

# IMUNOLOGIA DO CÂNCER

Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum

Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP

Atualizado até 2013

## Gênese do câncer

A célula cancerosa é originada de uma célula normal que foi induzida a mudar suas características naturais relacionadas à sua vida celular. Entre essas características destacam-se: a) descontrole da reprodução celular, ou seja, num determinado tempo do seu período vital a célula produz o dobro ou o triplo de células; b) após o ciclo normal de vida, a célula morre naturalmente por desgaste metabólico do DNA e organelas num processo conhecido por apoptose, enquanto que na célula cancerosa esse ciclo de vida se prolonga por muito tempo. As conseqüências desses dois processos, geralmente de ocorrência individualizada, se devem ao acúmulo de células anormais que iniciam a formação do tumor.

Vários eventos biológicos induzem uma célula normal se tornar tumoral, dos quais três causas são bem conhecidas:

1) **infecção por vírus** específicos que desarranjam o controle genético da célula por interferência no DNA (ex: vírus da hepatite C, vírus do papiloma humano ou HPV, etc)

2) **indução por agentes físicos** (raio X e outras radiações) ou **por agentes químicos** (ex.: ácido carbólico do fumo, radicais livres provenientes de substâncias carcinogênicas, gorduras transe defumadas que produzem moléculas com alto potencial oxidante nocivas para o DNA, etc.) que promovem a quebra cromossômica e induzem ações de oncogenes ou reduzem as do genes supressores.

3) **mutações espontâneas (freshmutation)** que provocam deleções ou mutações de bases nitrogenadas do DNA. Essas alterações são capazes de induzirem os proto-oncogenes tornando-os oncogenes, ou reprimirem as atividades de genes supressores de oncogenes.

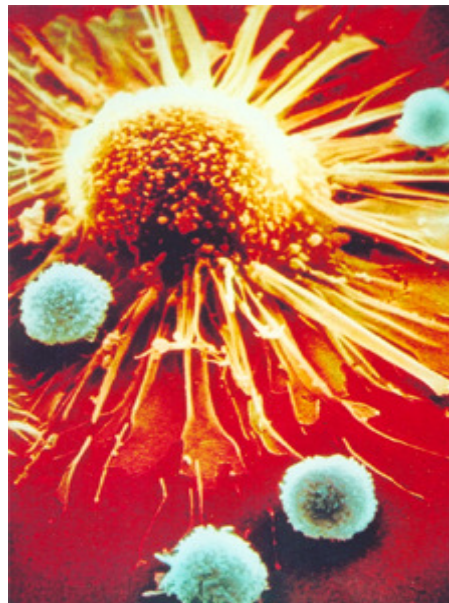
4) **translocações de cromossomos** provenientes da “quebra de partes de dois cromossomos. As partes “quebradas” são trocadas entre os dois cromossomos lesionados, fatos que podem ocorrer espontaneamente durante as várias reproduções das células ou induzidas por carcinógenos ambientais (ex: radiações). Nas translocações patológicas e que originam várias patologias moleculares, entre as quais alguns tipos de cânceres e neoplasias hematológicas, a quebra pode acontecer justamente na junção do proto-oncogene com o seu gene supressor. A “separação” de um proto-oncogene do seu gene supressor torna oncogene ativo.

Após a célula ter sido transformada geneticamente, a sua capacidade de se viabilizar em célula cancerosa é muito pequena, pois depende da mesma “ser aceita” no ambiente celular ou tecidual em que ela está inserida. Na grande maioria das vezes essas células não são aceitas e essa não aceitação decorre por meio de pelo menos dois mecanismos biológicos bem esclarecidos: inviabilidade da célula anormal (célula com tendência

tumoral) conviver com células normais do tecido afetado e a eliminação das células com tendência tumoral por meio das defesas imunológicas.

**Inviabilidade da célula com tendência tumoral-** Muitas células pré-cancerosas são eliminadas por meio da competitividade com as células normais, que dificultam o suprimento de produtos (proteínas, aminoácidos, etc.) para que as células com tendência tumoral possam dar continuidade à reprodução celular. Outras vezes, mesmo tendo sucesso reprodutivo, a ação desordenada dessas células anormais em alcançar os vasos sanguíneos que foram atraídos em direção ao tumor (neoangiogênese) faz com que esses vasos sejam obstruídos pelo acúmulo de células anormais em seu interior, ou pelo estrangulamento do vaso no tecido afetado por essas células. É comum nessas situações a ocorrência de infartos do tumor e sua regressão espontânea.

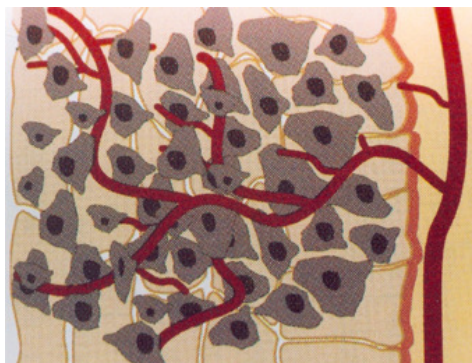
**Ação imunológica contra células com tendência tumoral** – como se sabe atualmente, a fase inicial da formação de um tumor causa um processo inflamatório na região afetada. Esse fato provoca forte reação imunológica por meio de alguns leucócitos, com destaque aos linfócitos T CD4 e CD8, macrófagos e células dendríticas, e células CD 45 (um antígeno celular presentes em alguns leucócitos e que ativa continuamente os linfócitos T) que eliminam a maioria das células com tendência tumoral em nosso organismo. Na figura abaixo observam-se linfócitos T CD8 (em azul) atacando uma célula tumoral.



Por todas essas razões o aparecimento de células tumorais se torna extremamente limitado. Assim, a viabilização da célula tumoral a faz “vencedora” após superar todos os obstáculos apresentados e, nesses casos, se impõe num tecido formando o tumor primário fixo, algumas vezes sentido pela apalpação, ou detectado através de diagnóstico por imagens (radiografias, ultrassom, tomografias, etc.), ou percebido por meio de marcadores tumorais (ex.: PSA-antígeno específico prostático, CA 15-3, calcitonina etc.). Na fase do tumor primário, precocemente identificado, é possível a sua remoção cirúrgica ou terapêutica (quimioterapia e radioterapia, principalmente). Porém, em expressivo número de situações o tumor primário cresce, atrai a vascularização para sua atividade metabólica (neoangiogênese), fato que permite o deslocamento vascular das células cancerosas para outros tecidos, cujo processo é conhecido por metástase. Essa fase, geralmente caracterizada por descontroles metabólicos dos tecidos invadidos, é muitas vezes prejudicada pela dificuldade da reação imunológica do organismo devido aos múltiplos efeitos inflamatórios causados pelas células tumorais. Esses focos inflamatórios enfraquecem a reação imunológica tornando o organismo cada vez mais susceptível à invasão das células tumorais. As figuras abaixo mostram as fases da neoangiogênese de um tumor primário.



Início da atração de vasos sanguíneos para alimentar as células tumorais do tumor primário (neoangiogênese).

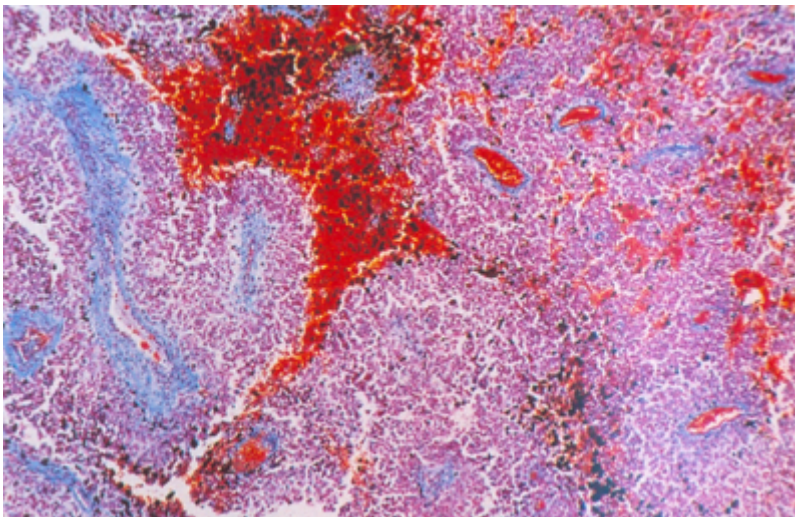


A neoangiogênese introduz ramificações de vasos que, além de alimentar as células tumorais, podem conduzi-las a outros tecidos e órgãos, causando a metástase.

## **A Imunologia do Câncer**

Nos últimos 30 anos a imunidade inata passou a ser muito conhecida especialmente devido ao desenvolvimento da imunologia, em grande parte impulsionada pelo progresso científico obtido dos estudos das doenças causadas pelos vírus HIV. A inflamação, marca característica do processo imunológico reacional, tem ganhado reconhecimento como um contribuidor subjacente para as doenças crônicas que incluem diabetes, depressão, doença de Crohn e doença cardíaca. Recentemente os pesquisadores obtiveram indícios da conexão entre inflamação e câncer, transformando completamente o entendimento do câncer. Como se sabe, o câncer começa com uma série de mudanças genéticas induzidas por vários fatores: vírus, drogas, radiações, etc, que atacam um ou mais grupos de células, tornando-as com excessiva capacidade de reprodução e, assim, invadem tecidos vizinhos, onde tem início a malignidade. Um exemplo da biologia do câncer por indução viral (HTLV-1) ocorre na leucemia e linfoma das células T do adulto.

Eventualmente alguns tumores celulares podem se deslizar da matriz ou local de origem e dar início a novos tumores celulares em outros tecidos distantes causando a sua propagação (metástase) conforme mostra a figura abaixo.



Invasão de células tumorais (vermelho) no tecido hepático. As células tumorais chegam por meio de vasos sanguíneos do tecido hepático e se acomodam, dando início à progressão tumoral.

Estudos imunológicos têm revelado que a progressão da doença tecidual para a forma invasiva do câncer requer células que participam normalmente de processos de inflamatórios e de cicatrização (células endoteliais, macrófagos, fibroblastos e adipócitos) e outras atividades funcionais desviadas para o local onde se está iniciando a formação de tecido pré-maligno (citocinas, plaquetas e fatores de coagulação sanguínea). Algumas das células envolvidas nesse processo são “seqüestradas” nesse ambiente “pré-maligno” para **se tornarem cúmplices** na carcinogênese. Assim, compreende-se que um tumor não é somente um conjunto de células aberrantes, mas é dependente também de vários fatores como o micro ambiente tumoral que abrange células do tecido imunológico e sinais químicos que cruzam uma extensa rede de vasos sanguíneos. Esse novo ponto de vista de compreender o câncer implica que a erradicação até a última célula cancerosa se torna necessária. Um outro fato importante na imunologia dos tumores se refere ao TNF (Fator de necrose tumoral), descoberto no final da década de 90, em que esta citocina quando administrada diretamente no tumor induzia a morte das células cancerosas. Entretanto, pesquisas recentes demonstraram que quando a presença do TNF se torna crônica no tumor, sua ação se desenvolve ao contrário do que poderia se prever. A explicação é de que o gene produtor do TNF se desliga e dessa forma não se produz mais TNF e por essa razão o tumor não se contrai ou retrai. Essas pesquisas foram realizadas em camundongos. Recentemente o TNF tem sido relacionado como um sinalizador de processos proinflamatórios com tendência pré-maligna. Esse fato se torna evidente em algumas situações já bem conhecidas entre a relação “inflamação e câncer” em dois exemplos típicos: a infecção com a bactéria **Helicobacter pylori** que induz a um tipo de inflamação aumentando as chances da pessoa desenvolver o câncer gástrico, e a infecção com o vírus da hepatite C que também induz a inflamação no fígado com grande risco de causar câncer hepático.

Por tudo o que se pode ler até o presente, presume-se que um determinado tumor pode “armar uma cilada” contra o sistema imune com o objetivo de dar continuidade à sua sobrevivência e ao seu crescimento.

### **Imunoterapia tradicional no combate ao câncer**

A indústria farmacêutica e os pesquisadores têm procurado obter novas terapias para também “armar uma cilada” contra as células cancerosas. Entre essas novas terapias feitas com drogas biotecnológicas destacam-se os **anticorpos monoclonais** – anticorpos idênticos que são capazes de atacar antígenos de células cancerosas. Os anticorpos monoclonais são classificados de **imunoterapia passiva** porque são produzidos em cultura de células ou em cobaias e depois de conhecida sua estrutura química são sintetizadas em laboratório, purificadas e injetadas no paciente. Esse processo induzido laboratorialmente é mais rápido e eficiente em relação à reação imunológica em que o próprio paciente produz o seu anticorpo contra os antígenos das células cancerosas. Em contraste, as vacinas contra câncer – que até agora tem mostrado resultados frustrantes – são classificados como **imunoterapia ativa**. Nesse caso o paciente recebe a injeção de um antígeno, geralmente extraído das células cancerosas, para induzir a reação do seu próprio sistema imunológico. Os antígenos do câncer são mais difíceis para serem

identificados daqueles existentes em patógenos (ex.: vírus, bactérias) pois as células cancerosas **são formas mutantes das próprias células** da pessoa afetada pelo câncer. Assim, o sistema imune adaptativo nem sempre as vê como células estranhas e o tumor pode enganar o organismo, induzindo-o a desligar a resposta imunológica. Nesse novo contexto de entendimento da progressão do câncer, situam-se novas perspectivas, agora de base imunológica, para inibir a ação das células malignas.

### **Novas perspectivas para combater as células cancerosas**

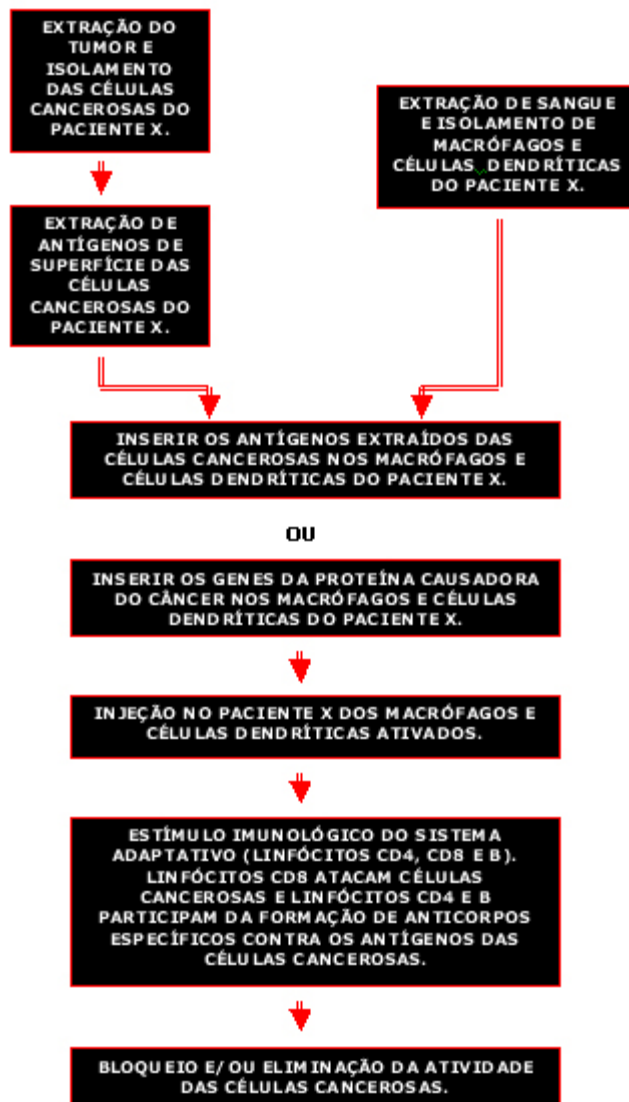
A produção de vacina contra o câncer tem sido o desejo de todos aqueles que lidam com esse grave problema. Nesse contexto se juntam pesquisadores das áreas imunológica, citológica, cito-patológica, genética, ambiental, farmacológica, epidemiológica, bioquímica, fisio-química e informática. As indústrias farmacêuticas também entram nessa acirrada luta para obter vacinas específicas contra os mais diversos tipos de câncer. Entretanto, tudo indica que o câncer tem um desenvolvimento quase personalizado para cada pessoa, pois foi demonstrado que alguns tipos de tumores pode ter mais de 100 mutações diferentes. Somam-se a esse problema de labilidade genética os seguintes fatores:

- a) predisposição biológica, ambiental ou comportamental;
- b) baixa imunidade;
- c) alteração crônica do equilíbrio psíquico-biológico;
- d) conduta médica anadequada
- e) dificuldades burocráticas em obter autorizações para exames e medicações específicas na detecção e tratamento do câncer em tempo hábil para obter sucesso de cura ou controle.

Por todas essas razões a produção de vacina contra o câncer é algo que deverá obedecer um critério personalizado, em detrimento da vacinação tradicional – ou pluripessoal. Dentre as propostas que podem resultar em sucesso se destaca aquela em que se inicia pela extração do tumor ou das células cancerosas e, a partir daí, estimular ações imunológicas contra elas. Essas ações incluem:

- a) extração de milhares de macrófagos e células dendríticas do paciente com as células cancerosas;
- b) a retirada de antígeno das células cancerosas e sua inserção nos macrófagos e células dendríticas que foram isoladas (todo esse processo se faz em meio de cultura apropriado);
- c) aguardar que os milhares de macrófagos e células dendríticas se ativam e passam a produzir interleucinas e citocinas capazes de estimular o sistema imunológico adaptativo do paciente (linfócitos T-CD4 e T-CD8, macrófagos e células CD 45);
- d) injeção desses macrófagos e células dendríticas ativadas como células apresentadoras de antígenos no organismo do paciente;

e) finalmente esperar o bloqueio e as atividades das células cancerosas. O esquema abaixo, resume a produção de “vacina personalizada”.



Por fim, o desenvolvimento de “drogas inteligentes” sob o ponto de vista imunológico e terapêutico prometem melhores condições de aplicabilidade em um maior número de pessoas com câncer. Entre os exemplos dessas “drogas inteligentes” destacam-se duas que foram descobertas nos anos 90: o mesilato de imatinibe e a herceptina.

O mesilato de imatinibe, produzido comercialmente com o nome de Glivec, é um sal químico cujas pequenas moléculas de suas substâncias se introduzem entre as moléculas maiores da proteína bcr/abl e as impedem de dar a sinalização biológica para as células se reproduzirem. Essa droga obtida por meio de sofisticada engenharia biomédica tem sido usada com sucesso em pessoas com leucemia mielóide crônica, entre outros.

A herceptina é um anticorpo monoclonal obtida também por meio de engenharia biomédica, e é produzida comercialmente com o nome de Trastuzumabe.

Esse anticorpo monoclonal altamente específico se encaixa no receptor de membrana HER-2 impedindo-o de sinalizar biologicamente para que as células da mama se reproduzem e se tornem tumorais.

O sucesso desses dois medicamentos produzidos por meio da engenharia biológica com objetivos médicos tem estimulado vários pesquisadores a buscarem drogas similares para outros tipos de tumores. O grande impasse é que nem sempre a indústria farmacêutica se interessa em produzir essas drogas devido ao baixo lucro que poderia resultar de seu comércio. Da mesma forma, a busca de um medicamento sofisticado para um câncer raro não interessa à indústria farmacêutica, pois o valor elevado de sua produção certamente não será coberto pelas instituições públicas (por exemplo: SUS) ou privadas de saúde (por exemplo: convênios de saúde).

Por todas essas razões o câncer não é somente um problema médico ou da pessoa que o tem. É também um problema social, cultural, político, científico e tecnológico. Somente o trabalho conjunto, envolvendo todos esses problemas de base, poderá resultar na cura definitiva de alguns tipos de câncer ou no controle da doença da maioria dos cânceres.

### **Referências**

- Kilpivaara O, Aaltomen LA- Diagnostic câncer genome. Sequencingandthecontributionofgermlinevariants. **Science**, 339:1559-1562, 2013.
- Contran, R.S.; Kumar, V.; Collins, T. **Pathologic Basis of disease**. W.B. Saunders Co. Philadelphia, USA, 2001.- McLeod HL – Cancerpharmacogenomics: earlypromises, butconcentredeffortneeded. **Science**, 339: 1563-1566, 2013.
- Naoum PC- O DNA do câncer In: **Em nome do DNA**. Editora Médica Paulista, São Paulo, 175p, 2010.
- Naoum PC, Naoum FA- **Câncer: Por que eu?** Ed All Print, São Paulo, 215p, 2012.
- Pecorino L- **Molecular biologyofcancer**. Oxford University Press, 3rd ed, 342p, 2012.
- Suva ML- Epigeneticreprogramming in câncer. **Science**,339: 1567-1570, 2013.
- Weinberg RA- **The biologyof câncer**. Garland Science. Taylos&FrancisGroup, 796p, 2007.