Especificidade da Resposta Imune tumoral

Tumores singénicos

- Transplante singénico consiste no transplante de um tumor em ratos com o mesmo fundo genético (mesma espécie) do rato do qual se extraiu o tumor.
- A vantagem é que o tumor transplantado e o estroma que o rodeia são da mesma espécie, o que evita o desencadeamento de reações de rejeição do tecido transplantado
- Esta técnica apresenta duas limitações: Carência de complexidade genética em comparação com tumores humanos e uma taxa de metástases usualmente baixa (o que não ocorre no tumor do rato dador).

Imunidade Tumoral

Especificidade da Resposta Imune tumoral

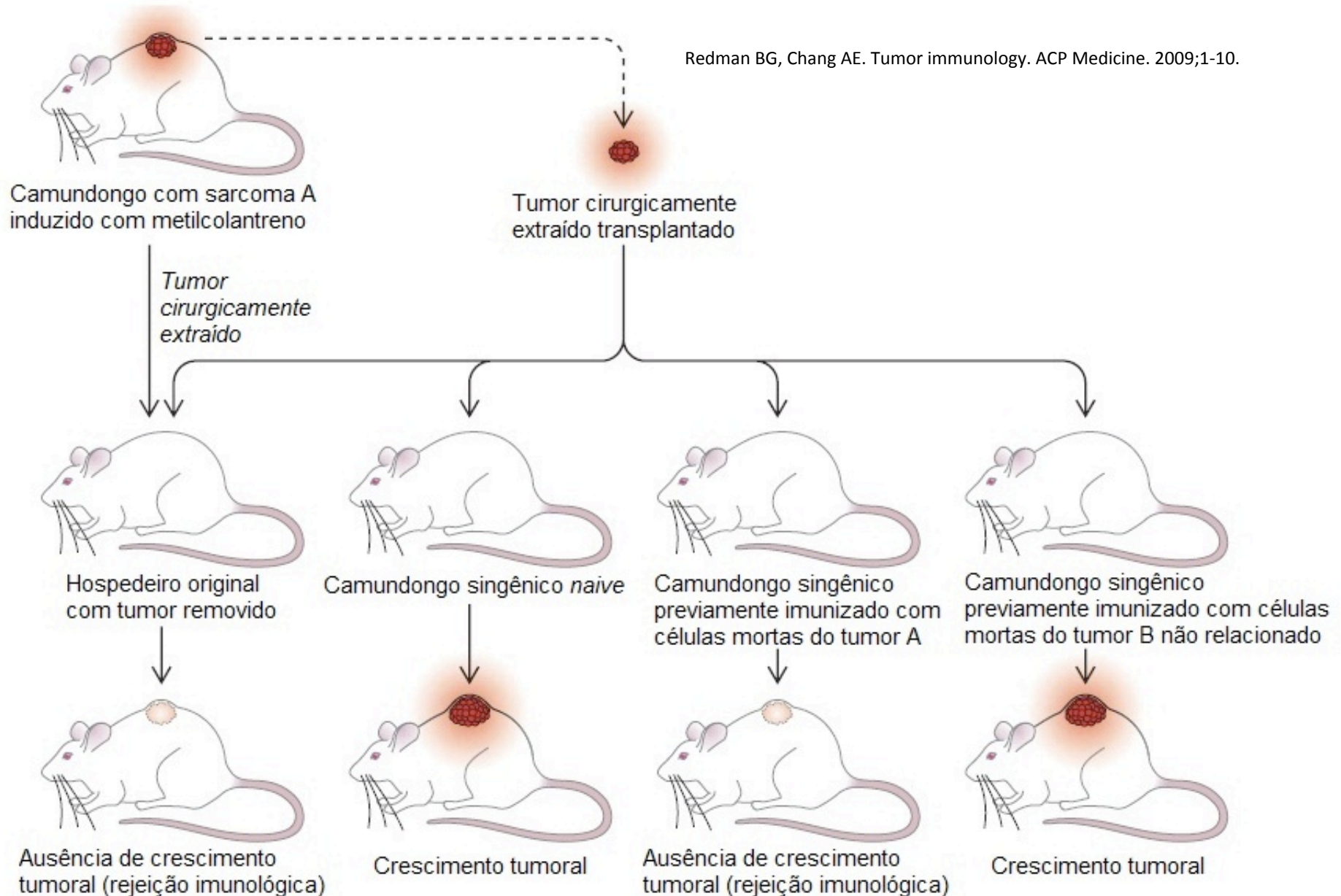
- Foi verificado que **tumores singênicos** poderiam ser rejeitados em hospedeiros *naive* submetidos à imunização prévia ou mediante transferência adotiva de células imunes específicas para o tumor

Estes resultados sustentam a existência de antígenos específicos de tumor em animais modelo e constituem a base de grande parte do trabalho experimental sobre imunologia de tumores.

Imunidade Tumoral

Especificidade da Resposta Imune tumoral

Redman BG, Chang AE. Tumor immunology. ACP Medicine. 2009;1-10.

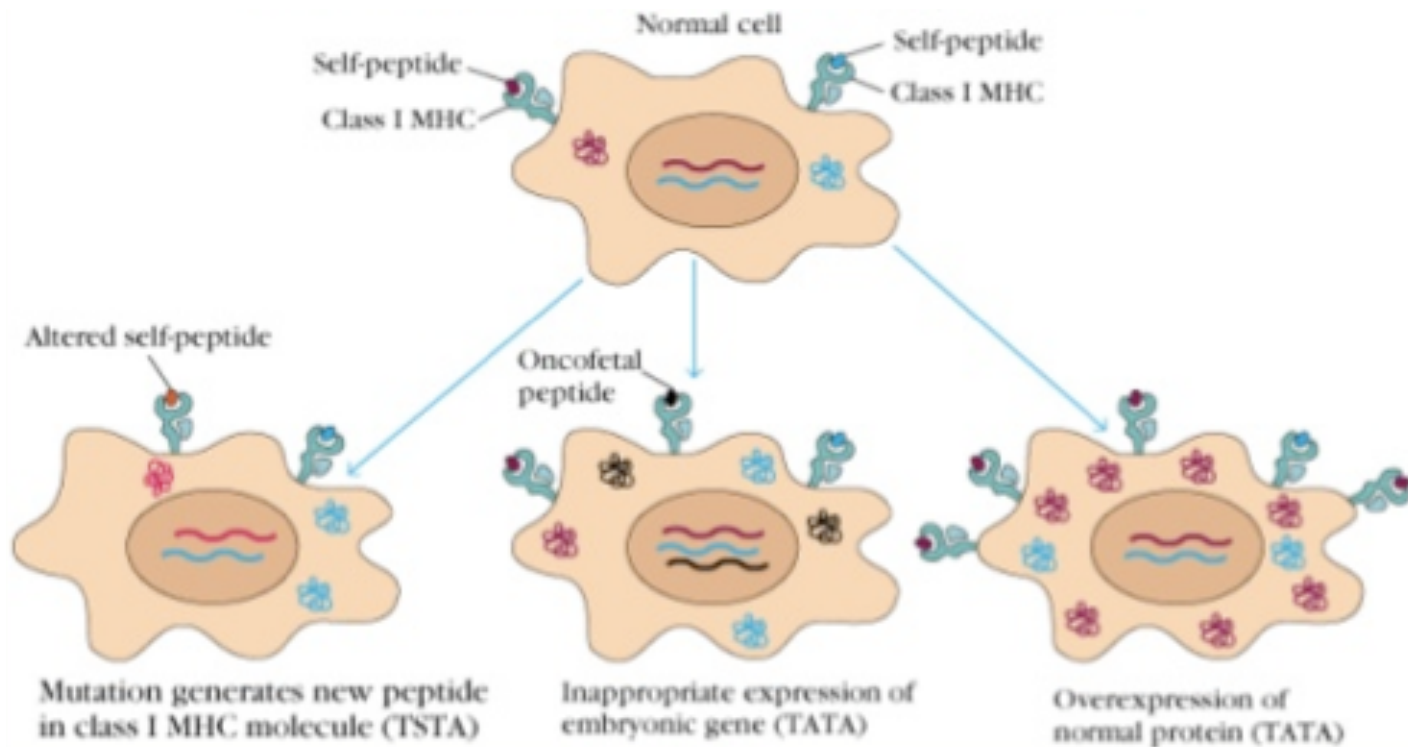


Imunidade Tumoral

Especificidade da Resposta Imune tumoral

Tipos de antígenos tumorais próprios

1. Produtos de mutação (novas proteínas)
2. Expressão inapropriada (proteínas embrionária)
3. Aumento de expressão (proteínas normais)



Imunidade Tumoral

Especificidade da Resposta Imune tumoral

Os antígenos tumor-específicos servem de alvo para indução de uma resposta imune efetiva.

Existem pelo menos 5 classes de potenciais antígenos associados a tumores que são reconhecidos e estimulam as células T:

- proteínas oncovirais
- antígenos testiculares tumorais
- oncogenes mutantes ou super-expressos
- antígenos de genes supressores de tumor
- antígenos de diferenciação (ou linhagem-específicos)
- modificação pós-transducional anormal

Imunidade Tumoral

Proteínas oncovirais

As proteínas oncovirais representam antígenos celulares codificados pelos genomas dos **vírus oncogénicos**.

Exemplos:

Antígenos do papilomavírus humano E6 (HPV-E6) e HPV-E7, encontrados no carcinoma cervical;

Antígeno EBNA-1 do vírus Epstein-Barr (EBV), encontrado no linfoma de Burkitt e no carcinoma nasofaríngeo.

O desenvolvimento de uma vacina composta por antígenos oriundos dos papilomavírus humanos (HPV) resultou em proteção contra a infecção pelo HPV e prevenção contra o desenvolvimento de cancro cervical, em 2007

Imunidade Tumoral

Antígenos testiculares tumorais

São proteínas normalmente expressas durante o desenvolvimento embrionário e no testículo do homem adulto.

São anormalmente expressos em células cancerígenas de indivíduos adultos.

Exemplos:

Antígenos da família de proteínas MAGE/GAGE e o antígeno NY-ESO-1, são expressos por uma variedade de células tumorais, incluindo melanoma, glioma e carcinomas de pulmão, bexiga e mama.

Imunidade Tumoral

**Mutação ou aumento da expressão de
antígenos de genes supressores tumorais ou oncogenes**

Antígenos codificados por genes supressores tumorais ou oncogenes que sofreram mutação ou estão sub-expressos

Codificam para produtos proteicos mutantes ou superexpressos encontrados em diversas células tumorais.

Imunidade Tumoral

Mutação/aumento da expressão de antígenos de genes supressores tumorais/oncogenes

Exemplos de antígenos tumor-associados:

- **p21-ras** (expresso em diversos carcinomas);
- Proteína p210, produto da **translocação bcr-abl**, encontrada na leucemia mieloide crônica (LMC);
- Proteínas **Cdk4** e **betacatenina**, encontradas no melanoma;
- Proteína **HER-2/neu**, encontrada no carcinoma de mama e outros;
- Proteína **caspase 8**, expressa em alguns carcinomas de células escamosas;
- **Proteína p53**, encontrado em múltiplos tumores.

Imunidade Tumoral

Antígenos de diferenciação (ou linhagem-específicos)

São proteínas normalmente expressas de modo tecido-específico em células normais, mas que são co-expressas por células tumorais derivadas dos tecidos normais do hospedeiro.

Exemplos:

Tirosinase, gp100 e MART-1, que são co-expressos por melanócitos e células de melanoma;

Imunoglobulina de membrana celular encontrada nas células B.

Imunidade Tumoral

Modificações pós-transducionais anormais

Proteínas que sofreram modificações pós-transducionais anormais constituem formas mutantes de produtos proteicos normais.

Estas proteínas modificadas dão origem a epítopos tumor-associados.

Um exemplo desta classe de antígenos tumorais é o antígeno MUC-1 (característico da mucina não glicada), que é expresso por carcinomas de mama e de pâncreas.

Imunidade Tumoral

Resposta imune celular

A resposta imune celular envolve a atividade de 5 constituintes celulares principais:

1. As células T CD8+ citotóxicas

Reconhecem antígenos tumor-associados que são apresentados no contexto das moléculas de classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, major histocompatibility complex)

2. As células T CD4+ auxiliares

Reconhecem antígenos associados a tumores que são apresentados no contexto de moléculas de classe II do MHC, com consequente liberação de citocinas para a ativação das células T citotóxicas.

Imunidade Tumoral

Resposta imune celular

3. Células NK

Destroem células tumorais de modo independente do MHC.

Em vez de se ligarem diretamente aos antígenos tumor-associados, as células NK podem ter como alvo células tumorais recobertas de anticorpos, do reconhecimento e ligação a uma parte específica do anticorpo.

As células NK também são capazes de reconhecer, ligar-se e serem ativadas por moléculas do MHC I

Imunidade Tumoral

Resposta imune celular

4. Macrófagos e células NK

Podem ter como alvo células tumorais recobertas com anticorpos, sendo a sua atividade citotóxica dependente da liberação de proteases destrutivas, citocinas e intermediários oxidativos reativos.

5. Células Apresentadoras de Antígeno (APC)

Podem induzir ativação ou tolerância nas células T dependendo de seu status de maturação.

Imunidade Tumoral

Resposta imune celular

1 – 4. Células T reguladoras (Tregs)

As células T reguladoras ou células T supressoras – são uma subpopulação de células T que modulam o sistema imunitário, mantem a tolerância a antígenos próprios e evitam doenças autoimunes. Estas células são immunosupressoras e geralmente suprimem ou regulam negativamente a indução e proliferação de células T efetoras do sistema imune.

Imunidade Tumoral

Resposta imune humoral

Linfócitos B – Defesa Natural

- Reconhecimento de antígenos tumor-associados pelas células T auxiliares CD4+ também pode desencadear uma resposta humoral mediada por células B
- Apesar deste mecanismo de imunidade anti-tumoral, os resultados obtidos em experiências realizadas com animais modelo sugerem que anticorpos de ocorrência natural exercem papel pouco significativo na resposta anti-tumoral efetiva.

Imunidade Tumoral

Mecanismos gerais de fuga à resposta imune anti-cancerígena

- Ausência de resposta imunológica
- Resposta imunológica seletiva
- Modulação de antigénios
- Aumento da resposta imunológica e inativação de anticorpo
- Perda de antigénios
- Locais privilegiados imunologicamente

Imunidade Tumoral

Mecanismos de fuga à resposta imune anti-cancerígena

1. Mediados pelo tumor

As células tumorais podem:

- Expressar baixos níveis de antígenos tumor-associados em sítios específicos
- Sofrer modulação antigénica via libertação de antígenos tumorais

Imunidade Tumoral

Mecanismos de fuga à resposta imune anti-cancerígena

1. Mediados pelo tumor

Foi demonstrado que as células tumorais expressam baixos níveis ou quantidades indetectáveis de moléculas do MHC.

Estas células também expressam baixos níveis ou quantidades indetectáveis de moléculas estimuladoras da resposta imune efetiva.

Imunidade Tumoral

Mecanismos de fuga à resposta imune anti-cancerígena

1. Mediados pelo tumor

Neste tipo de fuga ao sistema imune, as células tumorais que são capazes de estimular uma resposta imune efetiva são eliminadas

Apenas as células capazes de escapar da resposta imune são mantidas no tumor

As células tumorais secretam diversos fatores imuno-supressores solúveis (p. ex., fator transformador do crescimento-beta [TGF-beta, transforming growth factor-beta], IL-10 e Fas-ligante)

Imunidade Tumoral

Mecanismos de fuga à resposta imune anti-cancerígena

2. Fuga mediada pelo sistema imune

Manipulação de sinais co-estimulatórios e desencadeamento de uma rede de imuno-supressora constituída por múltiplos tipos celulares, incluindo as células supressoras derivadas da linhagem mieloide, células CD imaturas e células Treg.

Imunidade Tumoral

Terapia Imune contra células tumorais

Mecanismos Independentes de Antígenos:

- Tratamento com interleucinas
- Tratamento com interferões
- Fatores estimulantes de colónias de células imunes
- Imunização com proteínas *heat-shock*

Imunidade Tumoral

Terapia Imune contra células tumorais

Mecanismos Dependentes de Antígenos

- Imunização com antígenos específicos do tumor (péptidos ou células tumorais)
- Terapia com anticorpos monoclonais, que podem ser ligados a moléculas suicidas (“*magic bullets*”, radioimunoterapia)
- Vacinação contra vírus oncogénicos