



# IX Congresso Internacional de Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL DE URO-ONCOLOGIA

1 a 3 de Março de 2018

SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

Brace yourselves



Immunology is coming...

# Como funcionam o sistema imune e os imunoterápicos

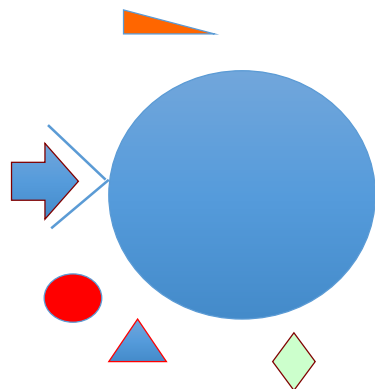
José Alexandre M. Barbuto

Departamento de Imunologia – ICB-USP

Disciplina de Medicina Molecular, Departamento de Clínica Médica –  
FMUSP

[jbarbuto@icb.usp.br](mailto:jbarbuto@icb.usp.br)

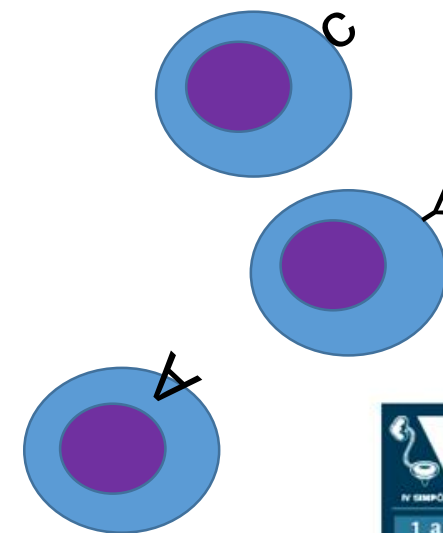
# O Sistema Imune: um “*tradutor universal*”



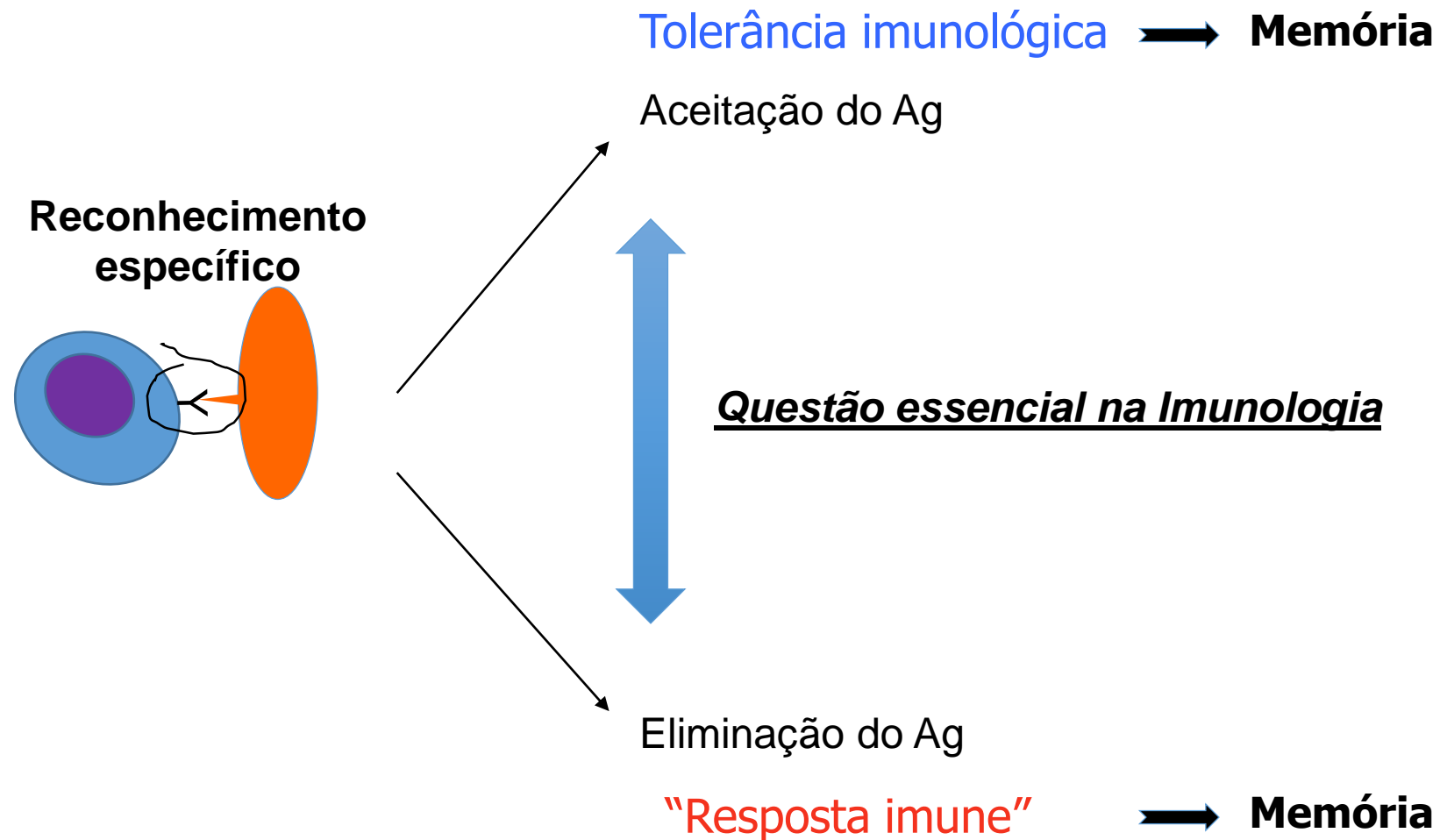
As células só são capazes de responder ao que é “predito” por seus receptores!

Sinais “imprevistos” passariam despercebidos, mas...

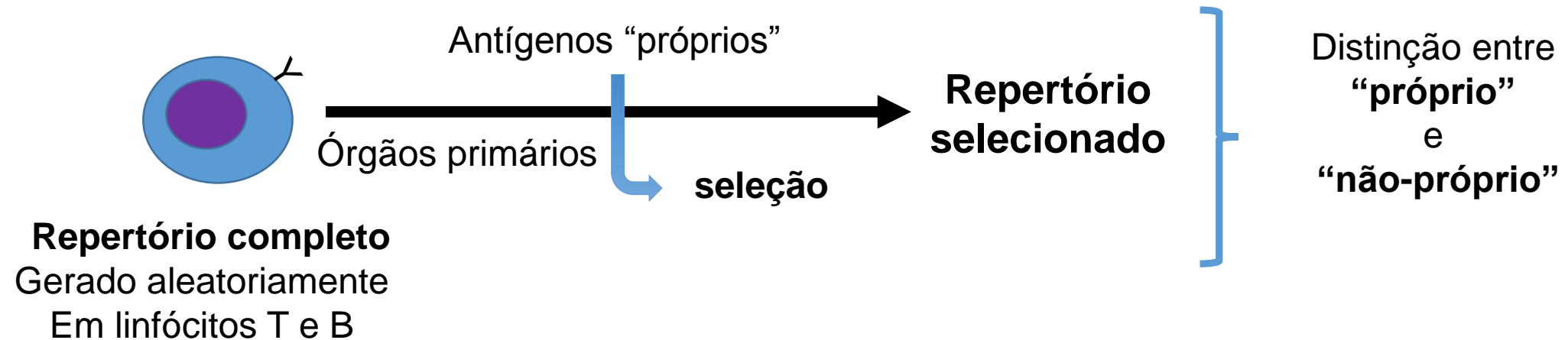
O Sistema Imune gera um repertório “completo” de receptores distribuídos clonalmente nos linfócitos T e B, que reconhecem “tudo” - os antígenos



# Conseqüências do reconhecimento de um antígeno



# Decisão entre tolerância e “resposta”



*MAS:*

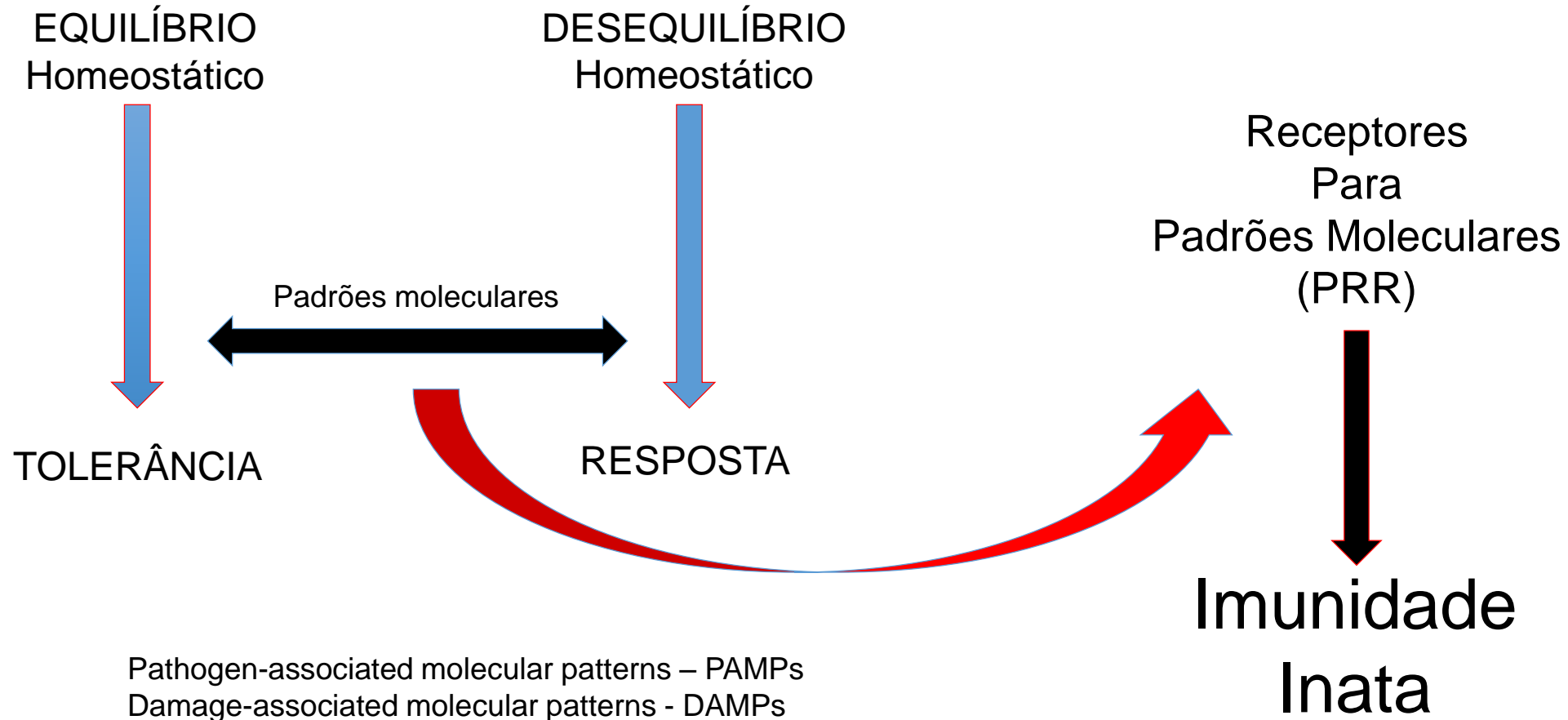
*E a microbiota normal?*

*E os antígenos alimentares?*

*E as doenças auto-imunes?*

➤ não é apenas uma questão de repertório!

# Decisão entre tolerância e resposta: É também uma questão de (micro)ambiente!



# Reconhecimento específico na imunidade inata

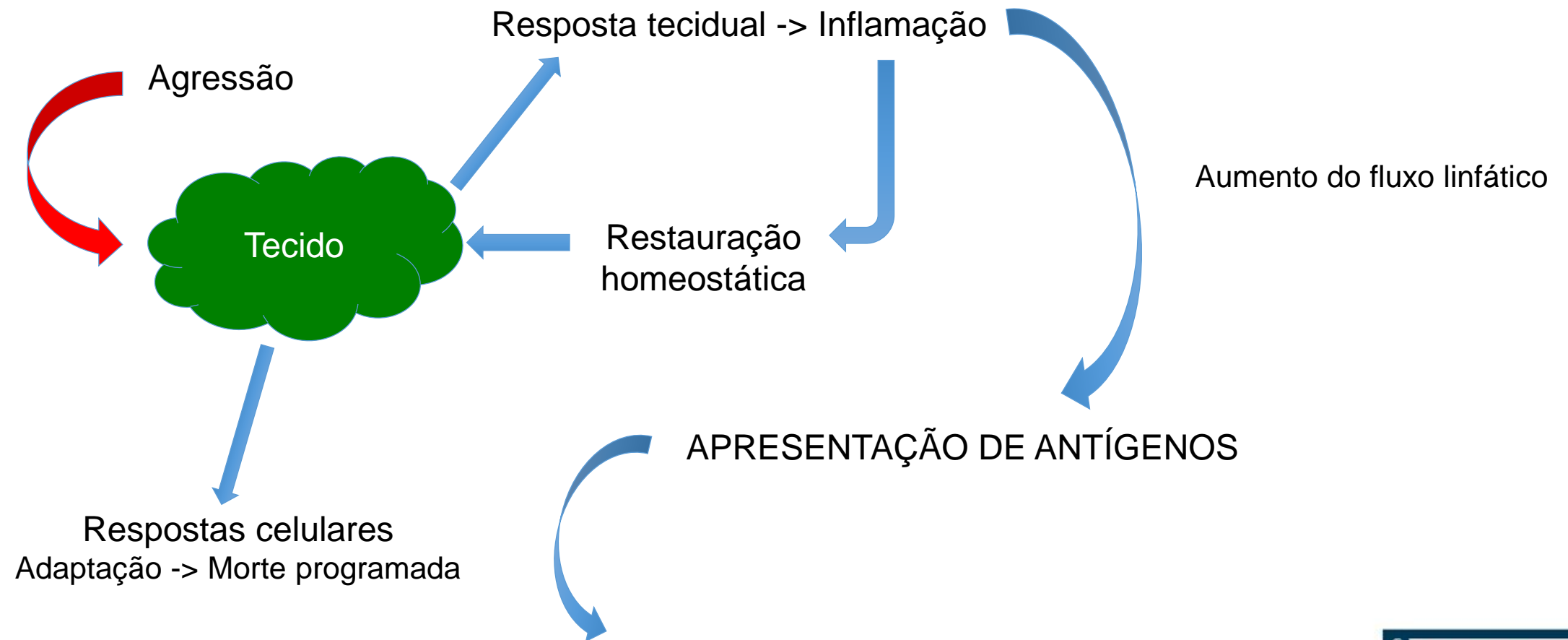
## *Pattern recognition receptors - (PRR)*

Família	Localização	Exemplos
<i>C-type lectin receptors (CTLR)</i>	Membranas	Dectina-1, DEC-205
<i>Scavenger receptors</i>	Membranas	CD36, CD68, LOX-1
<i>Toll-like receptors (TLR)</i>	Membranas	TLR-3, TLR-4, TLR-9
<i>NOD-like receptors (NLR)</i>	Membranas e Citoplasma	NOD1, NOD2, NLRP3
<i>RIG-like receptors (RLR)</i>	Citoplasma	RIG-I, MDA5, LGP2
<i>AIM2-like receptors (ALR)</i>	Núcleo	AIM2, IFI16

Distribuídos em vários tipos celulares, especialmente nas células da imunidade inata:  
Granulócitos, Células Mononucleares Fagocíticas, Linfócitos da Imunidade Inata

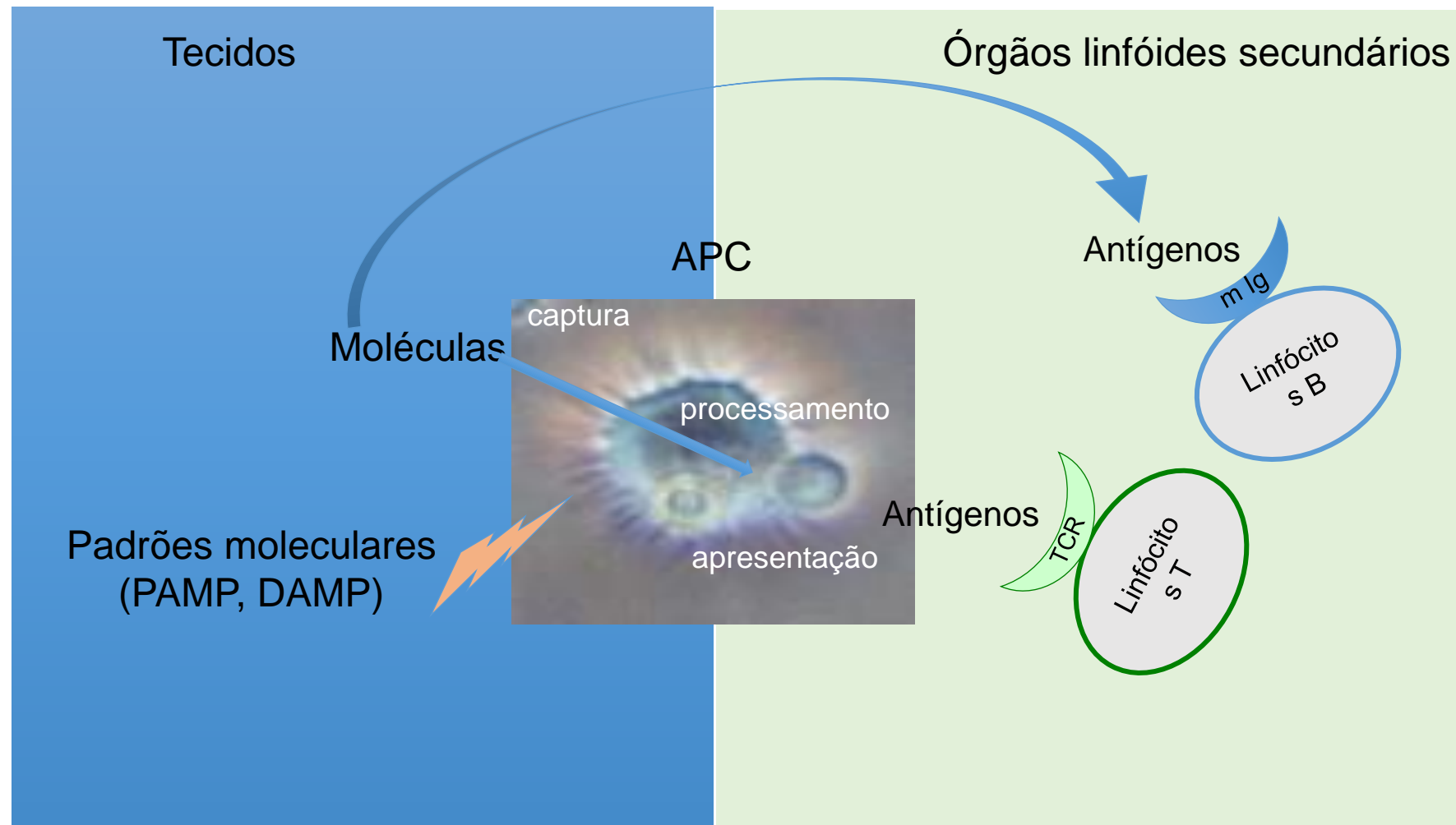


Os PRR desencadeiam vários fenômenos, mas, essencialmente: **Inflamação**

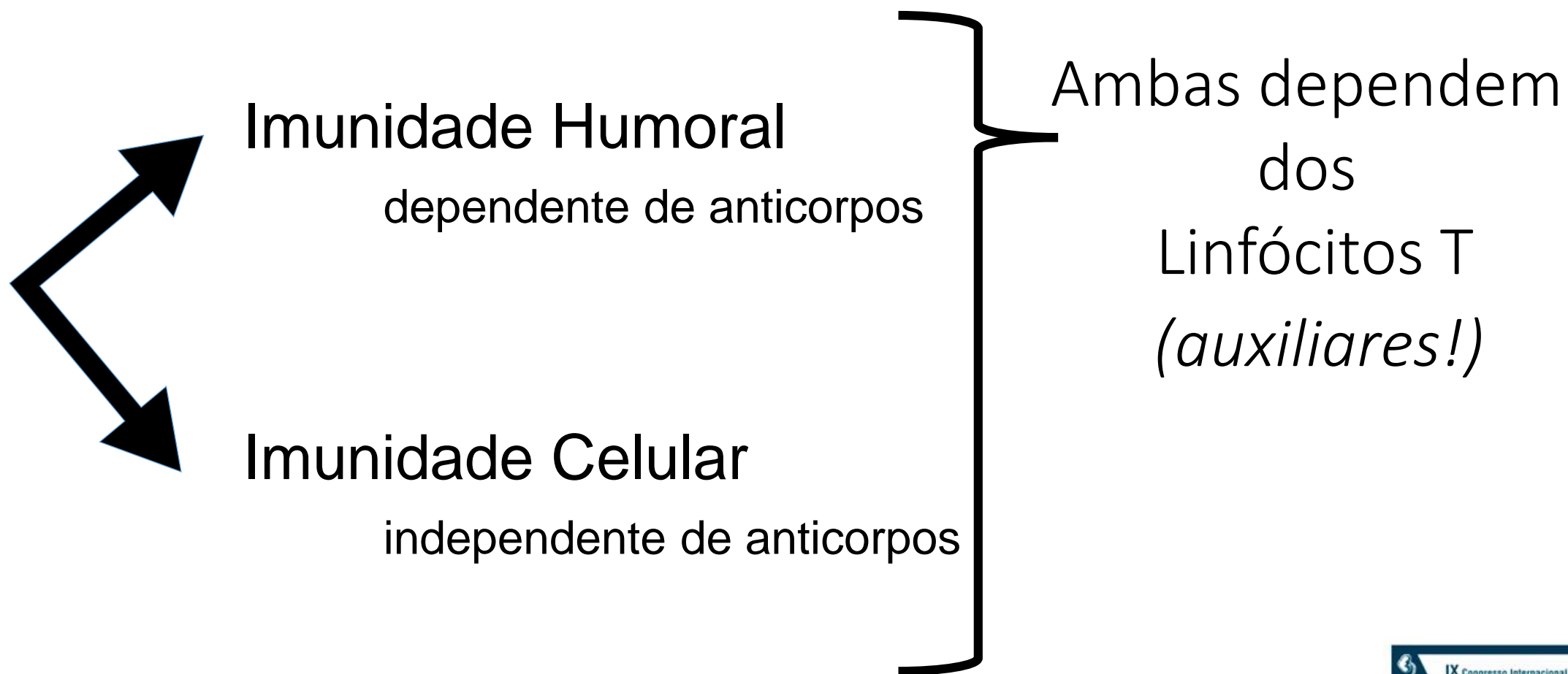


Da imunidade inata à imunidade adquirida

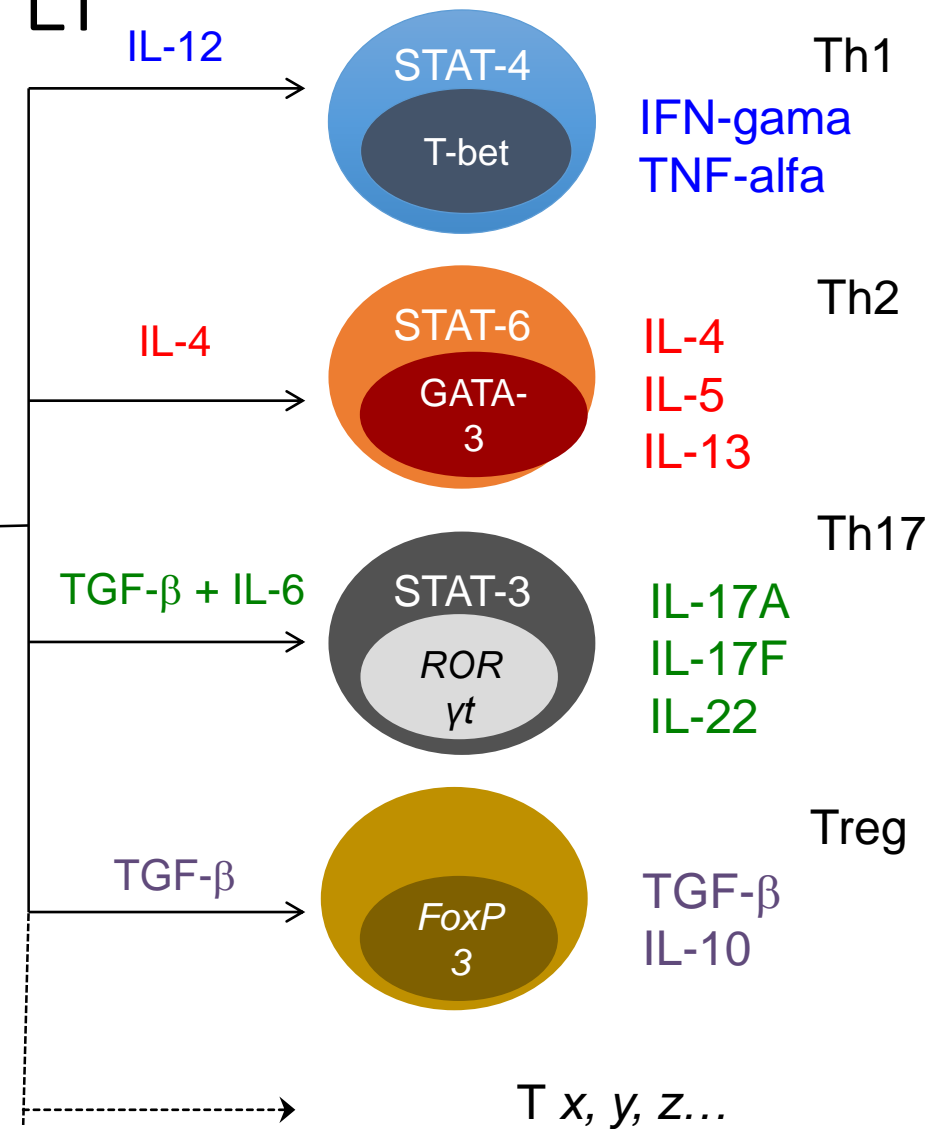
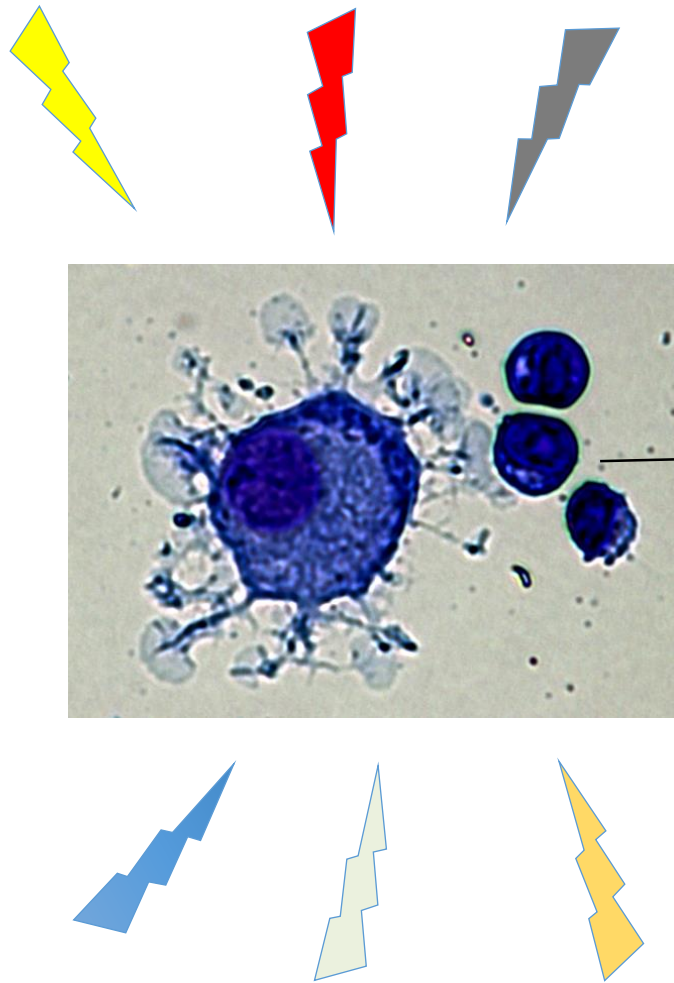
# Células apresentadoras de antígenos (APC): CÉLULAS DENDRÍTICAS, Macrófagos e Linfócitos B



# Manifestações da imunidade adquirida



# Padrões de ativação dos LT



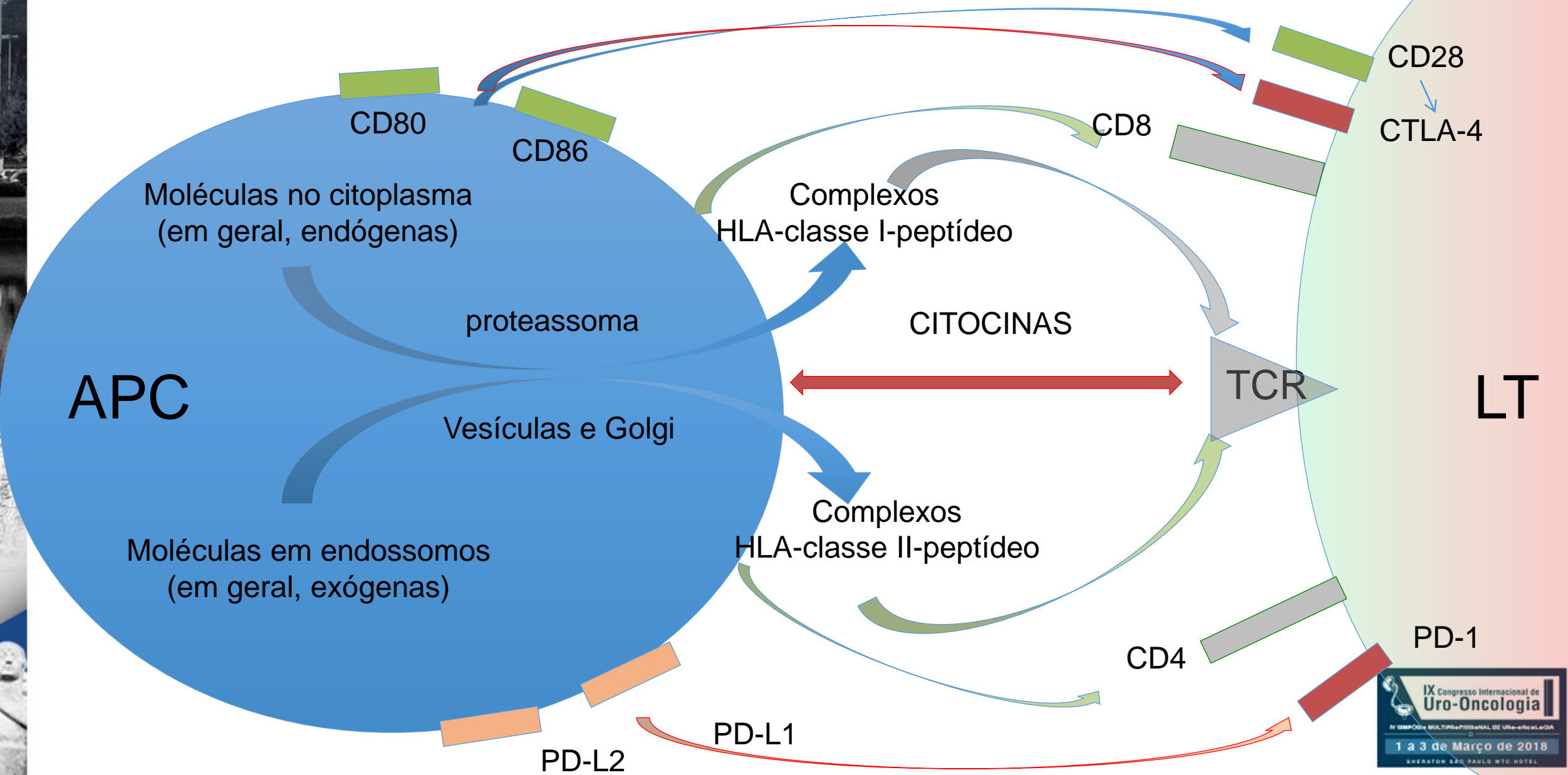
# Efetuação da imunidade adquirida

- Modificação do infiltrado celular nos tecidos
  - Citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e diferenciação
- Modificação da fagocitose
  - Opsonização por Anticorpos (**diferenças de isotipos!**)
  - Ativação dos fagócitos
- Direcionamento da Citotoxicidade Celular
  - ADCC (NK, macrófagos) (**diferenças de isotipos!**)
  - CTL (LT CD8+)
- Modificação na hematopoiese
  - Citocinas e fatores de crescimento

# O Controle da Resposta Imune

- Eficiência:
  - Eliminação do antígeno: sem estímulo não há resposta;
  - “Progressão” da resposta -> controle
    - Rhogam: IgG x IgM
- Controle “cruzado” entre os vários padrões de resposta de LT
  - Papel das citocinas
    - Th1 x Th2
- Controle “intrínseco” nas células imunes
  - Os *CHECKPOINTS* da resposta imune

# Controle intrínseco: “checkpoints” da resposta imune



# Os “checkpoints” na fisiologia do sistema imune

**Loss of CTLA-4 Leads to Massive Lymphoproliferation and Fatal Multiorgan Tissue Destruction**, Revealing a Critical Negative Regulatory Role of CTLA-4. Tivol, E. A. et al. 1995. *Immunity* 3(5):541–47.

## Bloqueio da expansão clonal

**Development of Lupus-Like Autoimmune Diseases by Disruption of the PD-1 Gene** Encoding an ITIM Motif-Carrying Immunoreceptor. Nishimura, H., M. Nose, H. Hiai, N. Minato, and T. Honjo. 1999 *Immunity* 11(2):141–51.

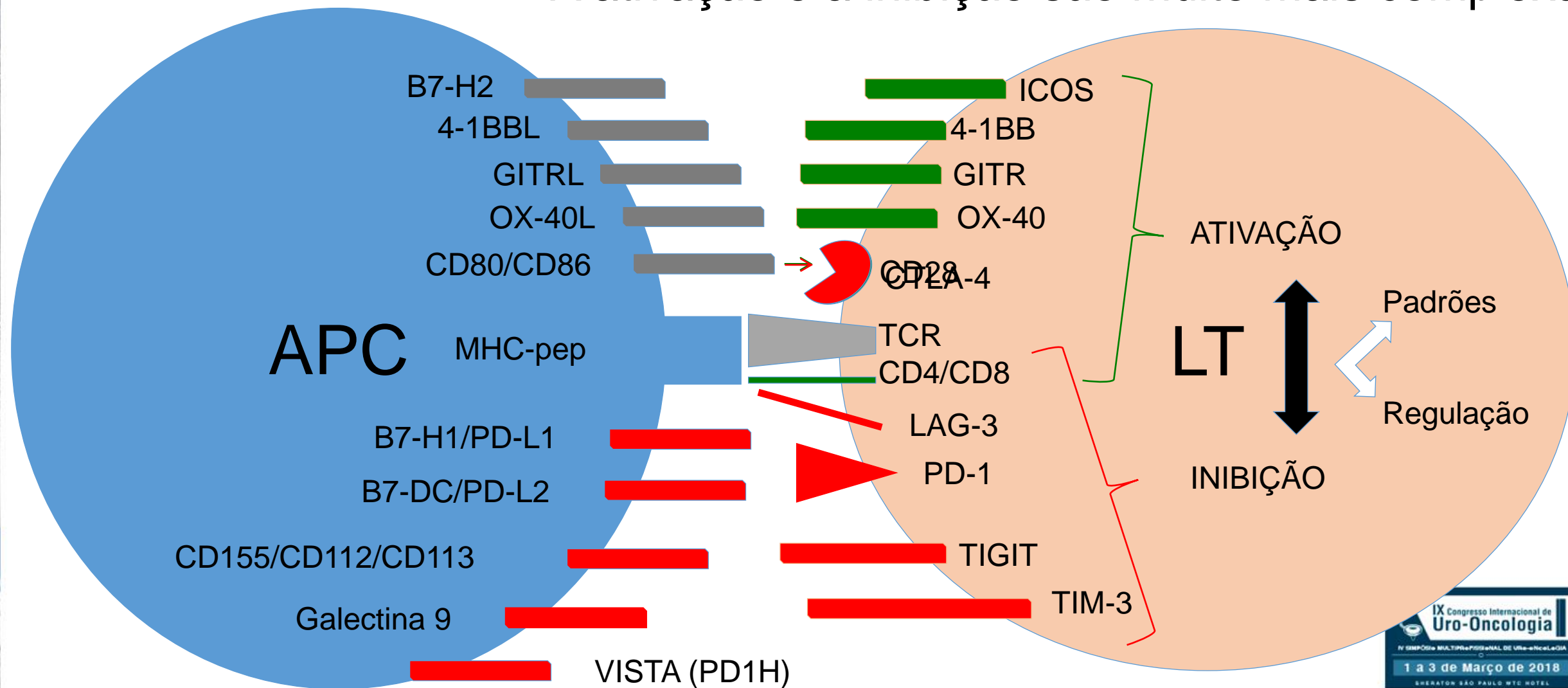
**Autoimmune Dilated Cardiomyopathy in PD-1 Receptor-Deficient Mice**. Nishimura, H. et al. 2001. *Science (New York, N. Y.)* 291(5502):319–22.

## Bloqueio da efetuação da resposta



Mas a resposta imune não é: “sim” ou “não”

A ativação e a inibição são muito mais complexas!



# Em resumo:

- Imunidade Inata -> Manutenção da homeostasia
  - Reconhecimento específico de **padrões moleculares**
  - **Desencadeamento e modulação** da imunidade adquirida
  - Fornecimento de **efetores “inespecíficos”** para a imunidade “específica”
- Imunidade adquirida -> Especificidade e Memória
  - Reconhecimento específico de **antígenos**
  - Diferentes “**padrões de resposta**”
  - Células **efetoras específicas**
- O controle da imunidade -> Limitação de dano tecidual “colateral”
  - Pela eficiência (eliminação do estímulo);
  - Por Interações entre elementos de diferentes padrões de resposta
  - “Checkpoints” imunológicos

# Da fisiologia do sistema imune à imunoterapia

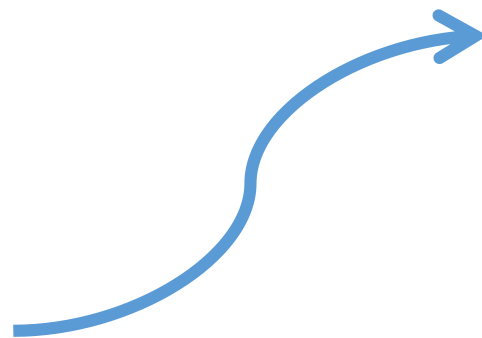
## Surgical Section.

July 13, 1909.

Mr. J. WARRINGTON HAWARD, President of the Section, in the Chair.

The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins  
(the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and  
the Bacillus prodigiosus).

By WILLIAM B. COLEY, M.D. (New York.)<sup>1</sup>

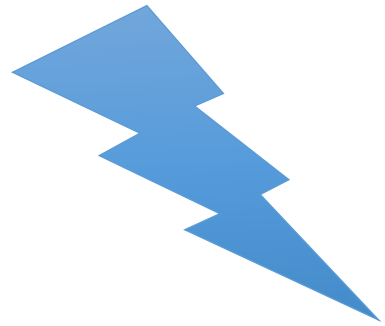


# As diferentes abordagens “tradicionais”

- Immunoterapia inespecífica – a “precursora”
  - Estratégia que procura ativar o sistema imune sem selecionar alvos específicos
    - Toxina de Coley, BCG, citocinas (IL-2, IFNs, TNF-alfa)
- Immunoterapia específica
  - Estratégia, ativa ou passiva, dirigida contra **alvos moleculares definidos**
    - Anticorpos monoclonais, Vacinas

Inovação tecnológica na busca de alvos para a imunoterapia específica

Busca “individualizada” – molécula a molécula



Busca ampla – mapeamentos “ômicos”  
(genoma, transcriptoma, proteoma, etc)



***Identificação rápida de alvos desconhecidos***

# Como “atacar” os diferentes alvos?

- Anticorpos monoclonais
  - Citotoxicidade mediada por complemento
  - Citotoxicidade mediada por ADCC
  - Acoplamento com moléculas efetoras
  - **Ativação/inibição de receptores**
- Linfócitos T
  - LT reconhecem antígenos intracelulares (os alterados nas células neoplásicas)
  - LT tem só reconhecem os antígenos no contexto “certo” (na superfície das células-alvo)
    - ❖ **LT são mais afetados pelo microambiente tumoral**
    - **“Chimeric Antigen Receptor” T cells (CAR T)**

# Critérios tradicionais para seleção dos alvos

- Distribuição/abundância nas células neoplásicas
  - Amplitude do efeito
- Papel biológico nas células neoplásicas
  - Seleção de variantes tumorais
- Localização subcelular do alvo
  - Susceptibilidade a mecanismos efetores
- Presença em células não-neoplásicas
  - Toxicidade

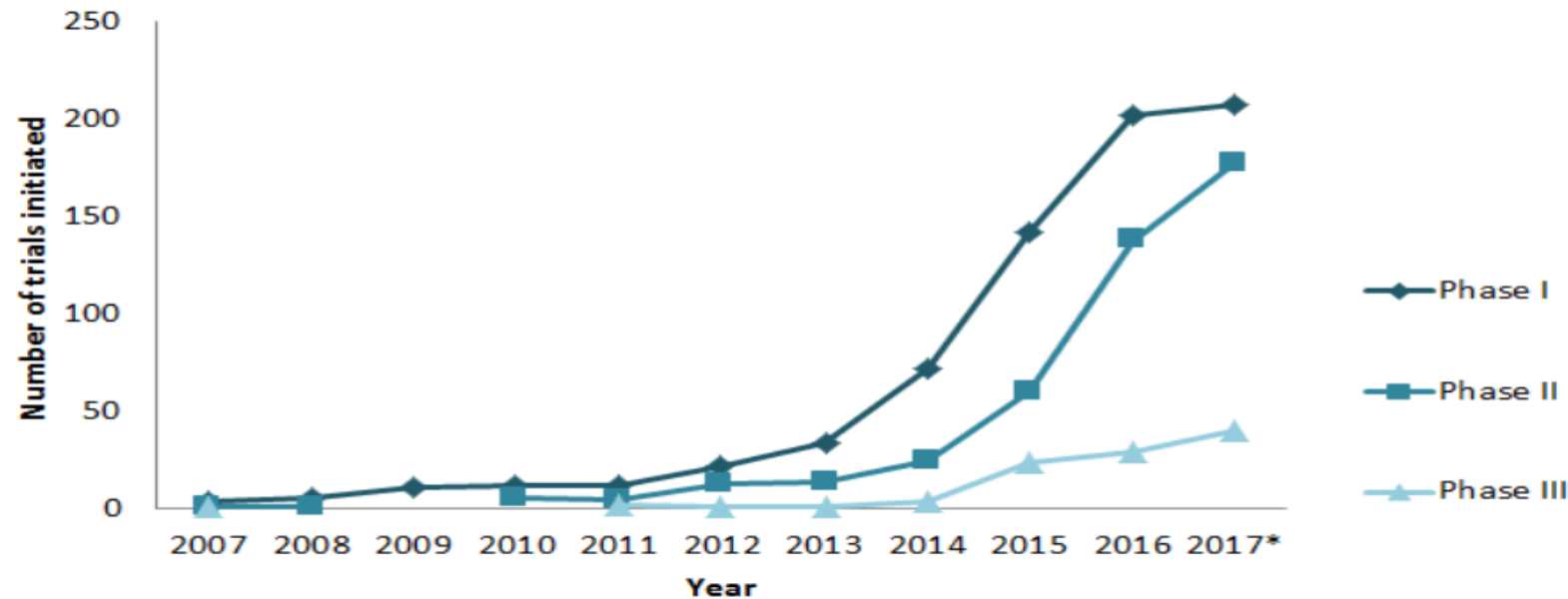
**O Alvo é a célula tumoral**

# Mudança conceitual na seleção de alvos para a imunoterapia específica



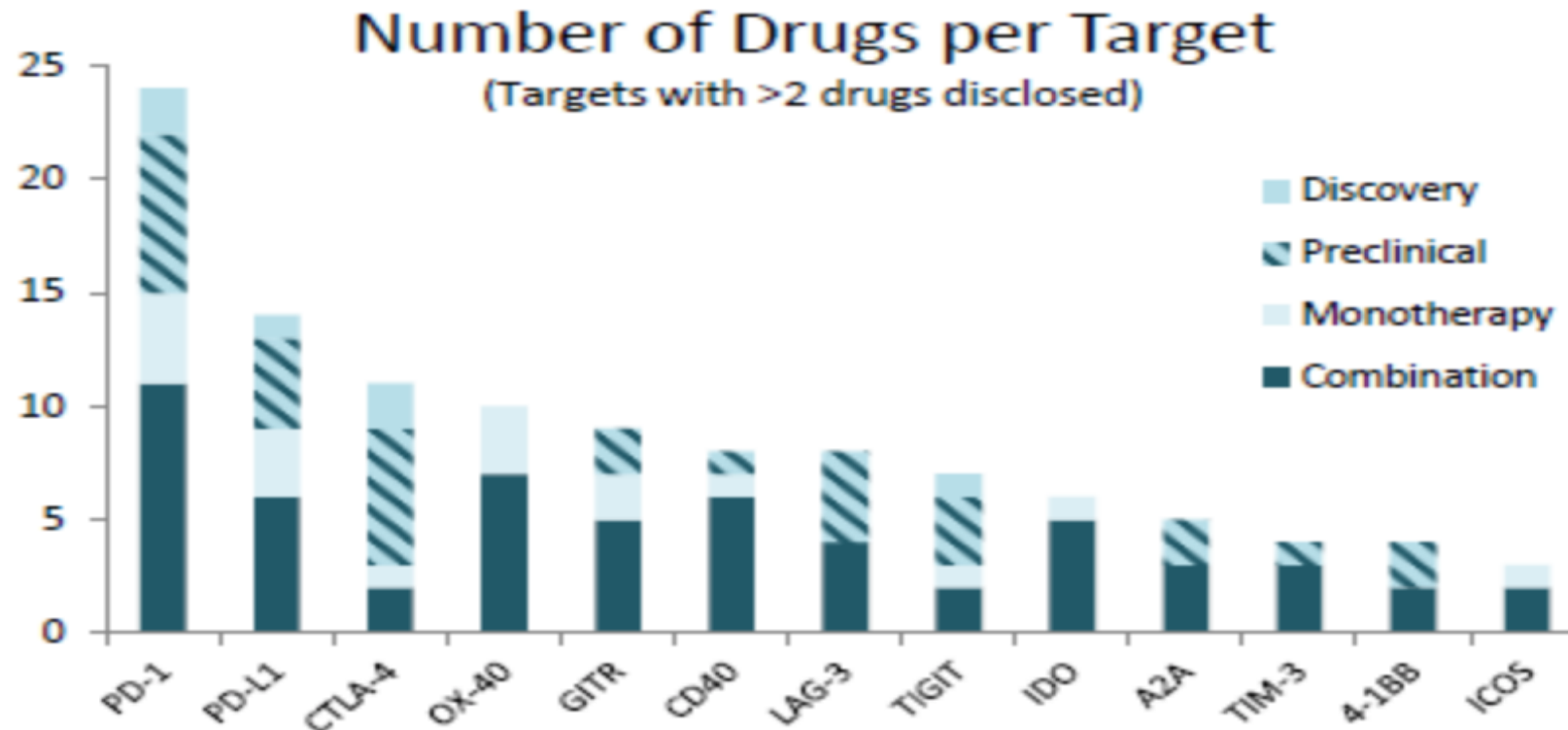


# Imunoterapia do câncer tendo como alvos moléculas reguladoras do sistema



The number of new combination trials for immune checkpoint modulators continues to rise  
*Source: Beacon IO Combination Digest August 2017*

# Imunoterapia do câncer tendo como alvos moléculas reguladoras do sistema



Source: Beacon IO Combination Diaest Julv 2017