



IX Congresso Internacional de Uro-Oncologia

IV SIMPÓSIO MULTIPROFISSIONAL DE URO-ONCOLOGIA

1 a 3 de Março de 2018

SHERATON SÃO PAULO WTC HOTEL

Mecanismos de resistência tumoral ao sistema imune

José Alexandre M. Barbuto

Departamento de Imunologia – ICB-USP

Disciplina de Medicina Molecular, Departamento de Clínica Médica –
FMUSP

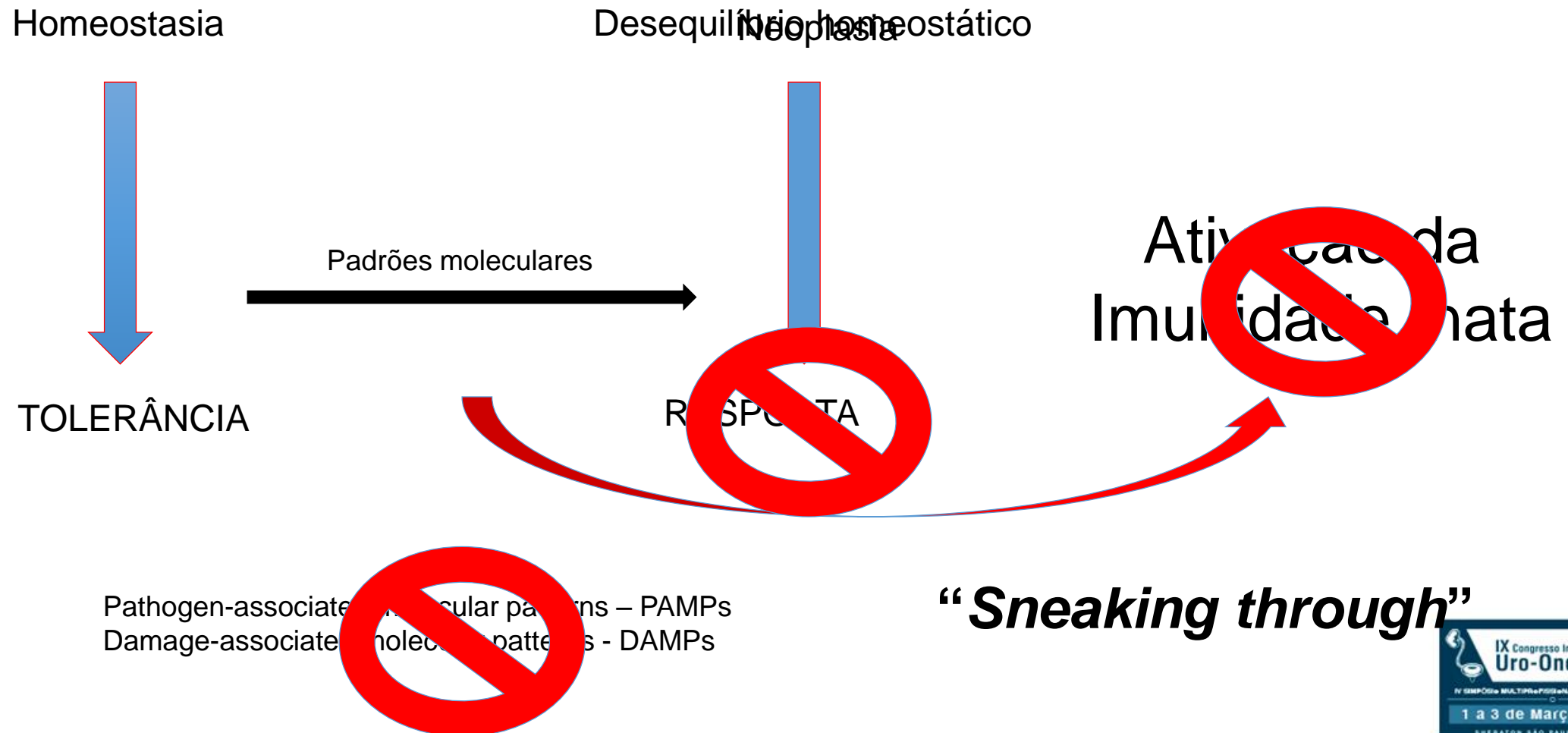
jbarbuto@icb.usp.br

Como se explica o desenvolvimento de tumores em indivíduos imunocompetentes, sendo o sistema imune tão evidentemente eficiente como mecanismo de “defesa”?

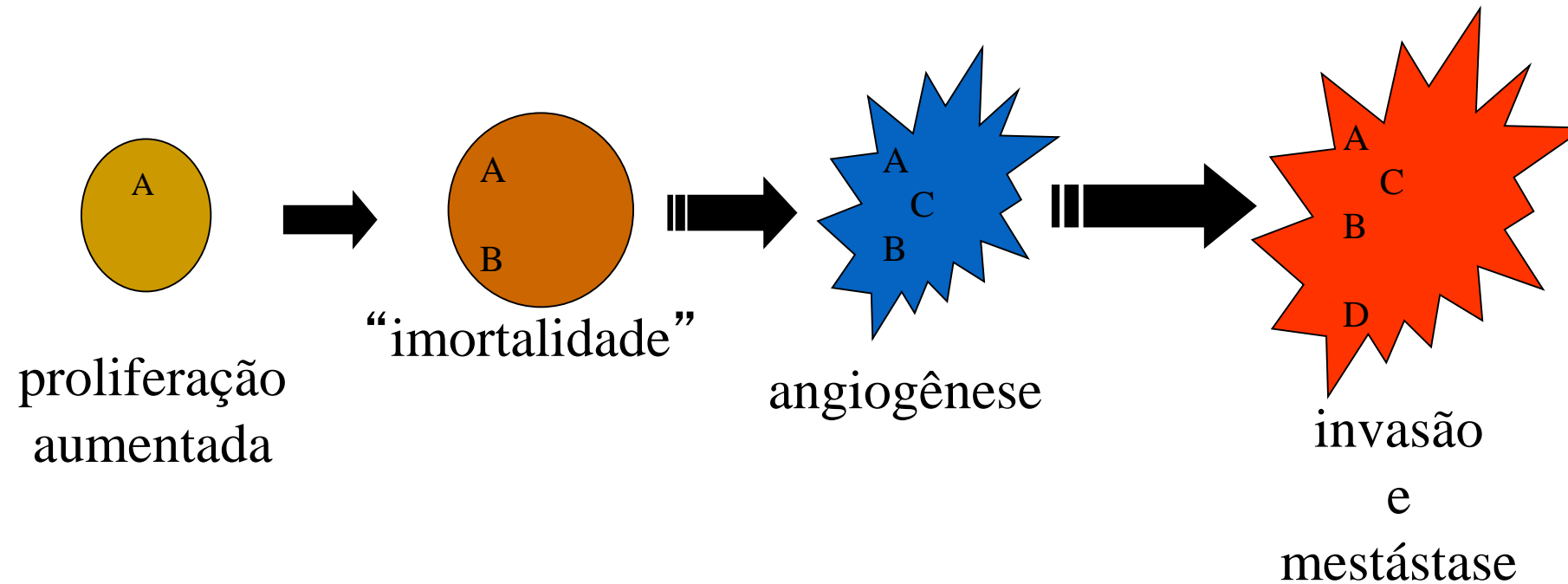
Porque o “default” do sistema imune é o desenvolvimento de tolerância!!



A indução da resposta depende de uma quebra da homeostasia



À medida que a neoplasia evolui e passa a perturbar a homeostasia, ela também é selecionada para “sobreviver”

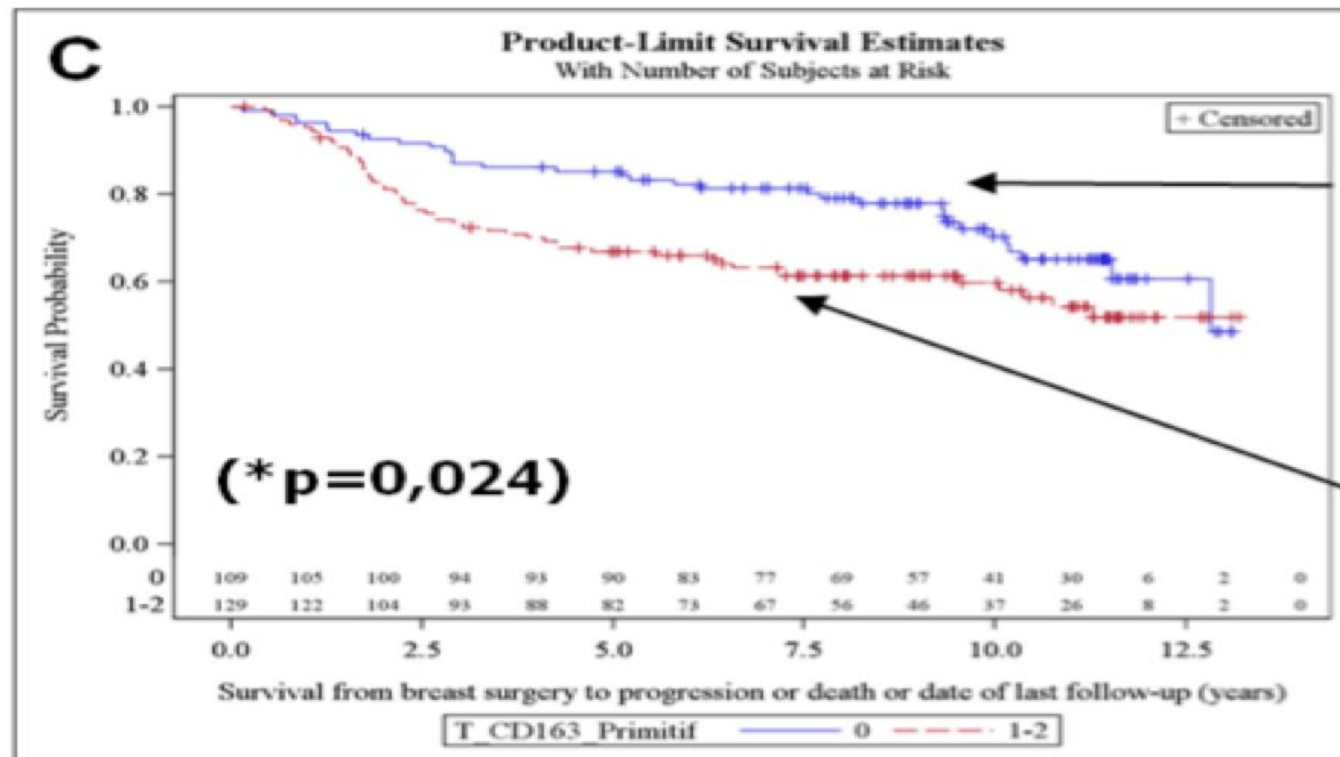


Mecanismos de escape ao sistema imune

Mecanismos de escape

- Intrínsecos à célula tumoral
 - Resistência ao reconhecimento e à ação imune
 - Modulação da função de células imunes
- Dependentes do microambiente
 - Estroma tumoral – células e matriz extracelular
 - Infiltrado leucocitário
 - Alterações circulatórias e metabólicas

Os mecanismos de escape tumoral influenciam a história natural do câncer!!



low CD163+ TAMs

high CD163+ TAMs

Ramos RN, 2015

Mecanismos de escape intrínsecos da célula tumoral

- Células neoplásicas são, muitas vezes, reconhecidas e recobertas por Ac e complemento
 - Aumento da expressão de inativadores de complemento
 - CD35 (CR1); CD46 (MCP); CD55 (DAF); CD59
- O reconhecimento de uma célula pelo sistema adaptativo depende da expressão de HLA de classe I
 - Perda da expressão - mais comumente de Beta-2-microglobulina

Vírus oncolíticos!

Células NK

Mecanismos de escape intrínsecos da célula tumoral

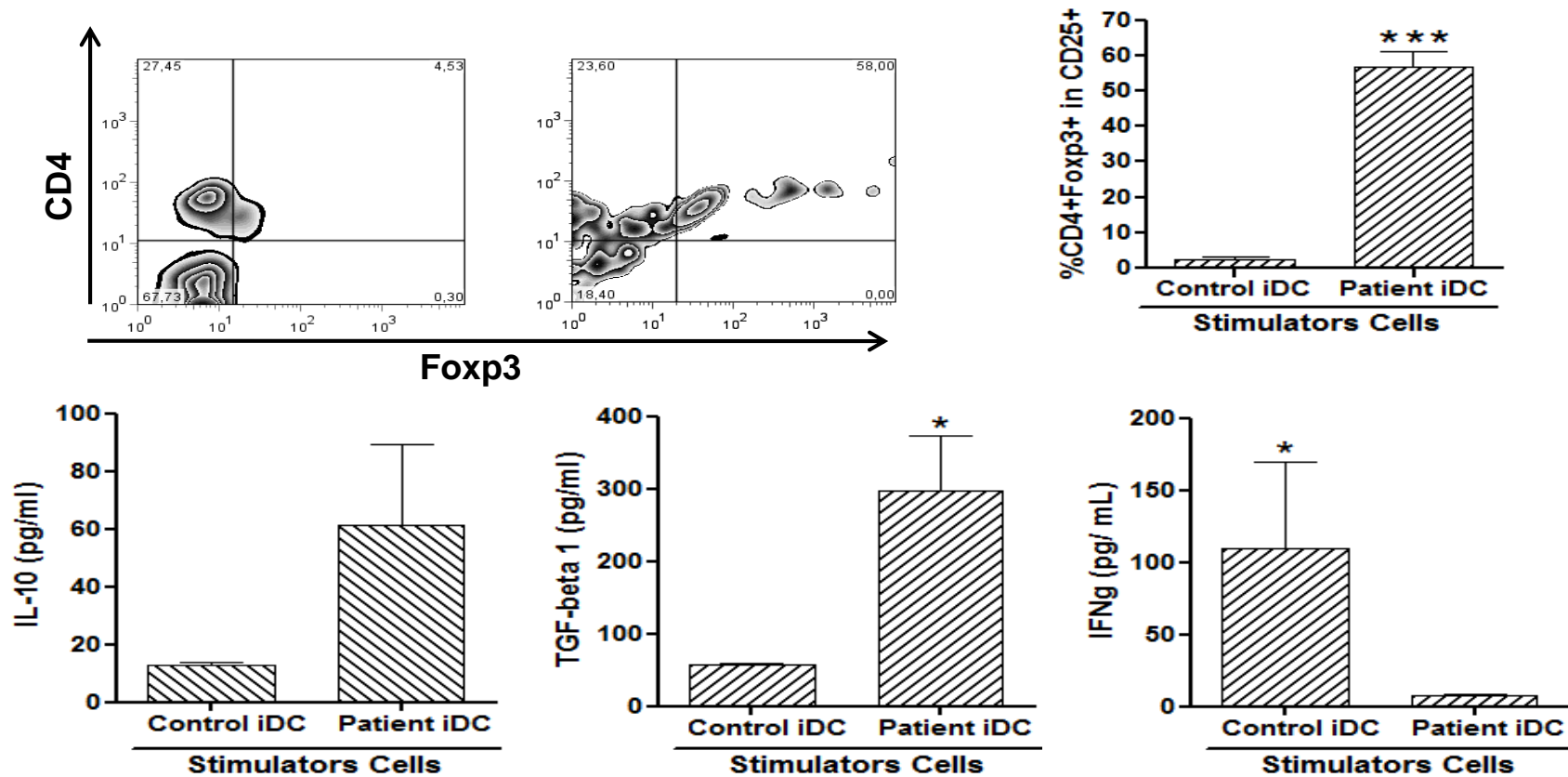
- Aumento da resistência à morte celular programada (apoptose)
 - ✓ “efeito colateral” => resistência à QT
- Efeito de Warburg – Glicólise aumentada
 - ✓ PET-Scan
 - Acidificação do meio -> inibe NK e CTLs
 - Modifica infiltrado imune
 - Depende de HIF

Inibição farmacológica do HIF?



Modulação da resposta imune Pelo tumor ou pelo microambiente

Falha na apresentação de antígenos - Inibição funcional das DC

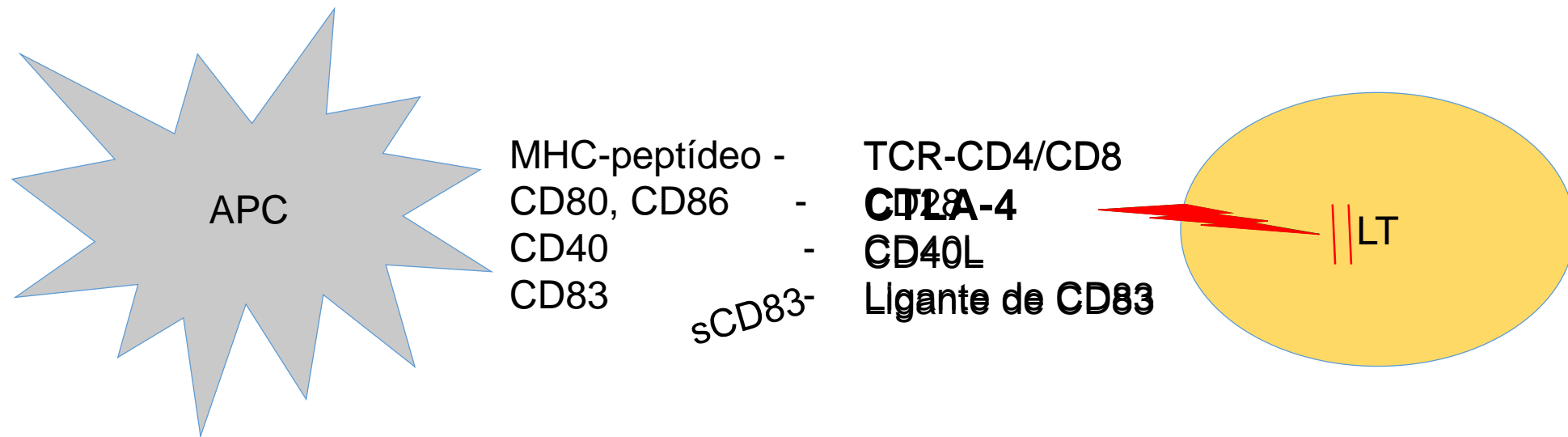


Ramos, R. N. et al. 2012. "Monocyte-Derived Dendritic Cells From Breast Cancer Patients Are Biased to Induce CD4+CD25+Fopx3+ Regulatory T Cells.." *Journal of leukocyte biology* 92(3):673-82.

Modulação da resposta imune Pelo tumor ou pelo microambiente

Nos órgãos linfóides

Bloqueio da expansão clonal de LT naíve

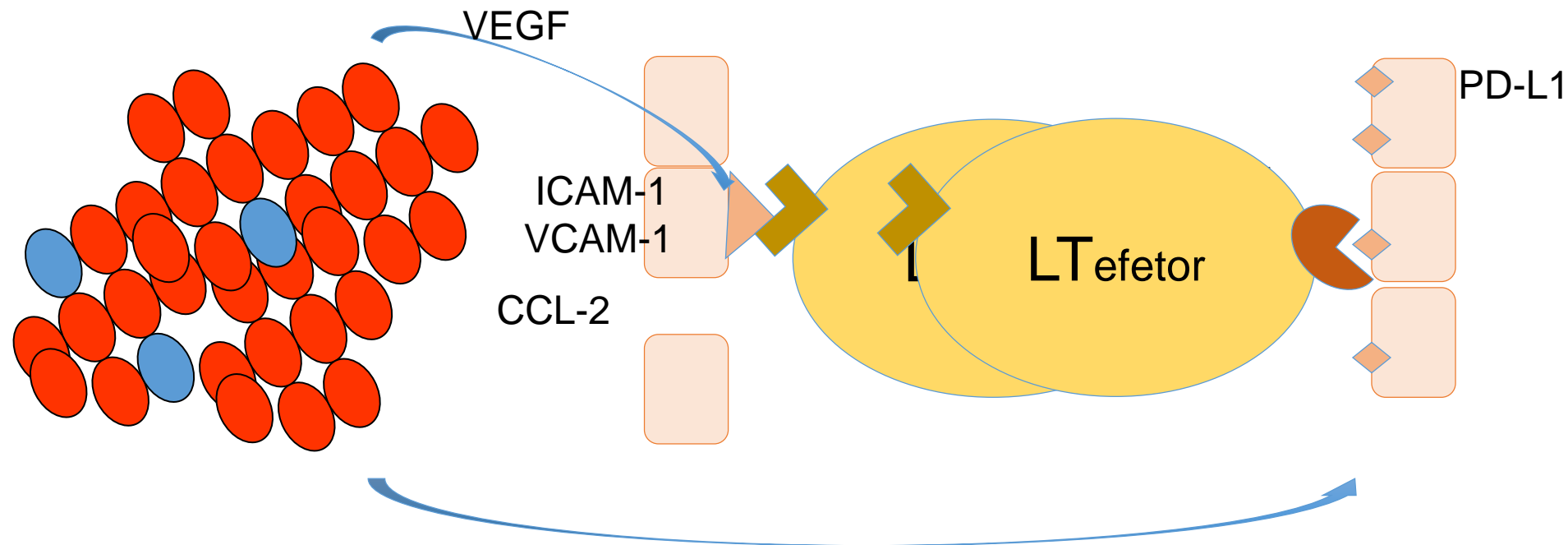


Baleeiro, R. B. and J. A. M. Barbuto. 2008. "Local Secretion/Shedding of Tumor-Derived CD83 Molecules as a Novel Tumor Escape Mechanism." *Molecular immunology* 45(12):3502-4.

Modulação da resposta imune

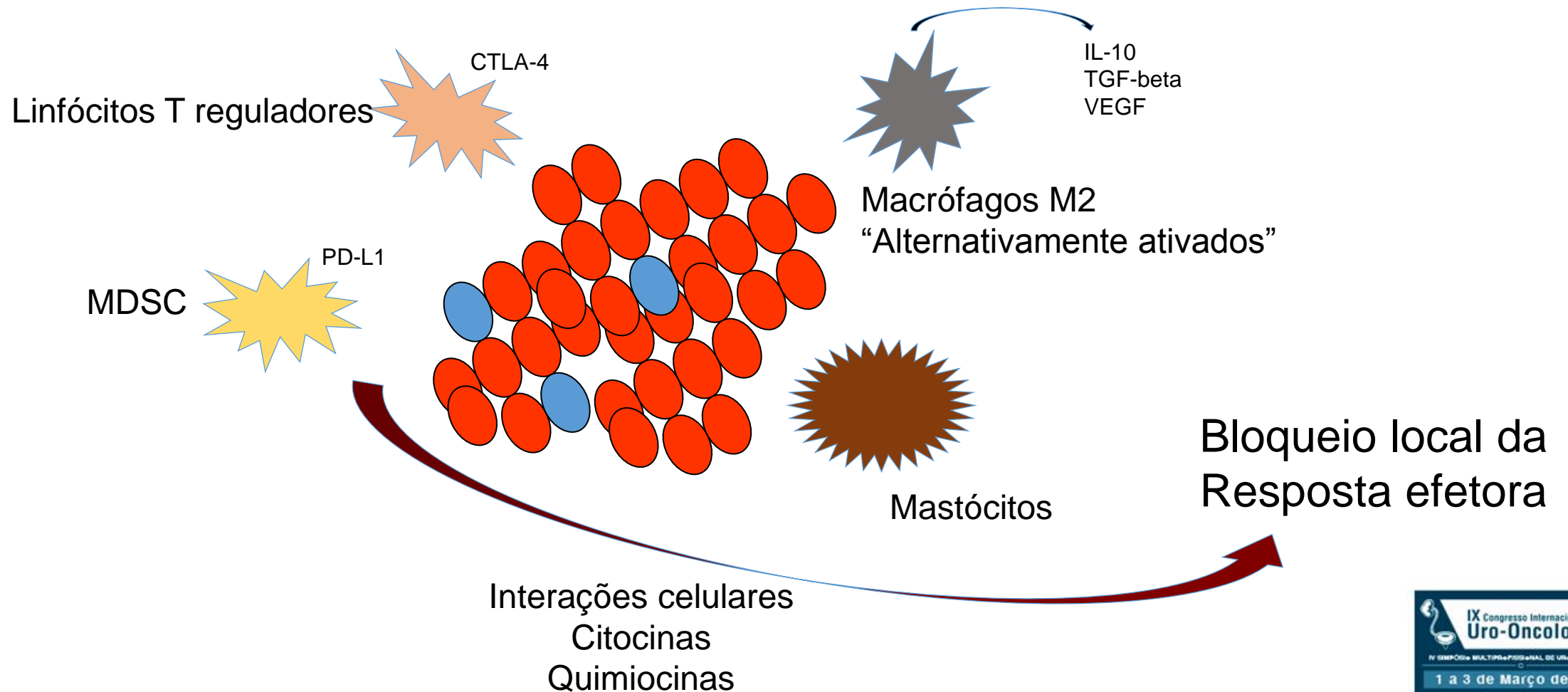
Pelo tumor ou pelo microambiente

Perturbação da recirculação linfocitária para o tumor



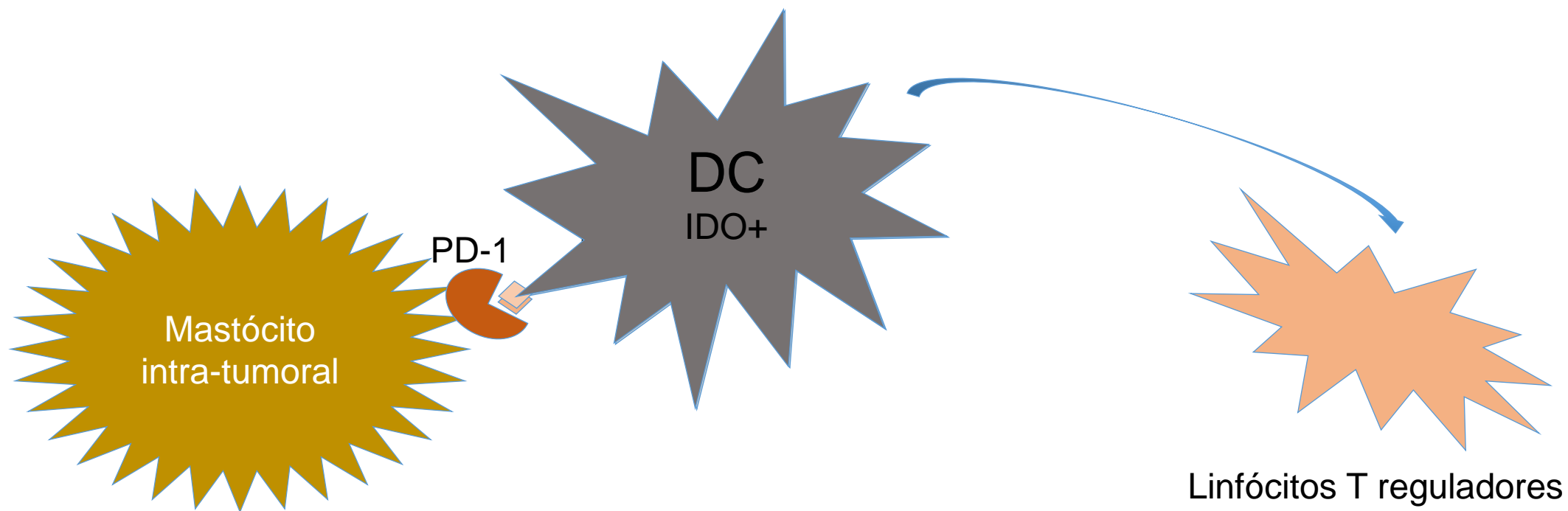
Modulação da resposta imune Pelo tumor ou pelo microambiente

Provocando infiltrado de células supressoras no tumor



Exemplo de ação das células supressoras

Os mastócitos e a IDO



A IDO (indoleamina-2-3-dioxigenase):

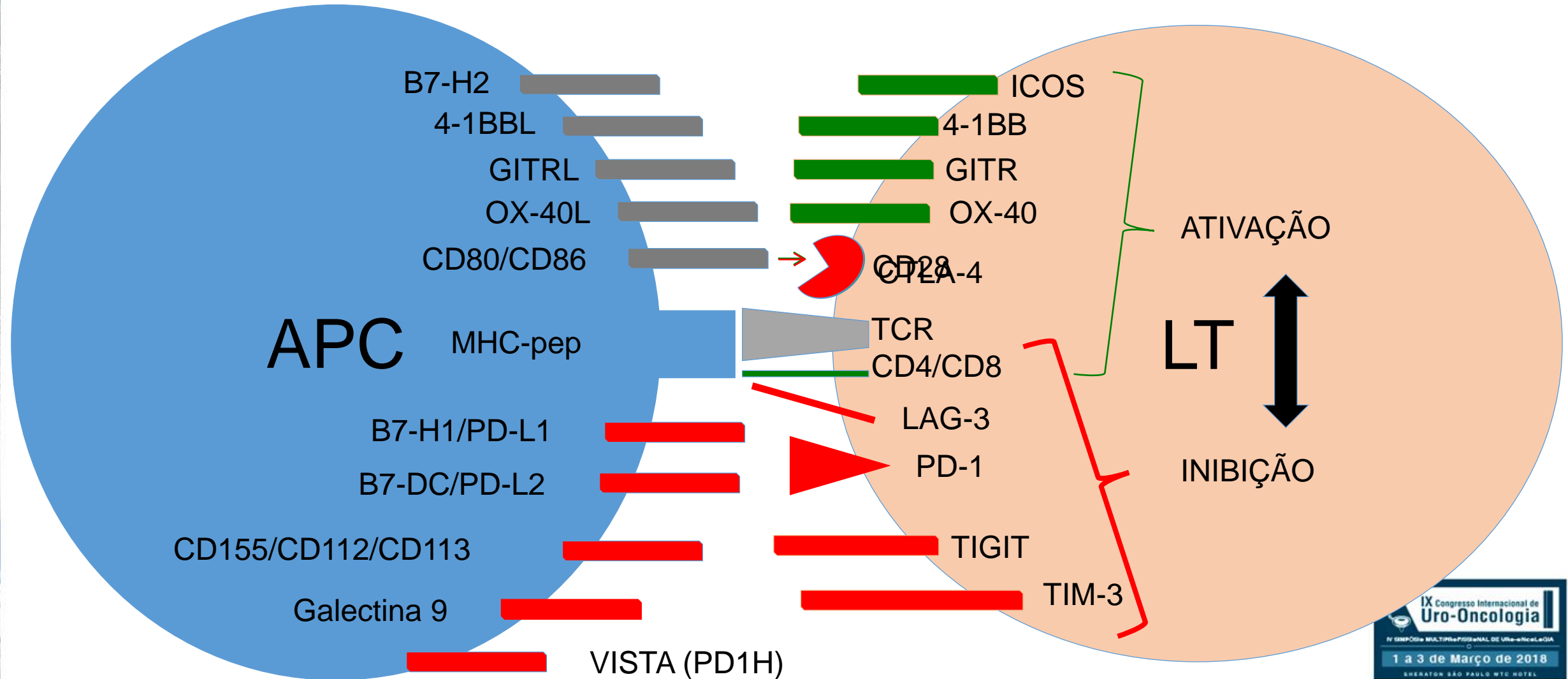
Degrada triptofano – diminui a proliferação de LT

Sinaliza negativamente no interior da célula dendrítica e induz a ativação preferencial de Tregs

Rodrigues, C. P. et al. 2016. "Tolerogenic IDO(+) Dendritic Cells Are Induced by PD-1-Expressing Mast Cells." *Frontiers in immunology* 7:9.

Modulação da resposta imune

Explorando os mecanismos de regulação da Resposta



OS VÁRIOS NÍVEIS DO ESCAPE TUMORAL

- Vacinas
- Agonistas de TLR
- Citocinas

INÍCIO DA RESPOSTA

O tumor bloqueia a apresentação de Ag

- Inativação funcional das DC
- Pobreza antigênica

EXPANSÃO CLONAL

O tumor explora a fisiologia da resposta

- Alta atividade de co-inibidores
 - CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIM,3, VISTA
- Baixa atividade de co-estimuladores
 - ICOS, GITR, OX-40, C27, CD137
- Desequilíbrio de citocinas

- Anticorpos monoclonais
- Citocinas

OS VÁRIOS NÍVEIS DO ESCAPE TUMORAL

- Anti-VEGF
- Citocinas
- Quimiocinas?

RECIRCULAÇÃO LINFOCITÁRIA

O tumor se “esconde”

- Alterações vasculares
- Expressão “distópica” de moléculas de adesão
- Quimiocinas e seus receptores
- Seleção de células reguladoras

RESISTÊNCIA ÀS VIAS EFETORAS

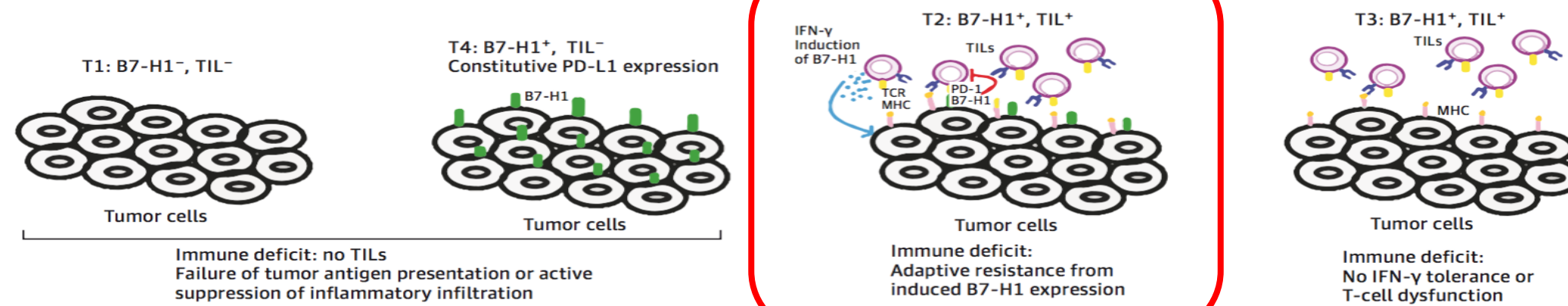
Controle intrínseco da resposta

- CHECKPOINTS - de novo!
- Células supressoras
 - MDSC, TAM, Treg
- Moléculas supressoras
 - TGF-beta, IL-10, IDO

- Anticorpos monoclonais
- Bloqueio de enzimas
- Depleção de células reguladoras
- CAR-T; NK;

Mas somente “desregular” o sistema pode não ser suficiente...

Figure. Tumor Immunity in MicroEnvironment (TIME) Classification



B7-H1 indicates B7 homolog 1; IFN, interferon; MHC indicates major histocompatibility complex; PD-1, programmed cell death 1; T1-T4, tumor subtypes; TIL, tumor-infiltrating lymphocyte.

Zhang, Y. and L. Chen. 2016. “Classification of Advanced Human Cancers Based on Tumor Immunity in the MicroEnvironment (TIME) for Cancer Immunotherapy.” *JAMA oncology*.

Identificando fatores preditivos de resposta/mecanismos de escape

Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma

Diana Miao,, Toni K. Choueiri, Eliezer M. Van Allen

*...We found that clinical benefit was associated with loss-of-function mutations in the **PBRM1** gene ($p=0.012$), which encodes a subunit of a SWI/SNF chromatin remodeling complex (the **PBAF** subtype)...*

A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing

Deng Pan...Shirley Liu, Kai W. Wucherpfennig

*... Loss of **PBAF** function increased tumor cell sensitivity to interferon- γ , resulting in enhanced secretion of chemokines that recruit effector T cells. Treatment-resistant tumors became responsive to immunotherapy when *Pbrm1* was inactivated...*

PUBLISHED ONLINE 04 JAN 2018 – **Science**

Em resumo

Neoplasias escapam ao sistema imune:

- Evitando/retardando o reconhecimento imune
- Bloqueando a expansão clonal tumor-específica
- Desviando a resposta imune local e sistêmica
- **Explorando os mecanismos de controle**

Oportunidades para a
Imunoterapia

MAS

- Os tumores são heterogêneos e nem todos os mecanismos estão presentes num determinado tumor
- Em cada neoplasia, cada mecanismo tem um “peso” e ainda não se pode prever este peso em casos específicos



DESAFIOS PARA A PESQUISA



To treat cancer we need a

TEAM

Tumor Environment Active Modulation