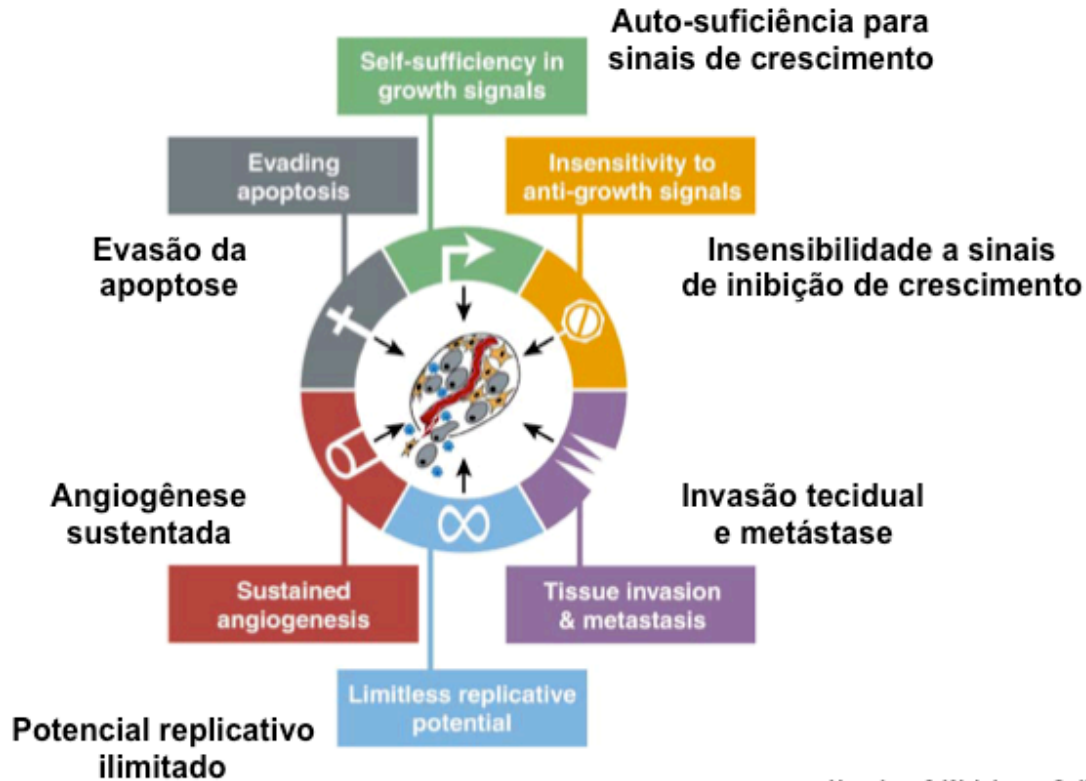


O Sistema imunológico e o câncer

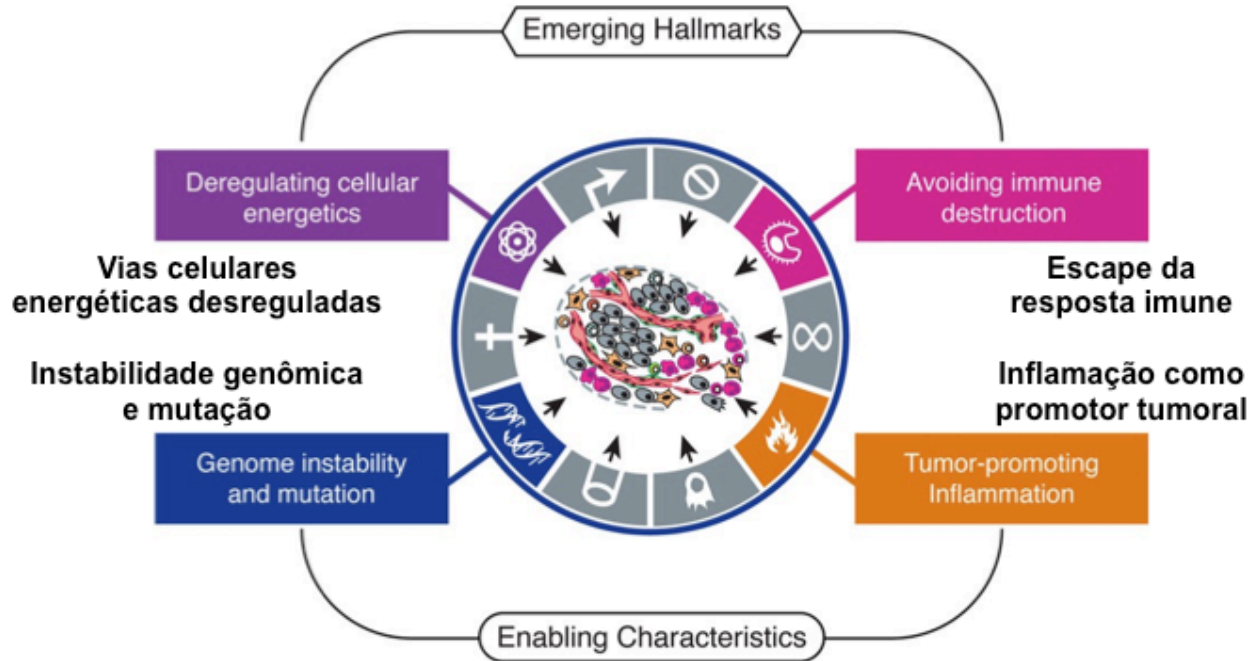
Martín Bonamino, Instituto Nacional de Câncer (INCA) / FIOCRUZ

“The Hallmarks of Cancer”



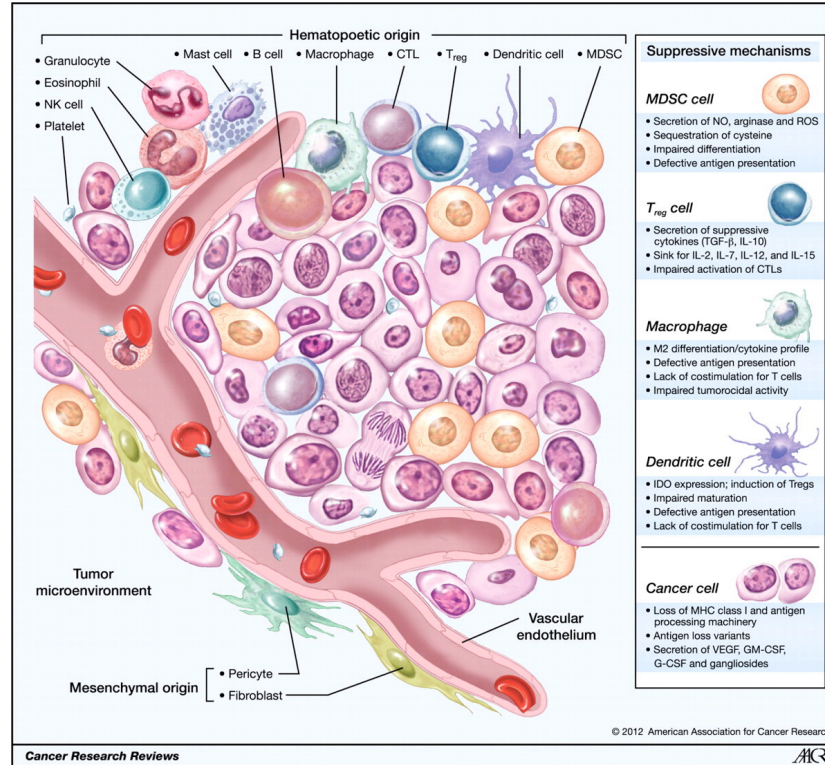
Hanahan & Weinberg, *Cell* 2000

“The Hallmarks of Cancer”



Hanahan & Weinberg, *Cell* 2011

Microambiente Tumoral



Câncer

“O câncer é na verdade a doença dos tecidos, em particular, dos tecidos complexos que nós chamamos de tumores”

Weinberg, The Biology of Cancer (2007)

→ Câncer **não é somente** um processo de células autônomas.

Imunidade e Sistema Imune

Sistema Imune

“Conjunto de células e moléculas responsáveis pela conservação da homeostasia tecidual através do reconhecimento de padrões de injúria celular e manutenção do próprio”

Utilizando o sistema imune para tratar o câncer

Coley's toxins



Coley — pioneer of vaccine therapy.

New York surgeon,
William B. Coley,
active career 1891-1936

Using a bacterial vaccine to treat primarily inoperable sarcoma, Coley accomplished a cure rate of better than 10%.

New York Times - July 29, 1908

ERYSIPELAS GERMS A SURE CURE FOR CANCER

Dr. Coley's Remedy of Mixed
Toxins Makes One Disease
Cast Out the Other.

MANY CASES CURED HERE

Physician Has Used the Cure for 15
Years and Treated 430 Cases—
Probably 150 Sure Cures.

Following news from St. Lou's that
two men have been cured of cancer in
the City Hospital there by the use of
a fluid discovered by Dr. William B.
Coley of New York. It came out yester-

Imunidade Tumoral

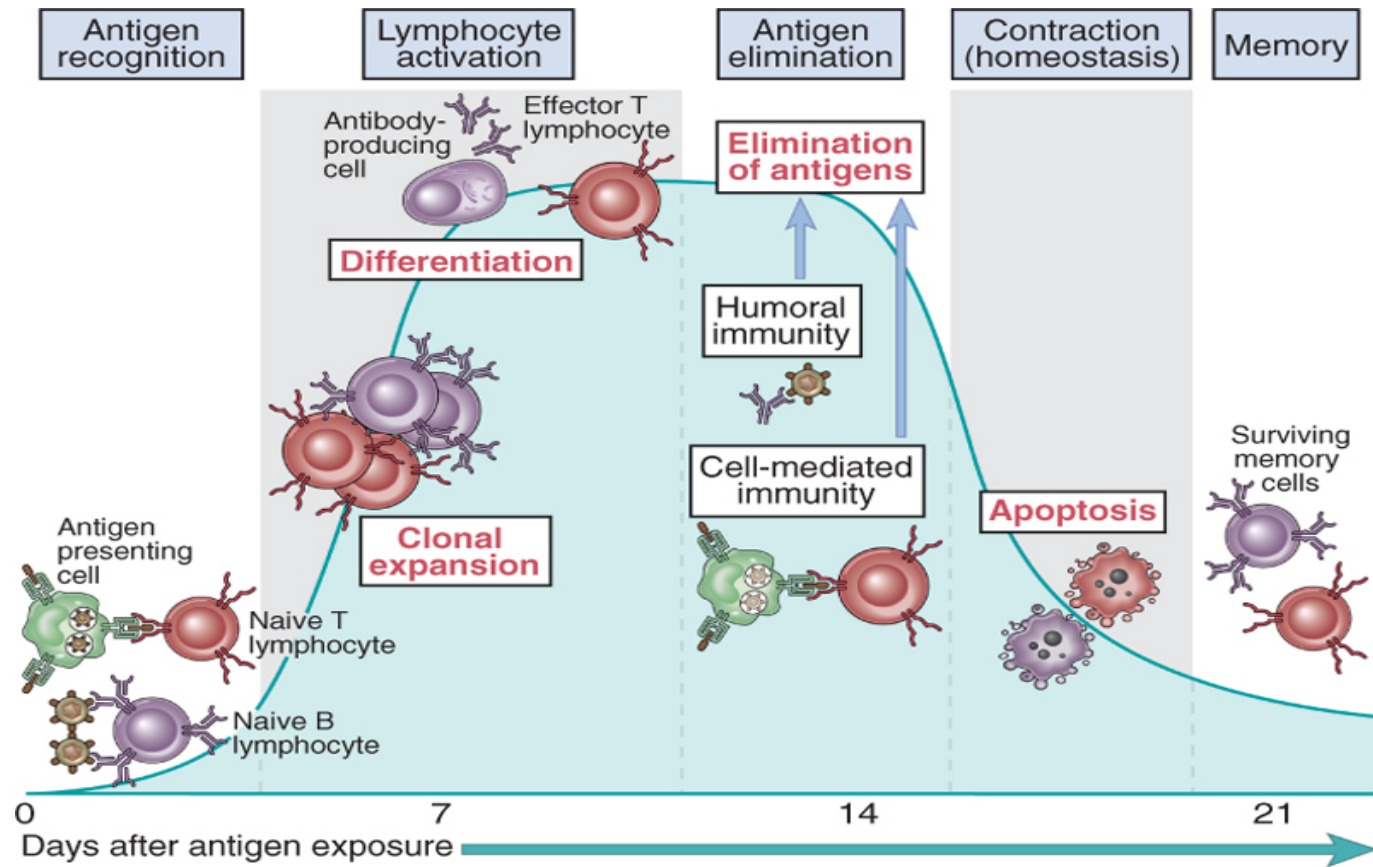


Vigilância Imunológica

Década de 50: **Lewis Thomas** desenvolveu a hipótese que o sistema imunológico teria a capacidade de reconhecer e eliminar células tumorais geradas durante um processo de transformação celular maligna.

Macfarlane Burnet:

Sistema imunológico estaria em um estágio de constante alerta para resolver o aparecimento de antígenos tumorais estranhos que pudessem causar algum dano ao organismo.

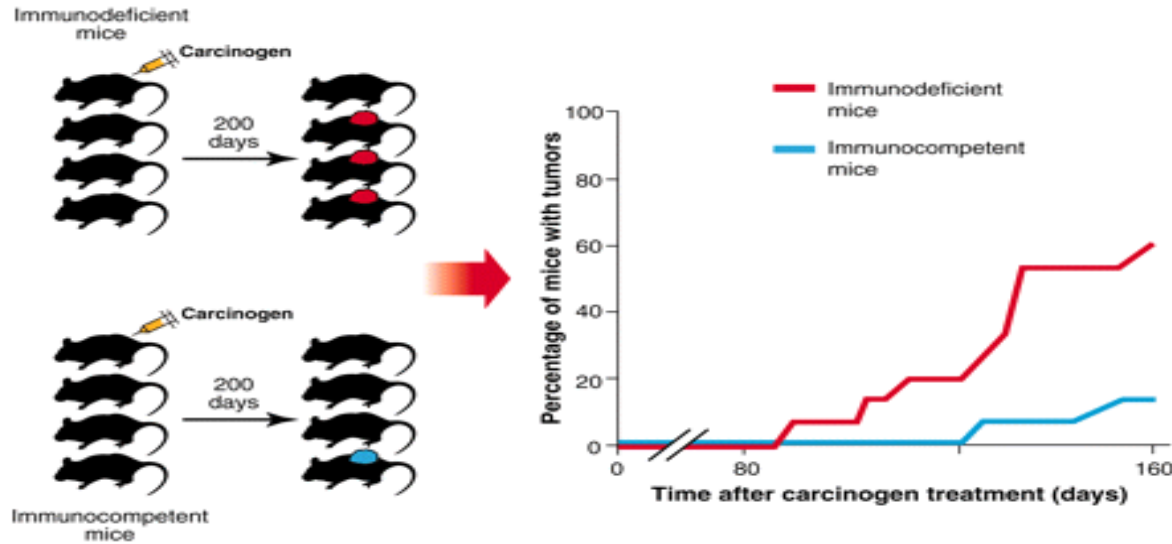


Imunidade e Sistema Imune

Sistema Imune

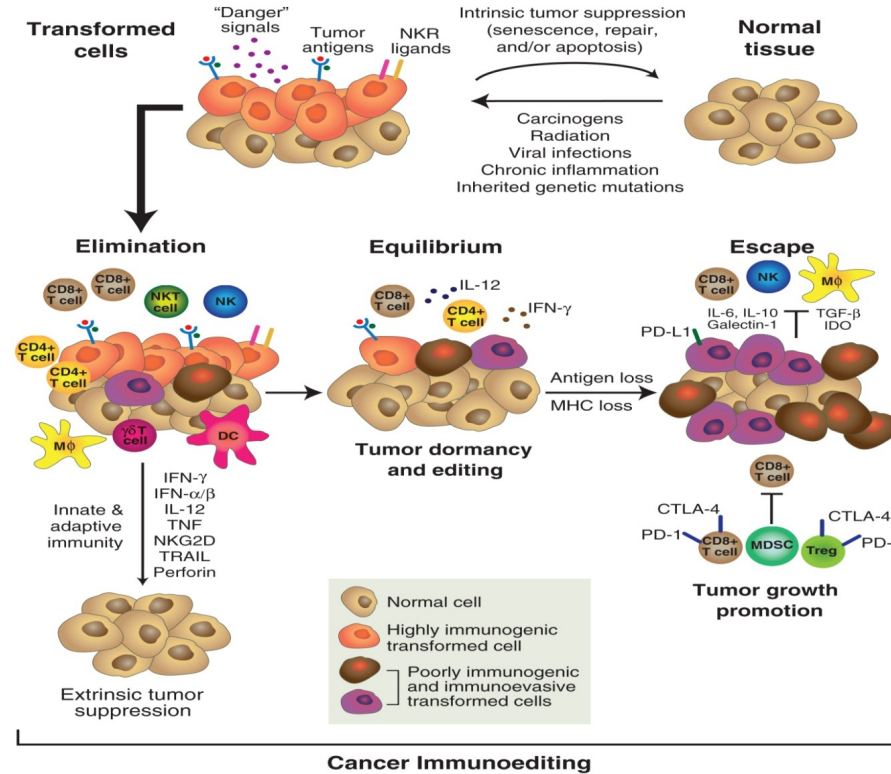
“Conjunto de células e moléculas responsáveis pela conservação da homeostasia tecidual através do reconhecimento de padrões de injúria celular e manutenção do próprio”

Imunovigilância

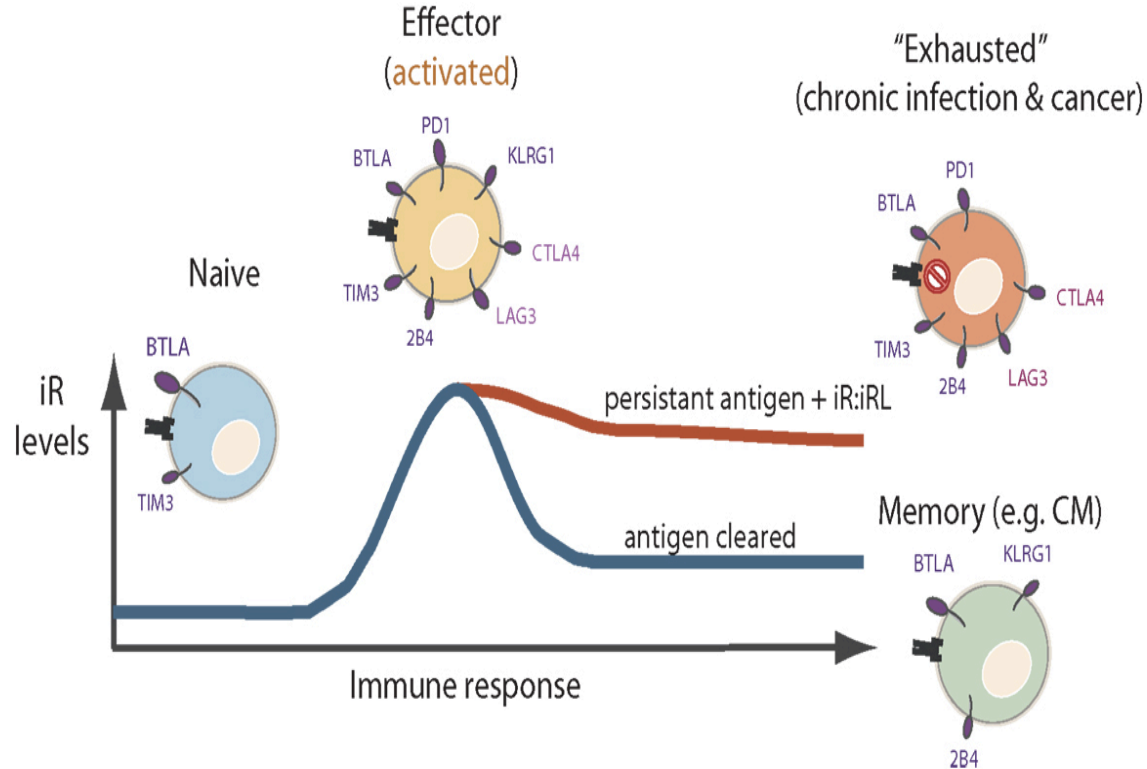


Animais deficientes na resposta adaptativa são mais suscetíveis à formação de tumores espontâneos ou induzida por carcinógenos.

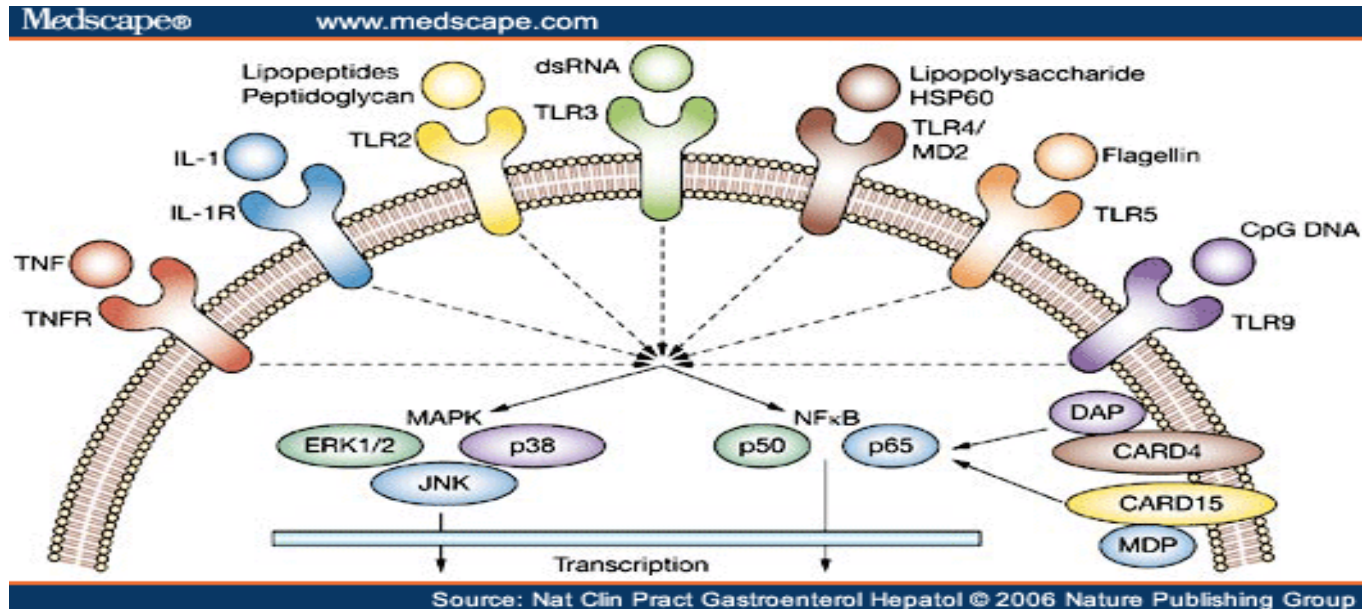
Sistema Imune e Câncer: os três E's



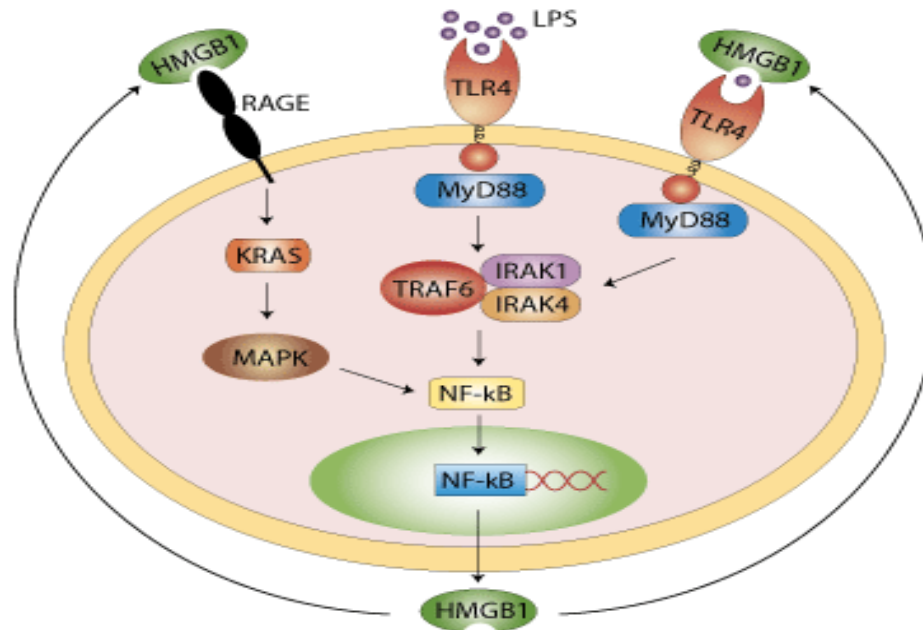
● Receptores inibitórios



Células da imunidade inata - ativação

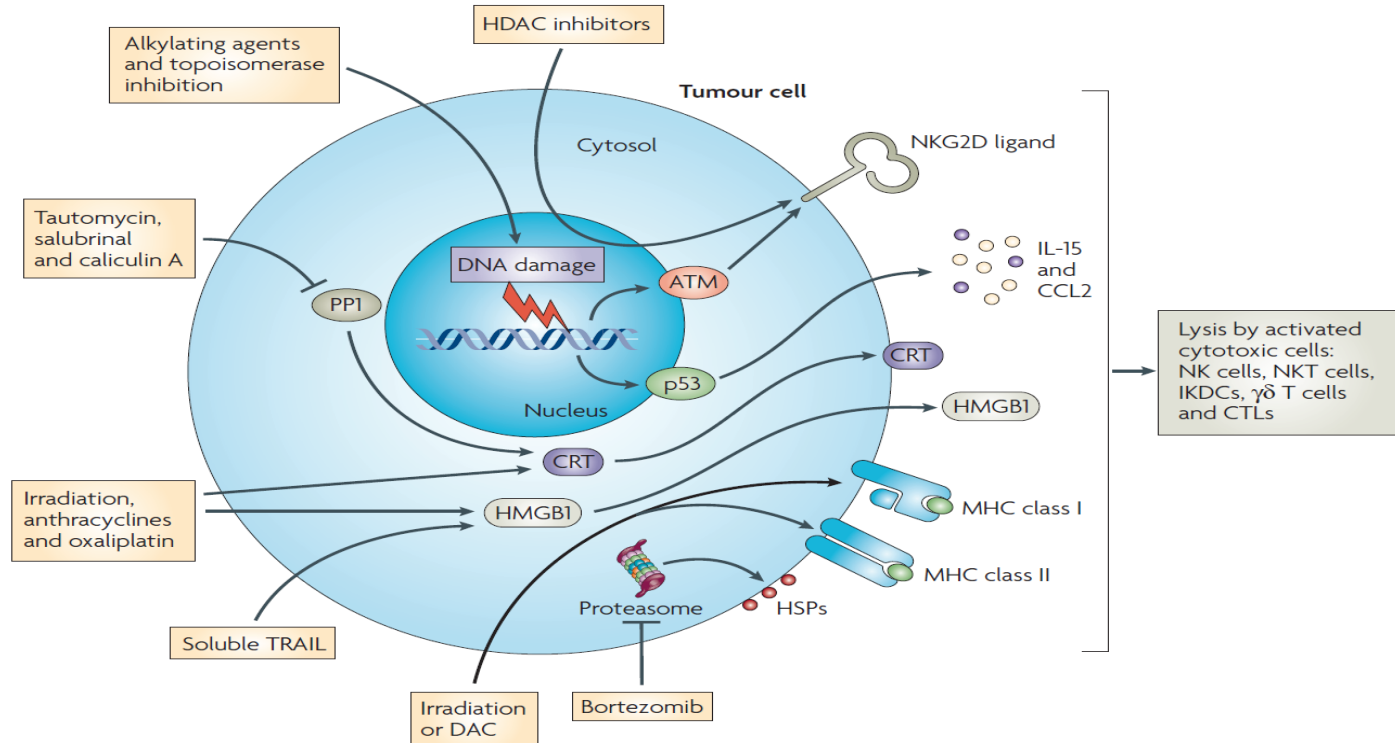


Células da imunidade inata - ativação



HMGB1 signaling pathways in sepsis

Estresse celular e ativação do sistema imune

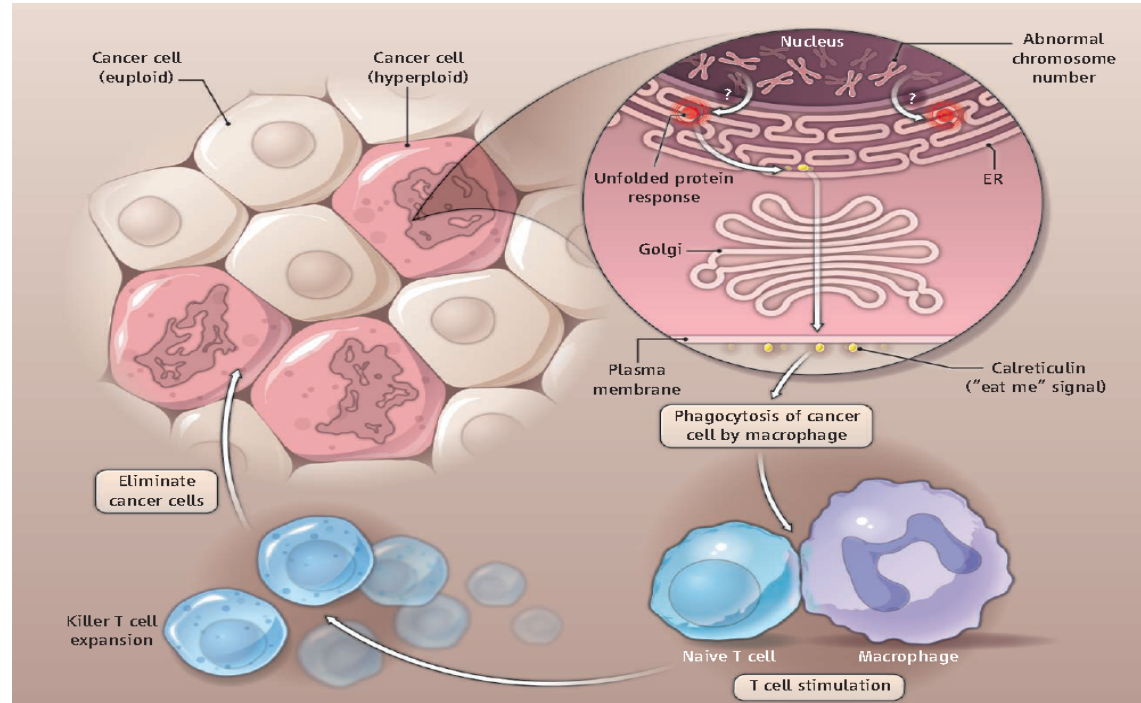


O que é enxergado pelo sistema imune?

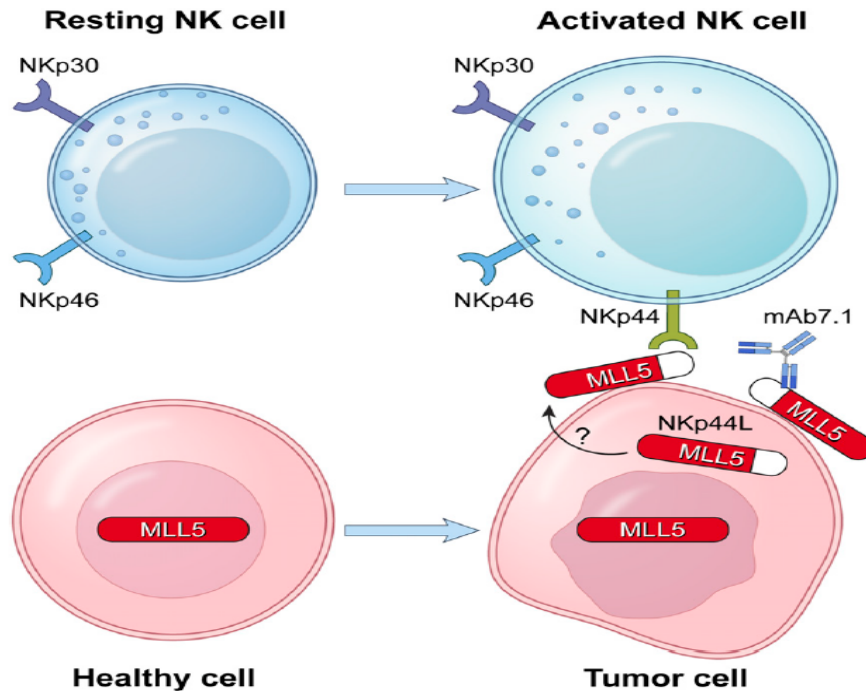
CANCER

Immune Surveillance from Chromosomal Chaos?

Maurizio Zanetti and Navin R. Mahadevan

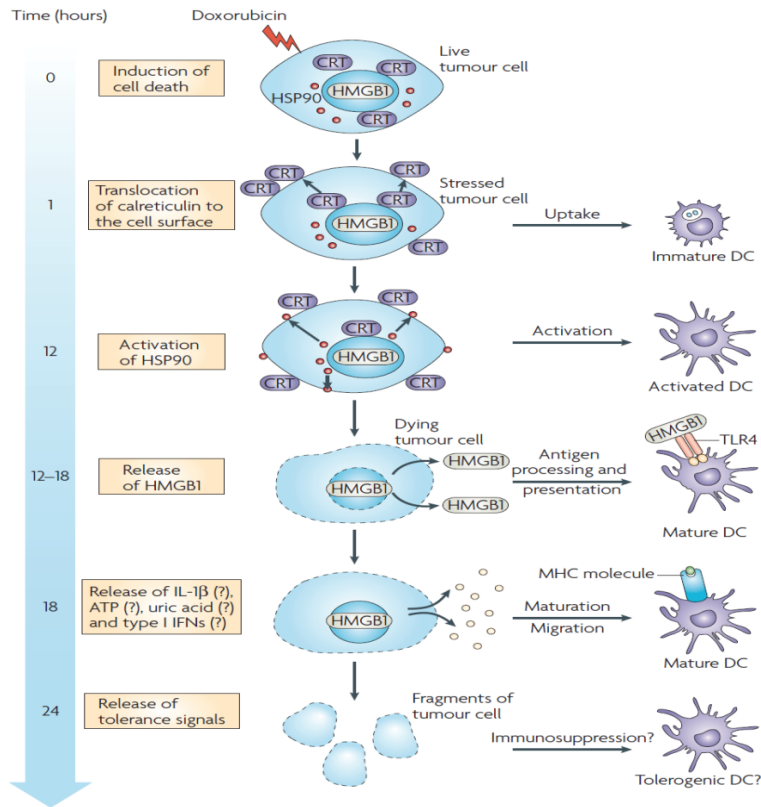


Ativação de células NK por estresse

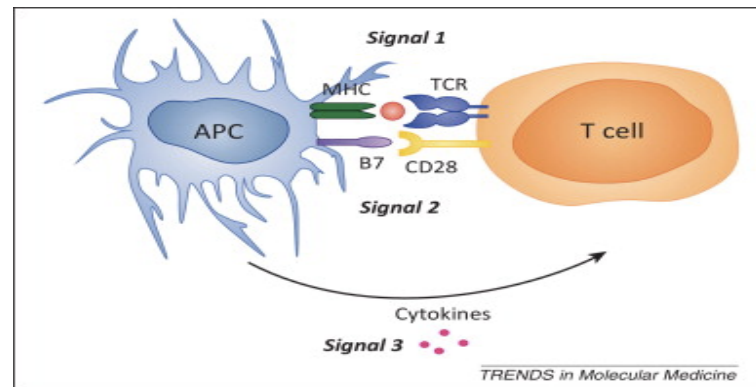


MLL5 – envolvido no controle da progressão do ciclo celular

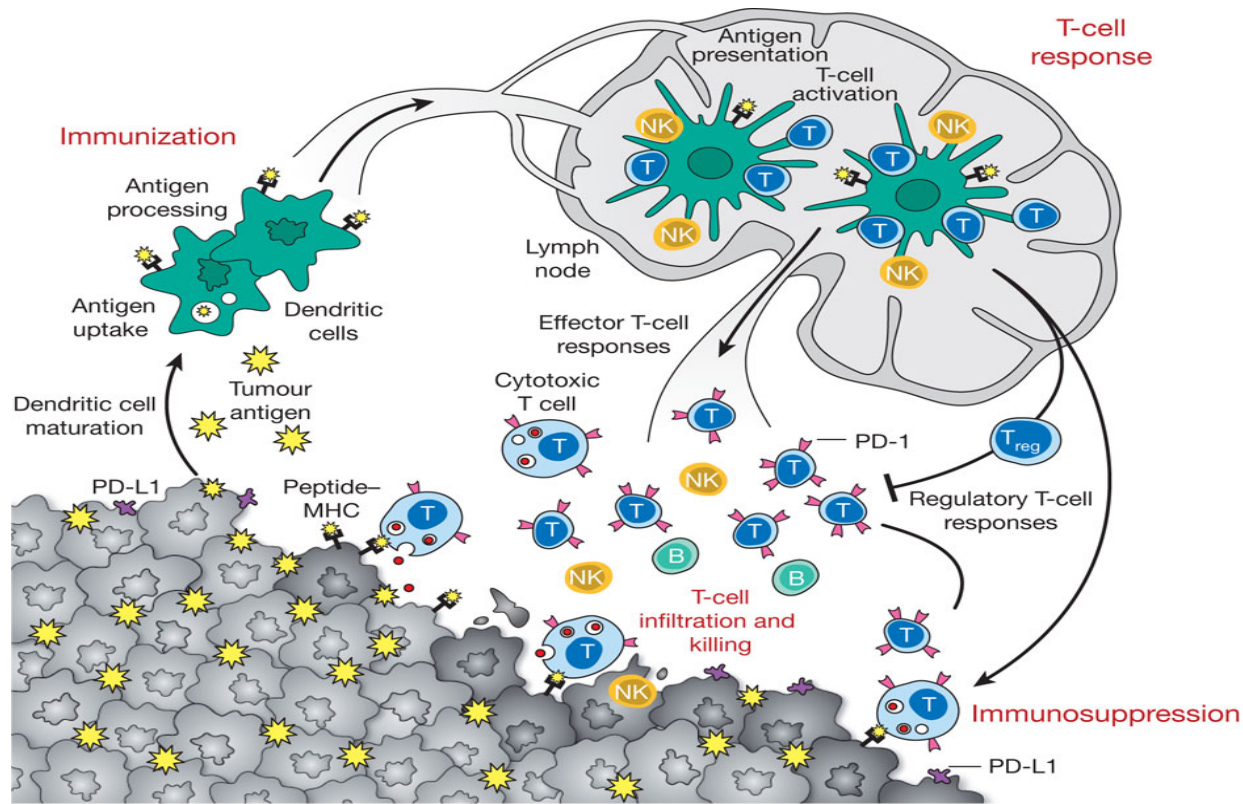
Estresse celular e apresentação de antígenos



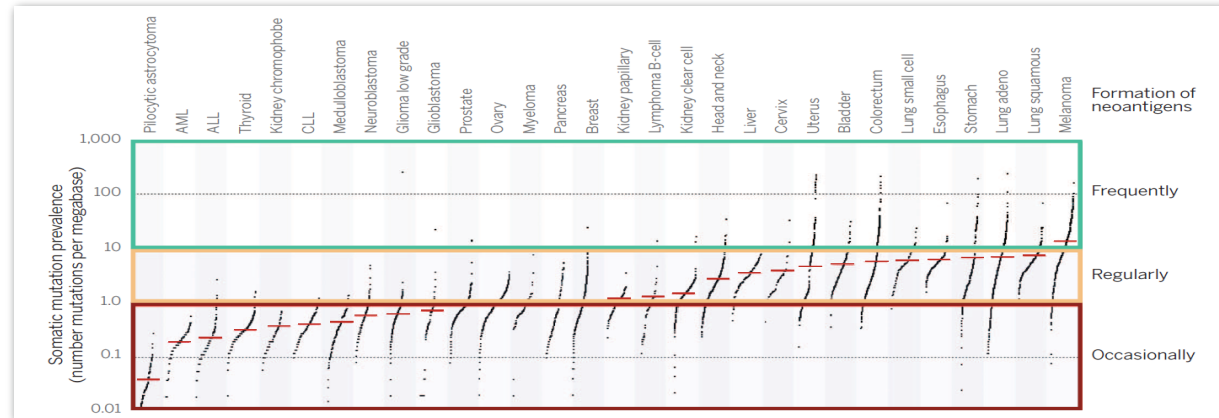
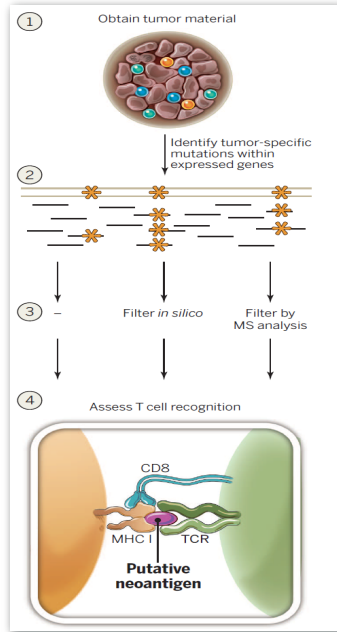
Lymph node – Antigen Presentation



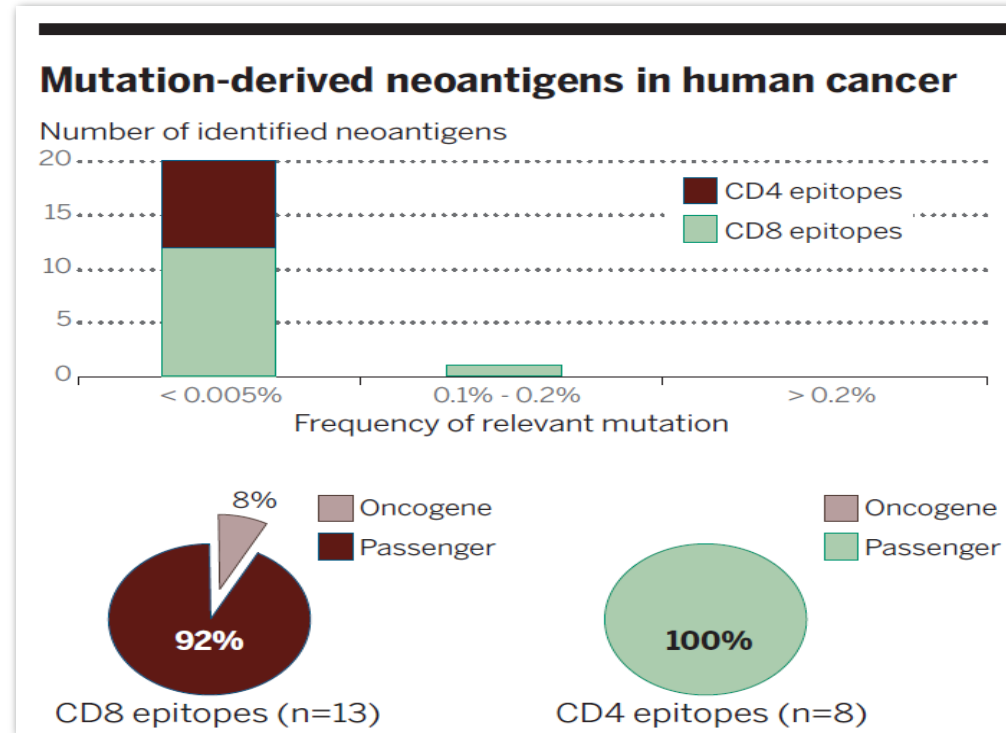
Resposta Imune Anti-tumoral



Carga de mutações e resposta de células T



O que realmente é enxergado pelos linfócitos T?



Eliminação

Resposta inata +
adaptativa
Destruição de células
tumorais

+++++

Equilíbrio

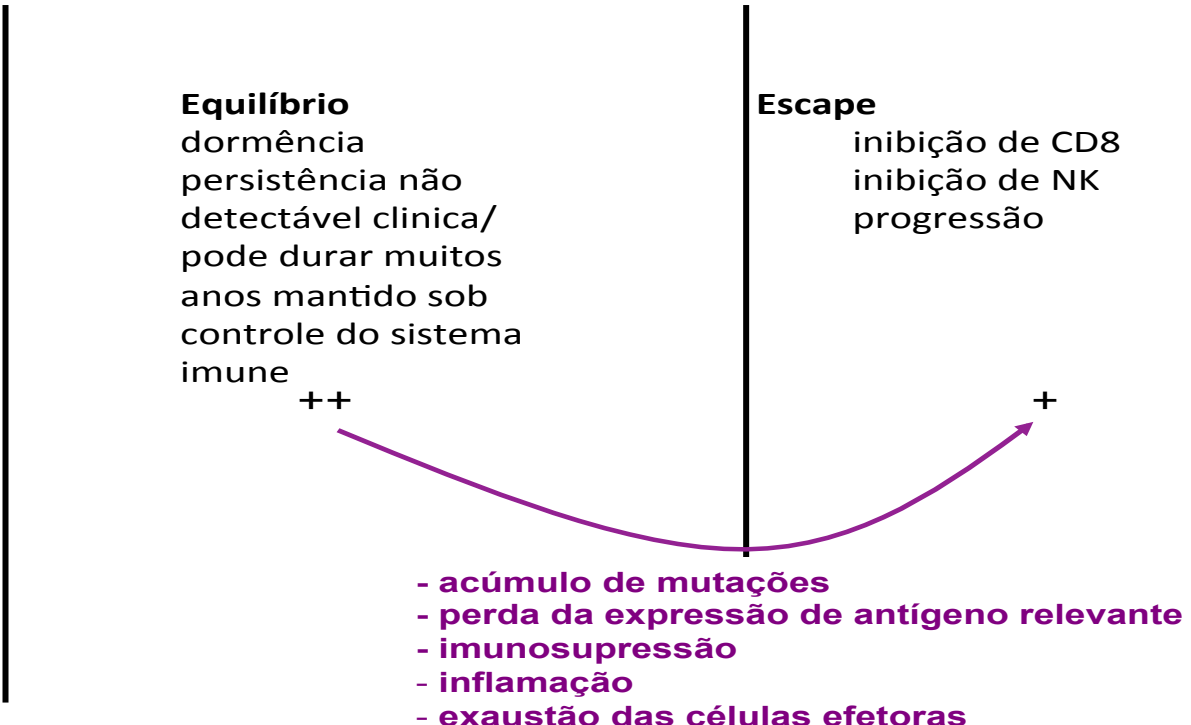
dormência
persistência não
detectável clínica/
pode durar muitos
anos mantido sob
controle do sistema
imune

++

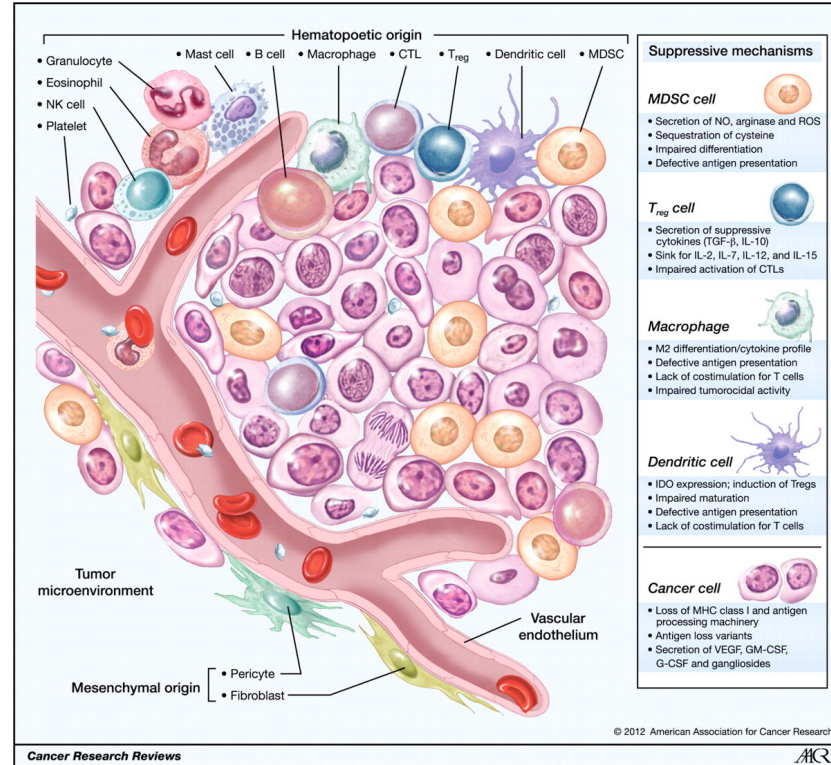
Escape

inibição de CD8
inibição de NK
progressão

+

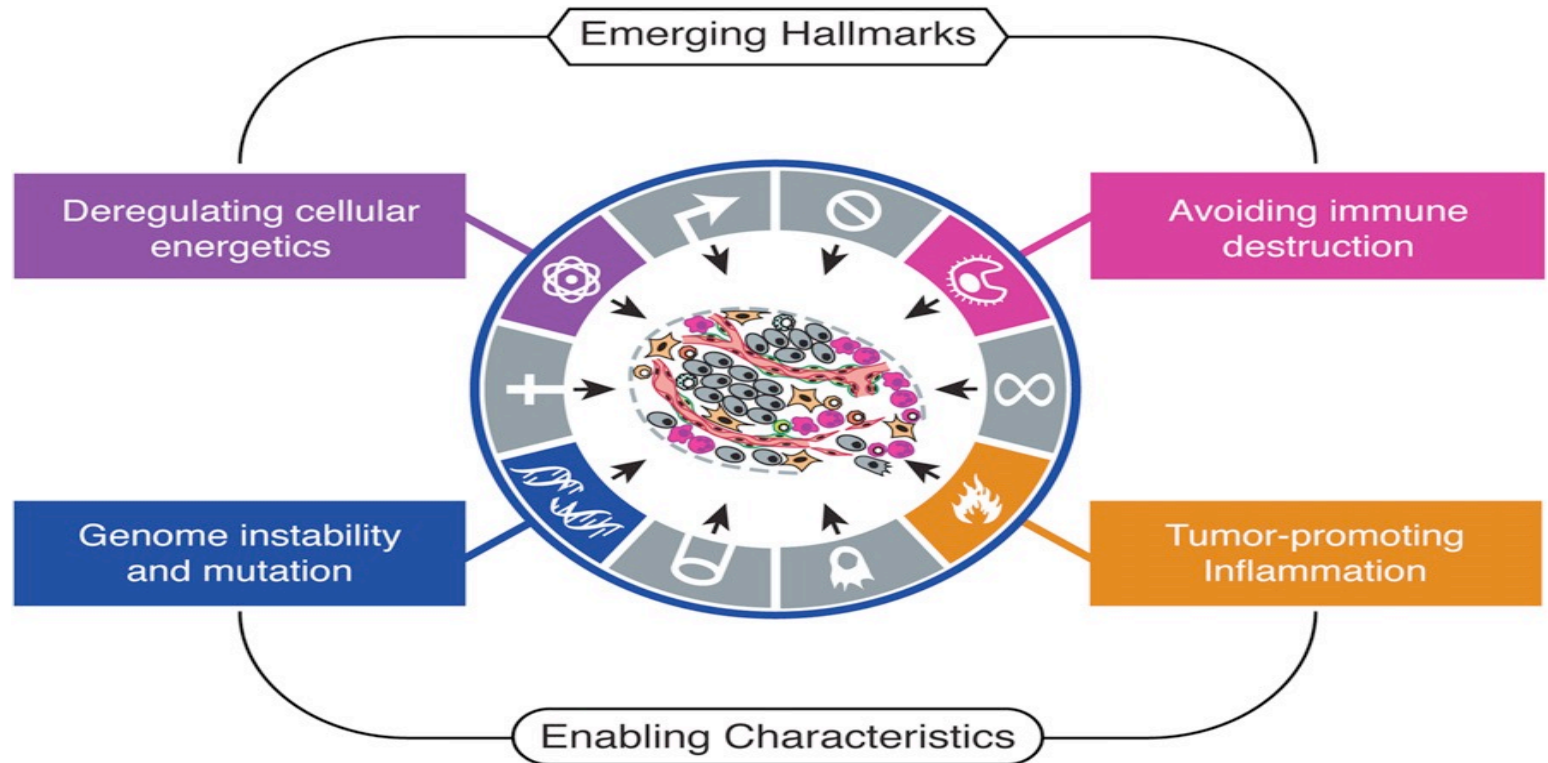
- 
- acúmulo de mutações
 - perda da expressão de antígeno relevante
 - imunossupressão
 - inflamação
 - exaustão das células efectoras

Microambiente Tumoral

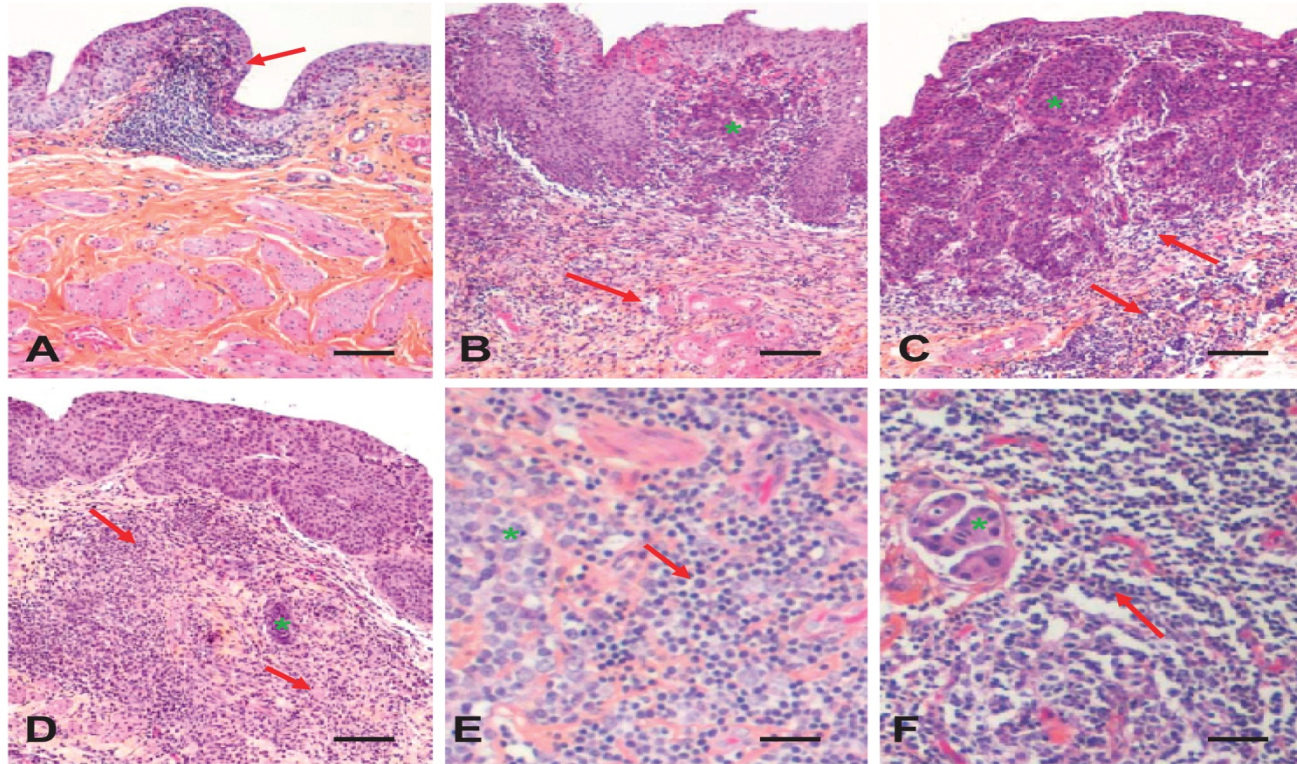




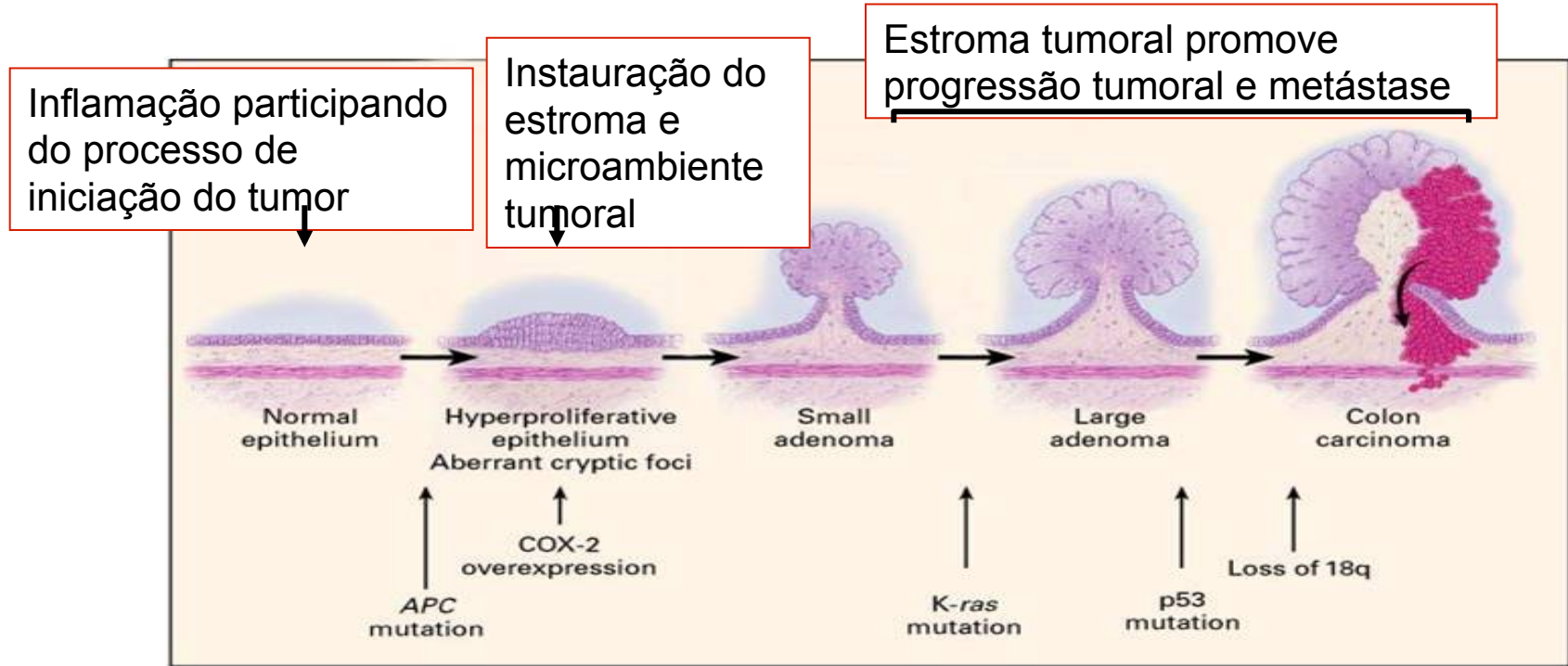
Rudolf Virchow (1858) – Inflamação causa um aumento na proliferação celular.



Aspectos histológicos similares a uma cicatrização crônica

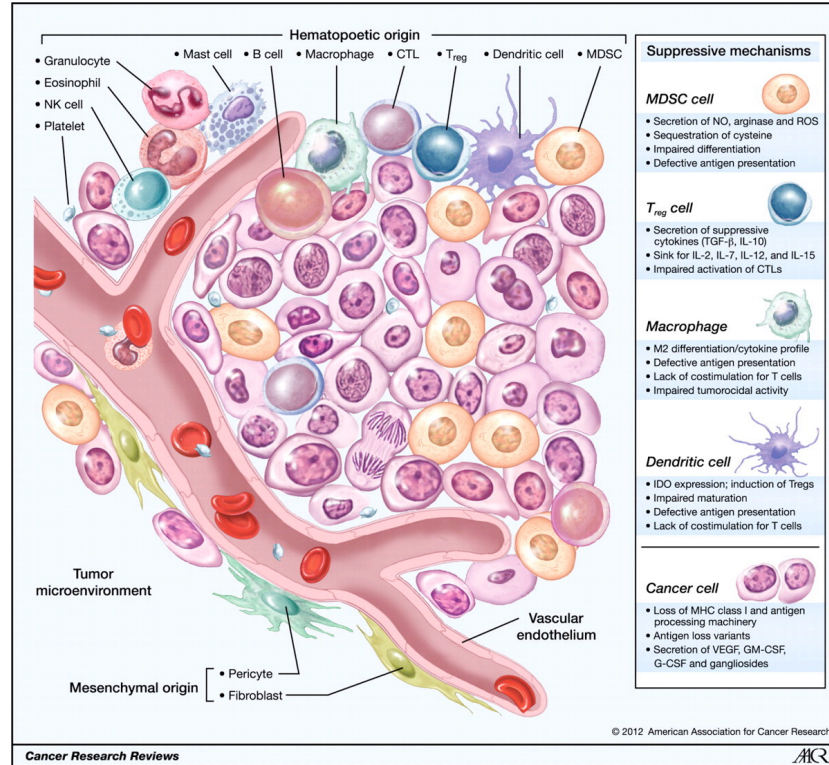


Progressão no câncer de cólon

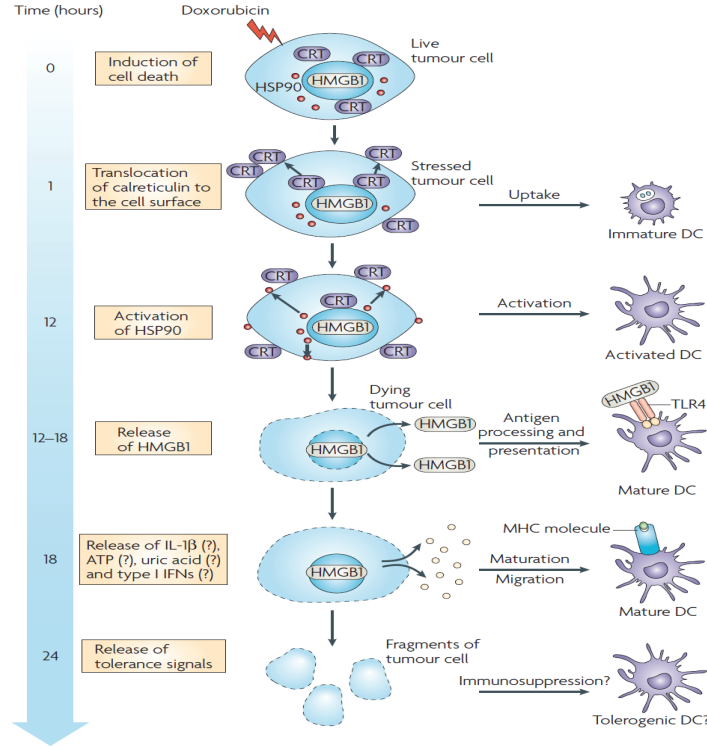


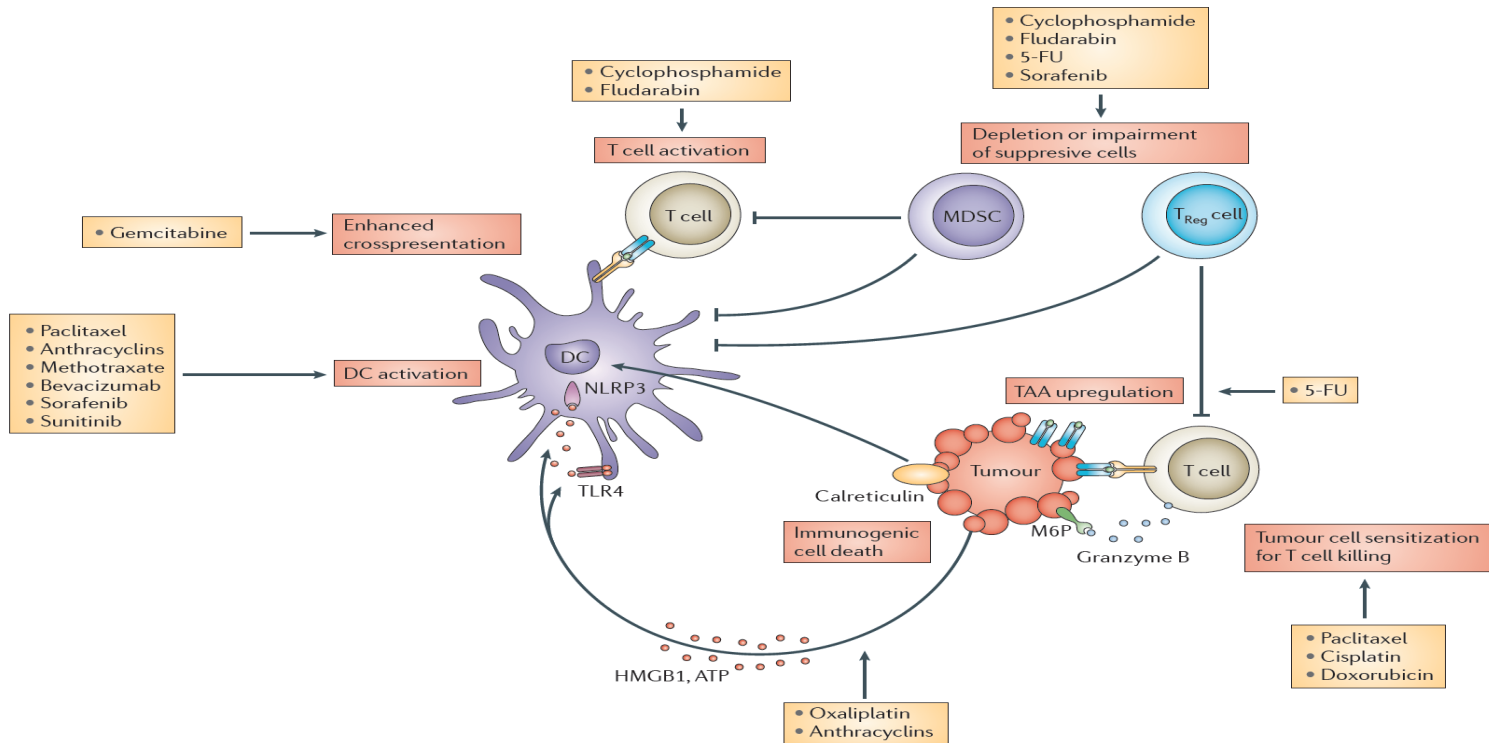
Como interferir nesse equilíbrio?

Microambiente Tumoral

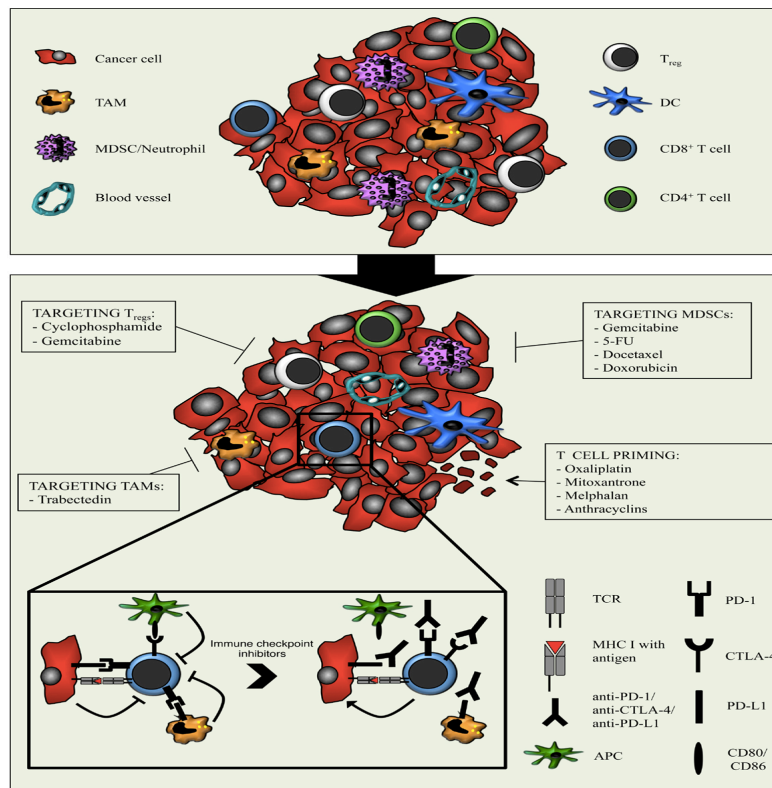


Efeitos imunológicos do tipo de morte celular

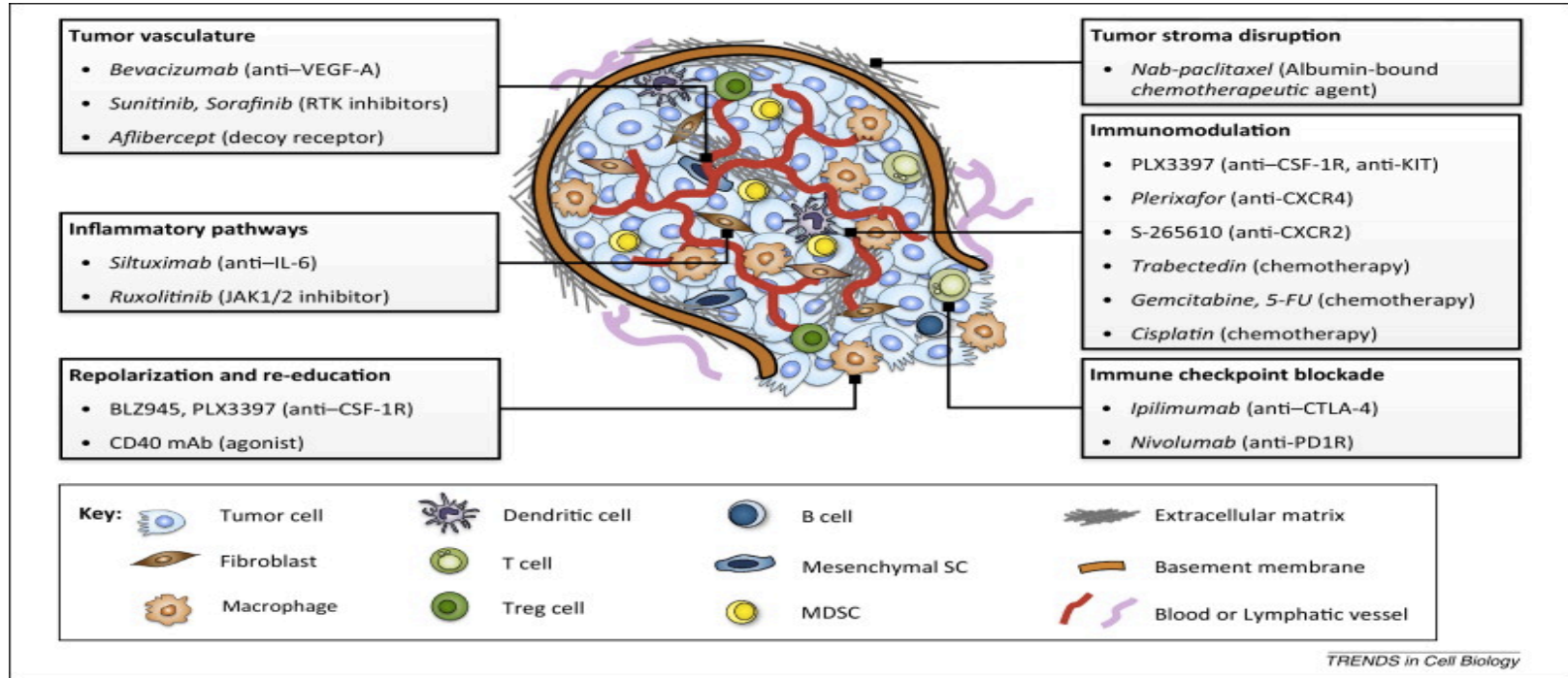




Modulação do microambiente tumoral pela quimioterapia

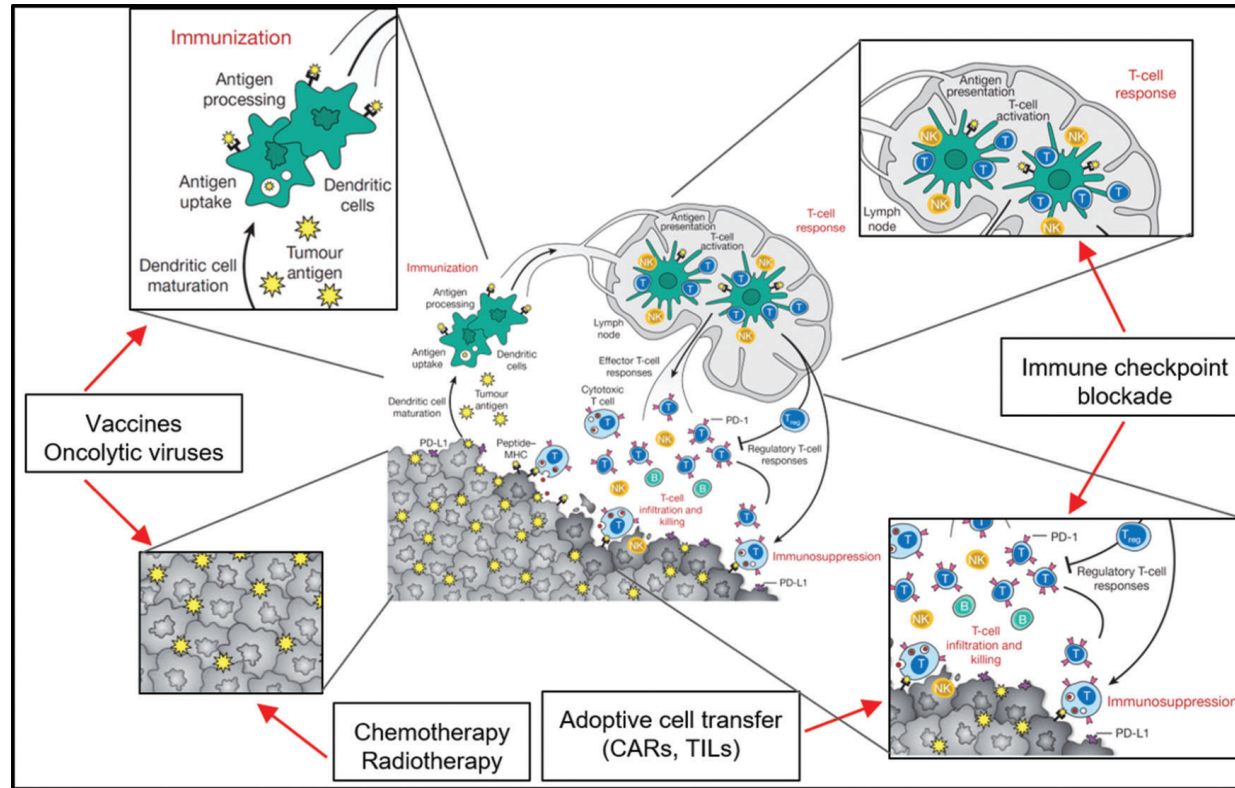


Modulação do microambiente tumoral por moléculas inibidoras

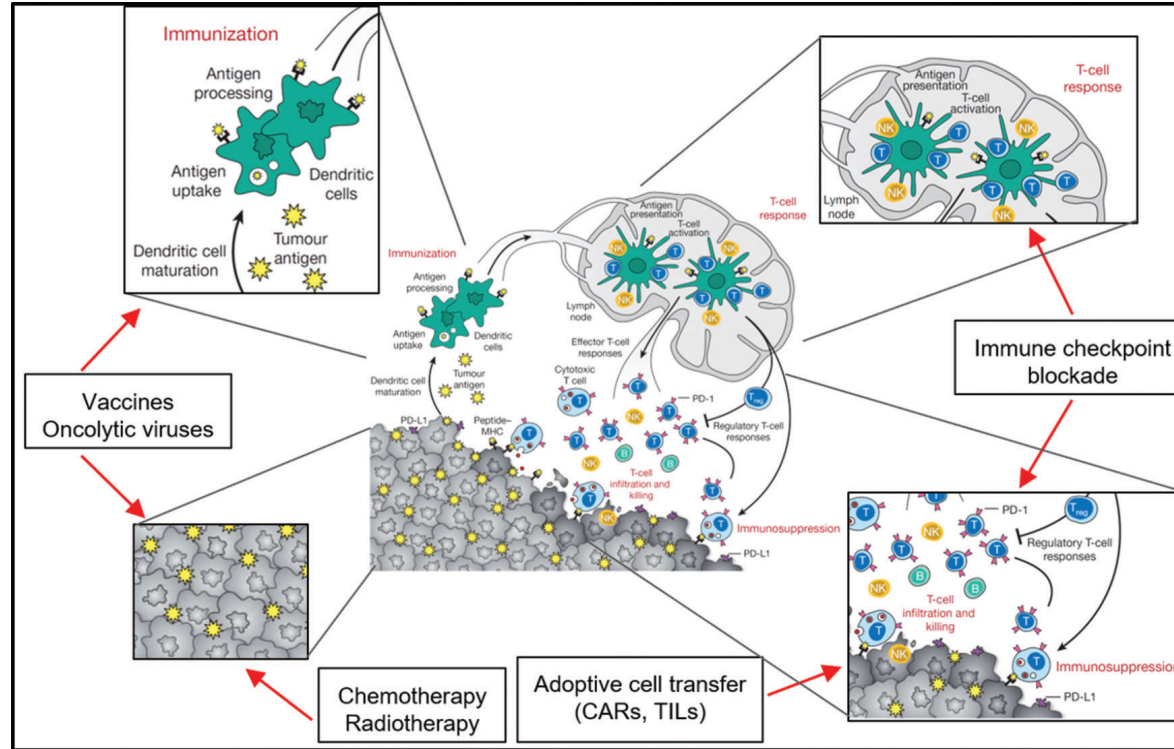


Alvejando farmacologicamente o tumor ou o hospedeiro

HOST			TUMOUR
Host defects Genetic polymorphism <ul style="list-style-type: none">• NKG2D• KIRs and MHC class I molecules• FcγRs• TLR4• IL-1β• IL-10 Ageing	Tumour-induced suppression <ul style="list-style-type: none">• STAT3• IDO• TGFβ, B7-H4, PDL1, OX40• iNOS, arginase• IL-10• HLA-G, ILT4	Treatment-induced immunosuppression <ul style="list-style-type: none">• Steroids• Lymph-node ablation• Dose intensity• Neoadjuvant versus adjuvant treatment	Tumour-intrinsic characteristics <ul style="list-style-type: none">• Molecular pathways of oncogenesis• Molecular pathways dictating calreticulin exposure or tumour immunogenicity



Estes processos podem ser influenciados também pela microbiota



mbonamino@inca.gov.br