Imunologia do câncer: Papel do sistema imunológico na imunovigilância

Autor(res)

Francis Fregonesi Brinholi
Paloma Brenda Silva De Oliveira

Categoria do Trabalho

TCC

Instituição

UNOPAR / ANHANGUERA - PIZA

Introdução

O sistema imune é a linha de frente de proteção do organismo contra infecções e agentes estranhos, incluindo neoplasias. Entende-se que as células do sistema imune como os linfócitos T, células NK (natural killer), macrófagos e células dendríticas, identificam as células tumorais pelos antígenos que apresentam e é iniciado o processo para a sua eliminação, onde compreende-se o conceito de vigilância imune (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019; Vaz, et al., 2018).
Entretanto, os tumores possuem mecanismos de resistência e de evasão da resposta imunológica que o torna ineficiente, como o escape por perda da expressão de antígeno e inibição ativa das respostas imunes, compreender como isso ocorre possibilita criar intervenções para driblar estes mecanismos, como a estimulação desse sistema imune, para que ele possa combater as células tumorais, nessa linha de pesquisa é explorada a imunoterapia (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019; Errante, 2020).
O tratamento com a imunoterapia não ocorre a destruição de células normais em proliferação no caso das terapias atuais, como a quimioterapia, é específico para os antígenos das células tumorais sem a destruição de células normais e consequente morbidade e mortalidade. Essa terapia em combinação com outras pode apresentar uma eficácia melhor para o tratamento contra o câncer (Errante, 2020).
Este estudo apresenta as relações entre o sistema imune e as neoplasias e como pode ser o caminho para resultados promissores para o tratamento efetivo contra os cânceres que atingem tantas pessoas todos os anos e representam um problema de saúde pública com grande apelo social e emocional, e em vista disso devem ser investigados. (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Objetivo

O presente trabalho teve como objetivo geral o estudo do sistema imunológico e sua ação de vigilância na presença de um câncer e o mecanismo de resposta dos tumores. Para esse propósito para os objetivos secundários foram descritos inicialmente os princípios básicos do sistema imunológico e a imunologia tumoral, os conceitos da imunovigilância e dos mecanismos de evasão imunológica pelos tumores e por fim abordado a imunoterapia.

Material e Métodos

O tipo de pesquisa realizada foi uma Revisão de Literatura. Foi conduzida uma busca nas seguintes bases de

dados: Google Acadêmico e SciELO. Foram utilizadas obras publicadas nos últimos 10 anos. Foram pesquisados livros, dissertações e artigos científicos, somente na língua portuguesa. As palavras-chave utilizadas na busca foram: “imunologia”, “imunologia tumoral”, “imunovigilância”, “mecanismos de evasão” e “imunoterapia”.

Resultados e Discussão

Para criar uma base de conhecimento foi abordado, primeiramente, os princípios básicos do sistema imunológico. O sistema imune é formado pela imunidade inata e imunidade adaptativa para ativação de respostas coletivas e coordenadas para a remoção das substâncias estranhas, o sistema de defesa da imunidade inata é considerado efetivo pela sua rápida resposta, composta por fagócitos (macrófagos e neutrófilos), células NK (natural killer), proteínas do sangue, como o sistema complemento e outros mediadores de inflamação, e citocinas que regulam e coordenam a ação imunológica, elas atuam vigilantes na maioria dos tecidos em busca de microrganismos invasores para levar a resposta imunológica (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019; Vaz, et al., 2018).

Já a imunidade adaptativa desencadeia após um período de exposição e exposições repetidas de um agente infeccioso através do reconhecimento através de antígenos, é criado uma resposta adaptada, composta por proteínas chamadas de anticorpos e linfócitos B e T que expressam em sua membrana receptores que reconhecem diferentes tipos de antígenos que são específicos para aquele agente infeccioso, onde há a proliferação e diferenciação dessas células e uma resposta de memória quando o antígeno for novamente encontrado (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019; Vaz, et al., 2018).

Na imunologia tumoral, que é o estudo da interação entre as células do sistema imune com as células neoplásicas que formam tumores, podem ser considerados benignos ou malignos, quando o tumor é maligno tem uma proliferação desregulada, são resistentes à apoptose e possuem a capacidade de sofrer metástase para longe do local de origem, que é o câncer, onde é necessário um rápido diagnóstico para os pacientes pois resulta em um melhor prognóstico. O início do câncer é relacionado aos danos ao DNA causados por agentes que causam câncer, os carcinógenos, por meio de mecanismos de alterações epigenéticas sequenciais, saindo de uma célula normal para a transformação de uma célula cada vez mais anormal, o mecanismo mais utilizado é a metilação do DNA, que possibilita a evolução do câncer (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019; Santos; Padilha, 2022; Barroso; Souza; Filho, 2020; Batista; Mattos; Silva, 2015).

As células do câncer apresentam os antígenos tumorais, que não é apresentado em células normais, por isso são reconhecidos pelo sistema imune onde é formado a imunovigilância, possibilitando que o próprio sistema imunológico do hospedeiro possa reconhecer e inibir o processo neoplásico em seu estágio inicial. Há 3 tipos de antígenos tumorais conhecidos, os antígenos virais, antígenos gerados por mutações ou rearranjo gênico e os antígenos derivados da ativação de genes que nas células normais são inativos (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019; Silva, et al., 2021; Teixeira, et al., 2019).

Para o reconhecimento dos antígenos específicos e eliminação das células tumorais, inicia-se a ação das células dendríticas que possuem a capacidade de reconhecer os antígenos tumorais e apresentá-las aos linfócitos T que aparecem como principal resposta imunológica para os tumores pelo killing através das CTLs CD8+, as células dendríticas trabalham como células apresentadoras de antígenos (APCs, do inglês antigen-presenting cells), elas reconhecem o antígeno tumoral, os ingerem e os processam, depois migram até os linfonodos onde os peptídeos do antígeno tumoral se ligam ao MHC I e ativam as células T naive (imaturas) para T CD8+, que migram para o tumor e o destroem, esse processo é chamado de apresentação cruzada (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

As células Th1 também são importantes e a sua presença em tumores leva ao um prognóstico favorável pois elas intensificam as respostas das células T CD8+, específico, pela secreção de interferon-γ (IFN-γ), que aumenta a expressão do MHC I da célula tumoral e a sensibilidade à lise pelos CTLs tumor-específico, a expressão do IFN-γ

também está associado a ativação dos macrófagos presentes em tumores, que matam as células tumorais da mesma forma que agentes infecciosos presentes no corpo, por exemplo, pela produção de óxido nítrico (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Em conjunto, as células NK realizam o killing do que é “não próprio”, quando alguns tumores perdem a expressão do MHC I pela seleção de células, e acabam se tornando suscetíveis ao ataque das células NK ao não identificar o MHC I que está presente em células saudáveis (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

As células tumorais podem escapar da ação imune pelos chamados mecanismos de evasão, gerando clones com novas mutações com menos imunogenicidade, os principais mecanismos de invasão pelos tumores podem ocorrer ao reconhecimento das células T aos antígenos tumorais, as células podem evadir a essa resposta perdendo a expressão do antígeno ou as moléculas do MHC I, produzir outros receptores para a ligação dessas células que não ativem a ação e até produzindo proteínas imunossupressoras (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019; Errante, 2020).

Existem os pontos de verificação imune que possuem modos para inibir repostas imunológicas por meio de moléculas, assim previnem a autoimunidade e regulam as respostas imunes, a expressão de PD-1 (receptor 1 da morte celular programada) e CTLA4 (antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico) ocorre após a ativação contínua de células T, por meio do reconhecimento de antígenos tumorais, que tem como função regular as células T ativadas, causando um fenótipo de exaustão, onde suas funções efetoras são comprometidas, permitindo o escape do tumor da imunovigilância (Garcia, 2023; Teixeira, et al, 2019).

As células neoplásicas que sobreviveram a ação do sistema imune, e que acumulam novas mutações, possibilitam a sua proliferação em um microambiente tumoral imunossupressor, em uma interação de células malignas e não-transformadas, as células não-malignas, como linfócitos T, células NK, células dendríticas e macrófagos associados ao tumor permitem que os tumores criem uma resposta inflamatória nesse microambiente tumoral que acabam auxiliando no crescimento do tumor, dado por produção de fatores de crescimento e angiogênicos (que estimulam o desenvolvimento de vasos sanguíneos), enzimas codificadoras da matriz extracelular que promovem angiogênese, invasão e metástase, além de promover a liberação de substâncias químicas que podem levar a novas mutações que aceleram a proliferação de células neoplásicas. Diante do exposto, o fortalecimento das células imunológicas de forma que não possibilite a evasão pelos tumores poderia levar a uma cura, nessa linha de pesquisa que é entendida a imunoterapia (Errante, 2020; Scutti, et al, 2016).

Os tratamentos utilizados hoje em dia, como a quimioterapia, agridem as células do sistema imunológico ao tentar eliminar as células neoplásicas, por não ser específico, debilitando ainda mais a saúde, a imunoterapia tem trazido resultados como uma forma de fortalecer o sistema imunológico para que ele mesmo combata o tumor, por meio de diferentes abordagens, por exemplo, a imunoterapia por inibidores de checkpoint, células T CAR e vacinas contra o câncer (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019; Francelino, et al, 2022; Freire, 2019; Jorge, 2019; Teixeira, et al, 2019).

Conclusão

Entender a imunologia do câncer envolve uma área abrangente de conhecimento, o objetivo do trabalho sendo o estudo do sistema imunológico e sua ação de vigilância na presença de um câncer e o mecanismo de resposta de evasão dos tumores foi alcançado, foi possível abordar deste os princípios gerais da imunologia inata e adaptativa, para então entender como é a ação perante a presença de um tumor maligno, como a apresentação cruzada e presença de células como TH1. Posteriormente foi desenvolvido os escapes tumorais realizados para a inibição do sistema imune, sendo elas a inibição ativa da resposta imune ou a perda dos antígenos que desencadeiam essas respostas, também a PD-1 e CTLA4, moléculas que levam a inibição das células T, levando a novas mutações e proliferação das células malignas em um microambiente tumoral que auxilia o crescimento do tumor. E por fim, a

linha de pesquisa onde é compreendido o fortalecimento do sistema imune e sua imunovigilância para que combata o tumor driblando a evasão antitumoral, a imunoterapia, através de inibidores de check-point, células T-car e vacinas contra o câncer. Para trabalhos futuros é possível abordar com mais aprofundamento a imunoterapia analisando os prós, contras, valor e tudo que envolva para uma qualidade de vida melhor para os pacientes diagnosticados com câncer.

Referências

ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. Imunologia Celular e Molecular. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2019.

BARROSO, Edmilson Pereira; Souza, Hana Lis Paiva de; FILHO, Adem Nagibedos Sandos Geber. Processo metilacional do dna relacionado ao câncer de mama. DêCiênciaem Foco, v. 4, n. 1; p. 174-186, 2020. Disponível em: https://revistas.uninorteac.edu.br/index.php/DeCienciaemFoco0/article/view/92. Acesso em 22 mar. 2025.

BATISTA, Delma Riane Rebouças; MATTOS, Magda de; SILVA, Samara Frizzeira da. Convivendo com o câncer: do diagnóstico ao tratamento. Revista de Enfermagem da UFSM, v. 5, n. 3, p. 499–510, out. 2015. Disponível em: https://periodicos.ufsm.br/index.php/reufsm/article/view/15709/pdf. Acesso em: 12 out. 2024.

ERRANTE, Paolo Ruggero. IMUNOVIGILÂNCIA E MECANISMOS DE EVASÃO TUMORAL. UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 17, n. 46, p. 239–255, ago. 2020. Disponível em: http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/1243/u2020v17n46e1243. Acesso em: 13 out. 2024.

FRANCELINO, Alana Oliveira. et al. A imunoterapia com uso da vacinação contra o HPV na prevenção do câncer de colo de útero: uma revisão sistemática. Brazilian Journalof Development, v.8, n.3, p. 17371-17395, mar. 2022. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/45002/pdf. Acesso em: 20 out. 2024.

FREIRE, Diego. Imunoterapia: a virada do sistema imunológico contra o câncer. Ciência e Cultura, v. 71, n. 4, p. 13–15, out. 2019. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252019000400006&script=sci_arttext. Acesso em: 19 out. 2024.

GARCIA, Yhasmine Delles Oliveira. Estudo da expressão gênica e proteíca de pd-1, pd-l1 e ctla-4 em pacientes com neoplasia mielodisplásica. 2023. 125 p. Tese (doutorado) — UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, Fortaleza, 2023. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/76308/4/2024_tese_ydogarcia.pdf. Acesso em: 22 mar. 2025.

JORGE, Juliano José. Imunoterapia no tratamento do câncer. Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, v. 3, n.2, p. 133-138, jun. 2019. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5280087/mod_resource/content/1/Texto%20-%20Imunoterapia%20no%20tratamento%20do%20ca%E2%95%A0%C3%A9ncer.pdf. Acesso em: 19 out. 2024.

SANTOS, Inara Thaís Batista; PADILHA, Itácio Queiroz de Mello. Mecanismos Epigenéticos no Surgimento do Câncer: uma Revisão Bibliográfica. Ensaios e Ciências, v. 2, n. 1, p. 130-134, 2022. Disponível em:

https://ensaioseciencia.pgsscogna.com.br/ensaioeciencia/article/view/9387/6335. Acesso em: 22 mar. 2025.

SCUTTI, Jorge Augusto Borin. et al. Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC): desvendando os mistérios do microambiente tumoral. Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas, v. 70, n. 2, p. 156–163, jun. 2016. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S0004-52762016000200010&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 13 out. 2024.

SILVA, Estela Vieria de Souza. et al. Elucidando a imunovigilância e imunoedição tumoral: uma revisão abrangente. Ciência Animal Brasileira, v. 22, ago. 2021. Disponível em: https://www.scielo.br/j/cab/a/3FtDMTnSPm3Z3KcvntWC3xr/?lang=pt#. Acesso em: 12 out. 2024.

TEIXEIRA, Henrique Couto. Proteínas de checkpoint imunológico como novo alvo da imunoterapia contra o câncer: revisão da literatura. HU Revista, v.45, n3, p. 325-333, out. 2019. Disponível em: https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/28820/19838. Acesso em:19 out. 2024.