

O corpo ensina a

Nos últimos 10 anos, os imunologistas realizaram avanços impressionantes no conhecimento sobre a geração de respostas imunes para a defesa do organismo. Um dos resultados mais promissores levou à retomada dos estudos de imunoterapia para controlar e impedir o crescimento de tumores. Atualmente, no mundo inteiro, inclusive no Brasil, cientistas buscam desenvolver uma terapia celular de baixa toxicidade para pacientes de câncer, utilizando o potencial existente no próprio corpo para combater o estabelecimento e a expansão de tumores.

Cristina Bonorino

Faculdade de Biociências e Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Muitas pessoas não sabem que seu corpo consegue combater o câncer.

O corpo humano tem suas defesas, que formam o chamado sistema imunológico. Esse sistema, constituído por diversas células e moléculas que trabalham monitorando constantemente todo o organismo, é ativado por sinais (ou seja, informações) como a morte ou a infecção de células e a lesão ou a alteração de tecidos. A consequência é a geração de respostas imunes, cujos objetivos principais são eliminar os agentes causadores dessas alterações e reparar as áreas danificadas.

O câncer é o resultado de modificações genéticas produzidas em células, seja por vírus ou por agentes externos, como radiação ou substâncias químicas. As células tumorais são diferentes, no aspecto e no comportamento, das mesmas células antes da transformação. Uma característica essencial das células tumorais é a capacidade aumentada de divisão celular, muito superior à apresentada por células normais. Isso resulta na expansão desenfreada da população de células transformadas, que em última análise acabam ocupando o espaço onde antes havia tecido saudável, levando à deterioração progressiva de órgãos e finalmente à morte (figura 1).

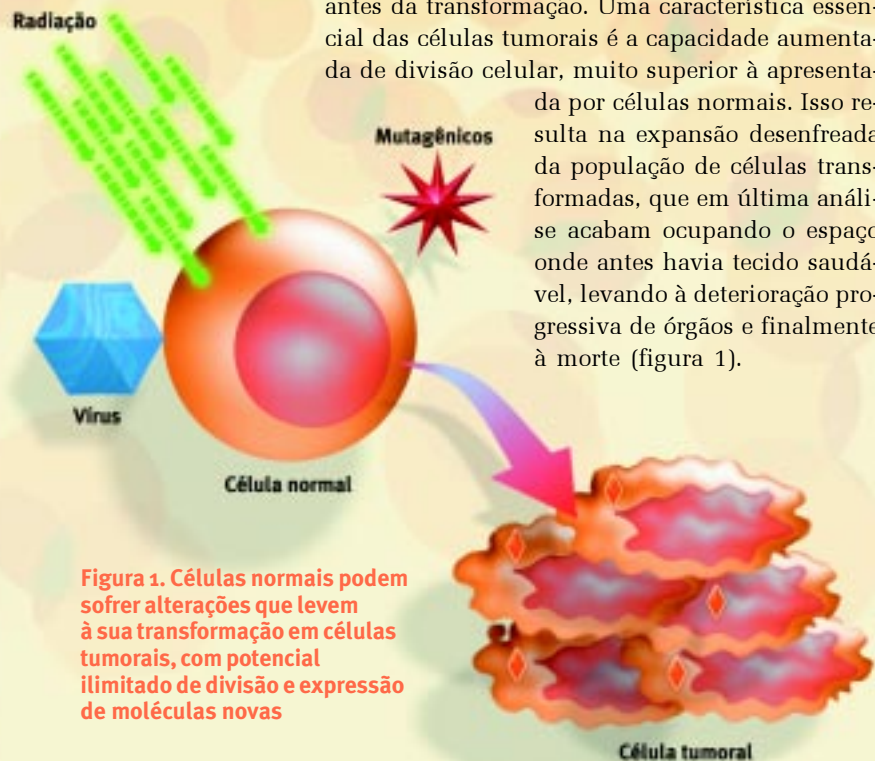


Figura 1. Células normais podem sofrer alterações que levam à sua transformação em células tumorais, com potencial ilimitado de divisão e expressão de moléculas novas

combater o câncer

Mas, afinal, o corpo pode ou não se defender do câncer? Na verdade, ele faz isso constantemente. Alterações genéticas com potencial para gerar tumores ocorrem diariamente em nossas células, em função da exposição quase constante à radiação ultravioleta, a agentes tumorigênicos (na comida, em cosméticos, em substâncias poluentes etc.) e a infecções por vírus, ou mesmo em decorrência de predisposição genética. E o corpo detecta essas transformações.

As defesas contra agentes danosos

O sistema imunológico tem as suas 'unidades móveis': os leucócitos, ou células brancas. Essas células, produzidas na medula óssea, circulam no sangue e na linfa. Elas fazem, com frequência, paradas estratégicas nos chamados órgãos linfóides, ou linfonodos, distribuídos ao longo de todo o corpo. Todos os linfonodos são como filtros, conectados entre si por um sistema de drenagem, o sistema linfático, que irriga todo o organismo (figura 2). Constantemente, há drenagem de material de todos os locais do corpo para os linfonodos mais próximos. Ali, esse material é analisado pelas células do sistema imunológico.

Se o material for compreendido como uma alteração com potencial danoso, uma resposta adequada é gerada no linfonodo e enviada, na forma de 'unidades móveis ativadas', para o local do dano. Essa sensação já deve ter sido experimentada pelos leitores: 'caroços' doloridos sob a língua ou as famosas 'ínguas' – inchaços nas axilas ou na região da virilha. Estes são sinais de uma resposta

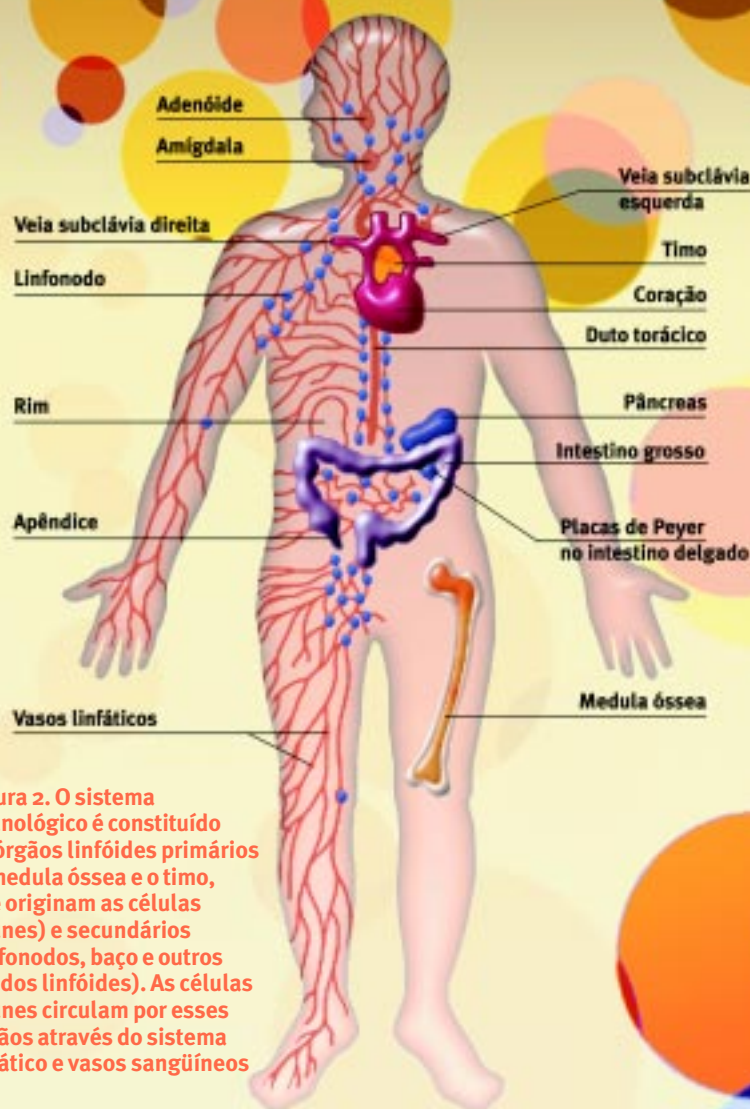


Figura 2. O sistema imunológico é constituído de órgãos linfóides primários (a medula óssea e o timo, que originam as células imunes) e secundários (linfonodos, baço e outros tecidos linfóides). As células imunes circulam por esses órgãos através do sistema linfático e vasos sanguíneos

imune sendo preparada nos linfonodos para ser enviada ao local afetado, certamente próximo do 'caroço'.

Tanto o câncer como as infecções são analisados nos linfonodos drenantes, que então desencadeiam respostas apropriadas. Dentro de um tumor sólido, ou ao redor deste, muitas vezes são observados linfócitos infiltrados. Eles sinalizam que uma resposta imune foi ativada contra esse tumor nos linfonodos e que o organismo está tentando eliminar as células tumorais (figura 3). A presença de ▶

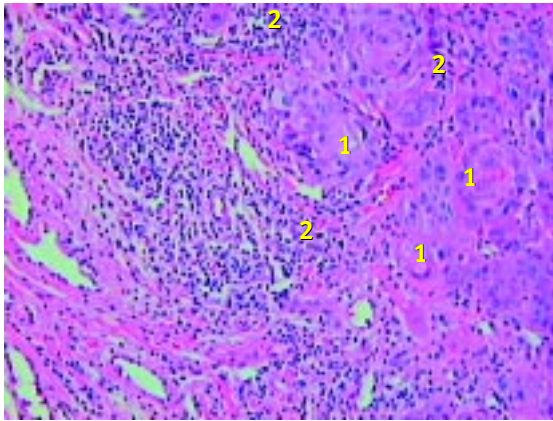


Figura 3. A presença de infiltrado linfocitário em tumores está relacionado a um bom prognóstico e a uma maior sobrevivência do paciente. A figura mostra tecido tumoral de carcinoma espinocelular em língua humana. O tecido tumoral (1) tem células maiores e com morfologia heterogênea, invadida por células pequenas com núcleo bem definido (2) – linfócitos

linfócitos infiltrados no tumor normalmente está correlacionada à sobrevida do paciente. A mesma coisa acontece durante infecções. Se isso acontece sempre, por que alguns tumores crescem e matam o hospedeiro?

Essa dúvida pode ser esclarecida tomando-se como exemplo o que ocorre em qualquer infecção por vírus (como gripe ou dengue) ou bactéria (como pneumonia ou meningite bacterianas). O tempo de duração da doença corresponde ao tempo que o sistema imunológico leva para montar uma resposta eficiente, seja para eliminar o agente que a

causou ou simplesmente para conter sua replicação. Às vezes, porém, o organismo não consegue organizar uma resposta a tempo, e a replicação excessiva do vírus ou da bactéria leva a pessoa à morte. No caso dos tumores, o processo é o mesmo. Se o sistema imunológico conseguir montar uma resposta mais rapidamente do que o tumor consegue crescer, não ficamos doentes (e isso acontece com frequência muito maior do que se imagina). Quando o crescimento do tumor supera nossa capacidade de resposta, ocorre o câncer.

Foto: Fábio Mattos, Faculdade de Odontologia, PUCRS.

A atuação das células dendríticas

Que fatores influem nessa dinâmica? Muitos. Nem todos são ainda conhecidos. Entretanto, numerosos estudos independentes apontam que um grupo determinado de células imunológicas seriam o principal elemento envolvido na geração de respostas imunes. Existem, nos linfonodos, células especializadas em capturar e apresentar ao sistema imunológico substâncias (conhecidas como antígenos), que são moléculas capazes de ativar uma resposta imune. Estas são as células dendríticas que, além de capturar e apresentar moléculas de organismos estranhos ou do próprio corpo, têm sensores moleculares que detectam condições específicas do microambiente. Elas podem perceber, por exemplo, se as moléculas que capturam vieram de um microambiente em que existem bactérias, fungos, vírus ou mesmo células mortas de nosso próprio corpo. Moléculas presentes na superfície de células dendríticas atuam como receptores de padrões bacterianos, virais e outros – são os chamados *toll-like receptors*. Outras moléculas percebem modificações em concentrações de substâncias naturais do corpo.

Recentemente, um estudo publicado na revista científica *Nature* mostrou que, quando há morte de células, o principal componente ativador de células dendríticas é o ácido úrico liberado. Outras moléculas capazes de ativar células dendríticas são as proteínas de estresse (*heat shock proteins* –

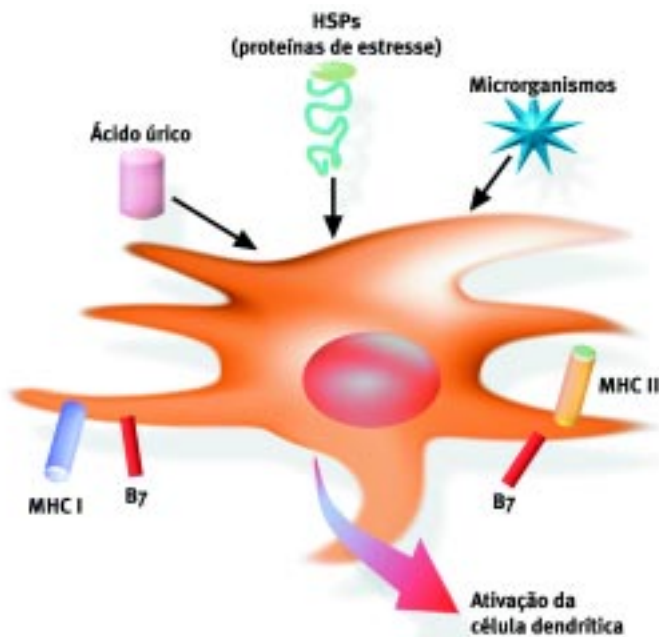
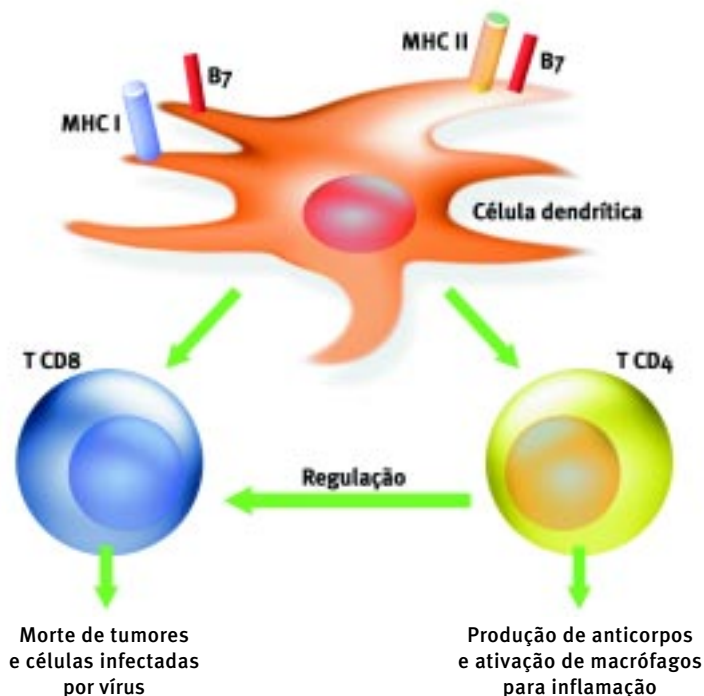


Figura 4. As células dendríticas percebem alterações no microambiente que as cerca devido à captação de moléculas ou substâncias (com a ajuda das proteínas MHC I e II) por receptores especiais na superfície dessas células, levando a uma mudança no estágio de ativação das mesmas (a molécula B7 também ativa as células dendríticas)

Figura 5. Células dendríticas ativadas interagem no linfonodo com linfócitos T CD4 e T CD8, direcionando a resposta apropriada a algum agente danoso para o organismo



HSPs). Elas são produzidas dentro de células, mas, quando liberadas, sinalizam a ocorrência da morte celular. Tanto a presença de moléculas de microrganismos quanto o aumento de ácido úrico ou HSPs no ambiente são detectados pelas células dendríticas, que então modificam seu estado de ativação e fornecem essa informação para linfócitos T, com os quais interagem (figura 4).

Os linfócitos são células com especificidade: têm sensores que direcionam sua resposta para um determinado vírus ou bactéria, ou mesmo para as células de um determinado tumor. Os linfócitos T, encontrados em dois tipos (T CD4 e T CD8), são as já citadas unidades móveis ativadas, que migram para o tecido afetado e iniciam uma resposta apropriada. A resposta das células T CD8 é citotóxica: elas matam as células alteradas que encontram. Já as células T CD4 produzem uma resposta de controle, ou seja, elas dosam a velocidade e intensidade da produção de anticorpos e da ação de outras células de defesa, inclusive as células T CD8 (figura 5).

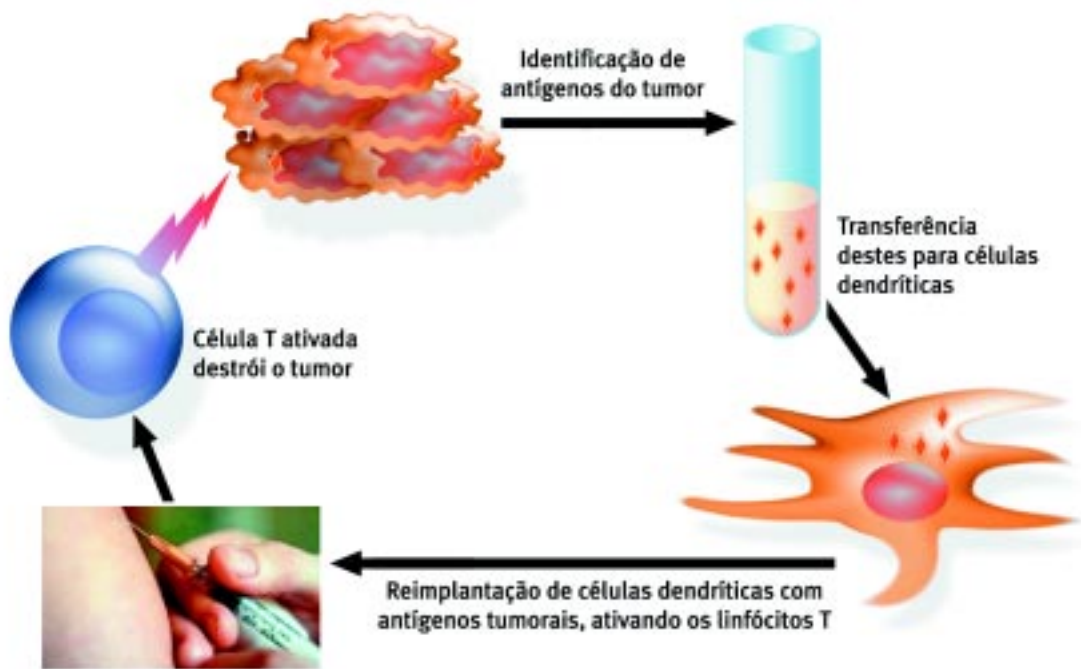
Os linfonodos demoram alguns dias para gerar essas respostas e essa geração persiste enquanto o estímulo que a originou continuar a existir no organismo. Entretanto, alguns parasitas – e da mesma forma alguns tumores – desenvolvem estratégias moleculares que desviam, retardam ou mesmo silenciam a resposta. Para começar, a detecção de tumores pelas células dendríticas é particularmente mais difícil que a de microrganismos. Basicamente, eles são compostos por células do próprio organismo, e por isso não são detectados pelos receptores de padrão já mencionados. Além disso, se não houver morte celular em alta quantidade, no tumor ou no tecido invadido, pode não haver ácido úrico ou HSPs em concentração suficiente para ativar células dendríticas e, em consequência, montar uma resposta T com especificidade para as diferenças moleculares que o tumor apresenta em relação às células normais. Finalmente, o tumor pode produzir substâncias antiinflamatórias (nem todas ainda conhecidas), silenciando a ativação das células dendríticas e a esperada resposta

de linfócitos T antitumorais. Em nosso laboratório, verificamos que dificilmente linfonodos drenantes de tumores de mama respondem contra o tumor, embora respondam contra extratos de bactéria.

Como podemos utilizar todo esse conhecimento para reverter esse processo? No mundo inteiro, cientistas estão realizando estudos e ensaios clínicos tentando usar as células dendríticas para ativar uma resposta imune contra o tumor, obtendo assim uma espécie de terapia celular personalizada. Os tumores de um mesmo tipo diferem de indivíduo para indivíduo, o que torna difícil desenvolver uma vacina universal contra, por exemplo, o tumor renal. Mas é perfeitamente viável produzir uma vacina individual, usando o tumor encontrado em alguém para ativar as defesas dessa pessoa contra esse mesmo tumor.

Para isso, um tumor removido cirurgicamente pode ser ‘apresentado’ a células dendríticas do portador da doença em condições que levem à ativação dessas células, diferentemente do que estava acontecendo no linfonodo drenante desse tumor. No tratamento do câncer de bexiga, por exemplo, muitas vezes é usado um extrato bacteriano, que ativa de forma inespecífica a resposta imune no local de onde o tumor foi retirado. Da mesma forma, culturas em laboratório de células dendríticas poderiam ‘engolir’ (fagocitar) moléculas tumorais, o que levaria à sua ativação. A seguir, seriam reinjetadas no indivíduo, sem sofrer rejeição, já que são dele mesmo, e – por estarem ativas – poderiam induzir a resposta imune (figura 6). Dessa forma, aconteceria uma reprogramação do sistema imunológico para eliminar o tumor e criar memória contra ele, como uma vacina. ▶

Figura 6. Esquema da preparação da vacina imunoterápica antitumoral baseada em células dendríticas, que utiliza material do tumor do paciente para criar uma terapia individualizada



SUGESTÕES PARA LEITURA

BANCHEREAU, J. & STEINMAN, R. 'Dendritic cells and the control of immunity', in *Nature*, v. 392, p. 245, 1998.

DETANICO, T.; RODRIGUES, L.; SABRITTO, A.C.; KEISERMAN, M.; BAUER, M.E. & BONORINO, C. 'Mycobacterial HSP70 induces IL-10 in monocytes and synovial cells of arthritis patients and delays maturation of dendritic cells', in *Clinical and Experimental Immunology*, v. 135, p. 336, 2004.

FIGDOR, C.G.; DE VRIES, I.J.; LESTERHUIS, W.J. & MELIEF, C.J. 'Dendritic cell immunotherapy: mapping the way', in *Nature Medicine*, v. 10(5), p. 475, 2004.

JANEWAY, C., TRAVERS, P., WALPORT, M. e CAPRA, J. *Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença*, Porto Alegre, Editora Artes Médicas Sul, 2002.

Uma área de pesquisa promissora

As terapias que usam células dendríticas ainda são experimentais e, embora apresentem baixa toxicidade, seu potencial protetor não é inteiramente conhecido. Mais estudos são necessários para que elas possam se desenvolver como uma vacina regular. Enquanto essas pesquisas são realizadas, novas descobertas nesse campo certamente contribuirão para aprimorar o processo. Nos Estados Unidos, a pioneira foi a Universidade Rockefeller, em estudos liderados por dois imunologistas, o norte-americano Ralph Steinman e o francês Jacques Banchereau. No Brasil, o também imunologista José Barbuto, da Universidade de São Paulo (USP), foi o primeiro a realizar terapia celular contra o câncer com células dendríticas. Mais recentemente, a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, em iniciativa do Laboratório de Imunologia Celular e Molecular, soma sua experiência de vários anos com trabalho em HSPs às estratégias de ativação de células dendríticas para terapia celular antitumoral.

Em nosso laboratório, trabalhando com células dendríticas de camundongos, verificamos que o tratamento com HSPs provenientes de bactérias ou de tecidos tumorais pode ter efeitos diferentes sobre as células. Dependendo da dose utilizada de HSPs e da incubação conjunta com outros sinais, como o LPS bacteriano (uma toxina conhecida por ativar respostas imunes) essas proteínas podem ativar ou silenciar células dendríticas. Atualmente, estamos

tentando determinar qual o efeito do transplante dessas células de volta para animais portadores de melanoma, visando criar um modelo para estudar vacinação antitumoral.

Com certeza, outros cientistas no Brasil e no mundo contribuirão para esse campo tão promissor. O avanço das pesquisas nessa área irá um dia modificar o destino dos tumores retirados cirurgicamente de pacientes: enquanto hoje eles são fixados em parafina para análise patológica ou são descartados, no futuro deverão ser criopreservados (congelados) para a confecção de vacinas.

O entendimento da geração de respostas imunes contra tumores modificará também os tratamentos quimioterápicos. Hoje, a quimioterapia oferecida a pacientes com câncer é agressivamente citotóxica: ela visa destruir células com alto potencial de divisão. Algumas células normais, porém, encaixam-se nesse perfil. Após as células tumorais, aquelas com maior capacidade de divisão são as células epiteliais e os linfócitos – daí os efeitos colaterais hoje observados, que incluem infecções, já que o sistema imunológico é atacado juntamente com o tumor. A quimioterapia ideal deveria ter baixa toxicidade e ser combinada ao tratamento imunológico, com o objetivo de vacinar o indivíduo contra a volta do tumor e aumentar suas defesas basais.

É fundamental que a pesquisa em imunoterapia antitumoral tenha o apoio da sociedade e dos órgãos governamentais que financiam a ciência. Dessa forma, alternativas que unam alta tecnologia e baixa toxicidade poderiam ser desenvolvidas para substituir os tratamentos atuais, aumentando a qualidade de vida para os pacientes de câncer. ■