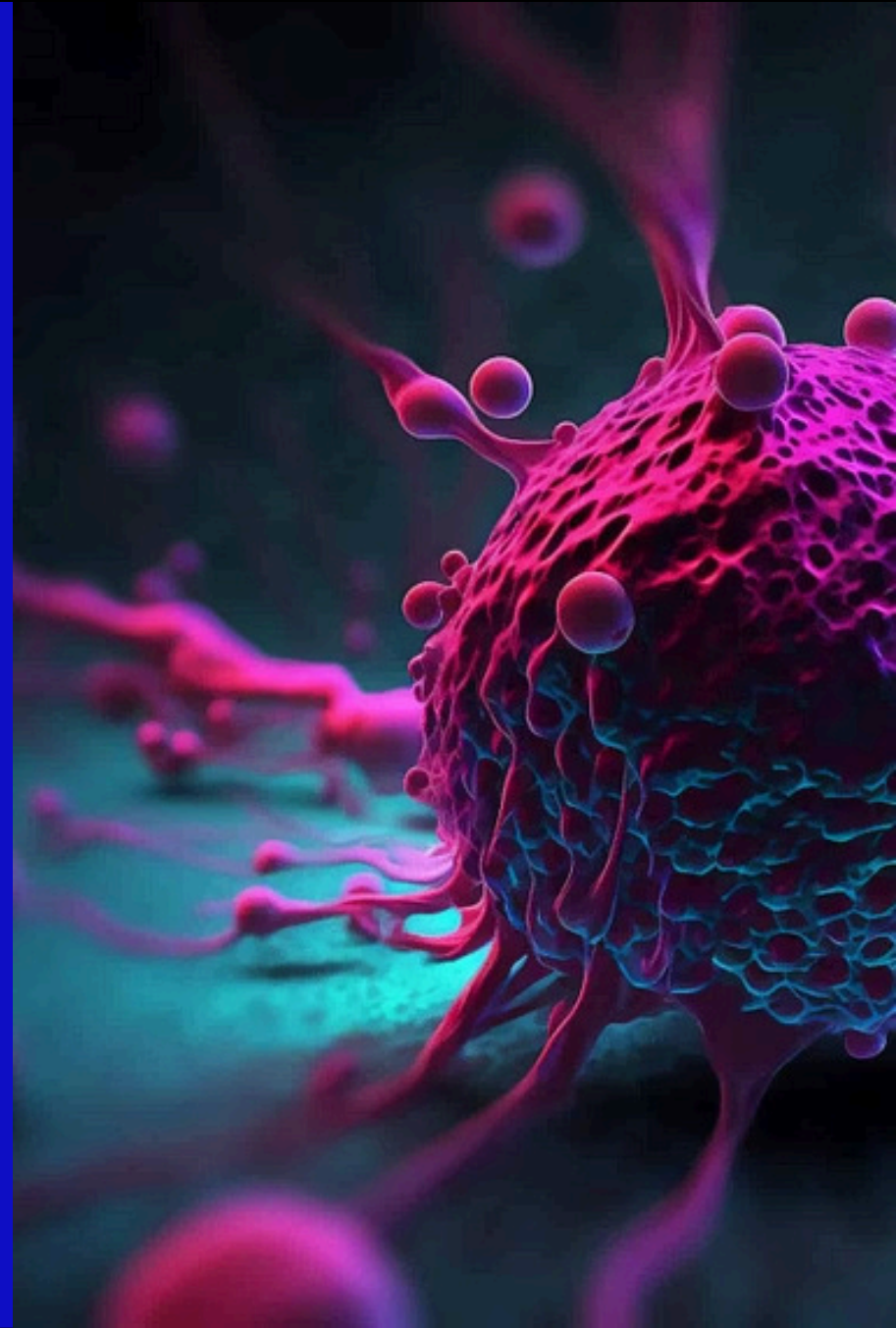


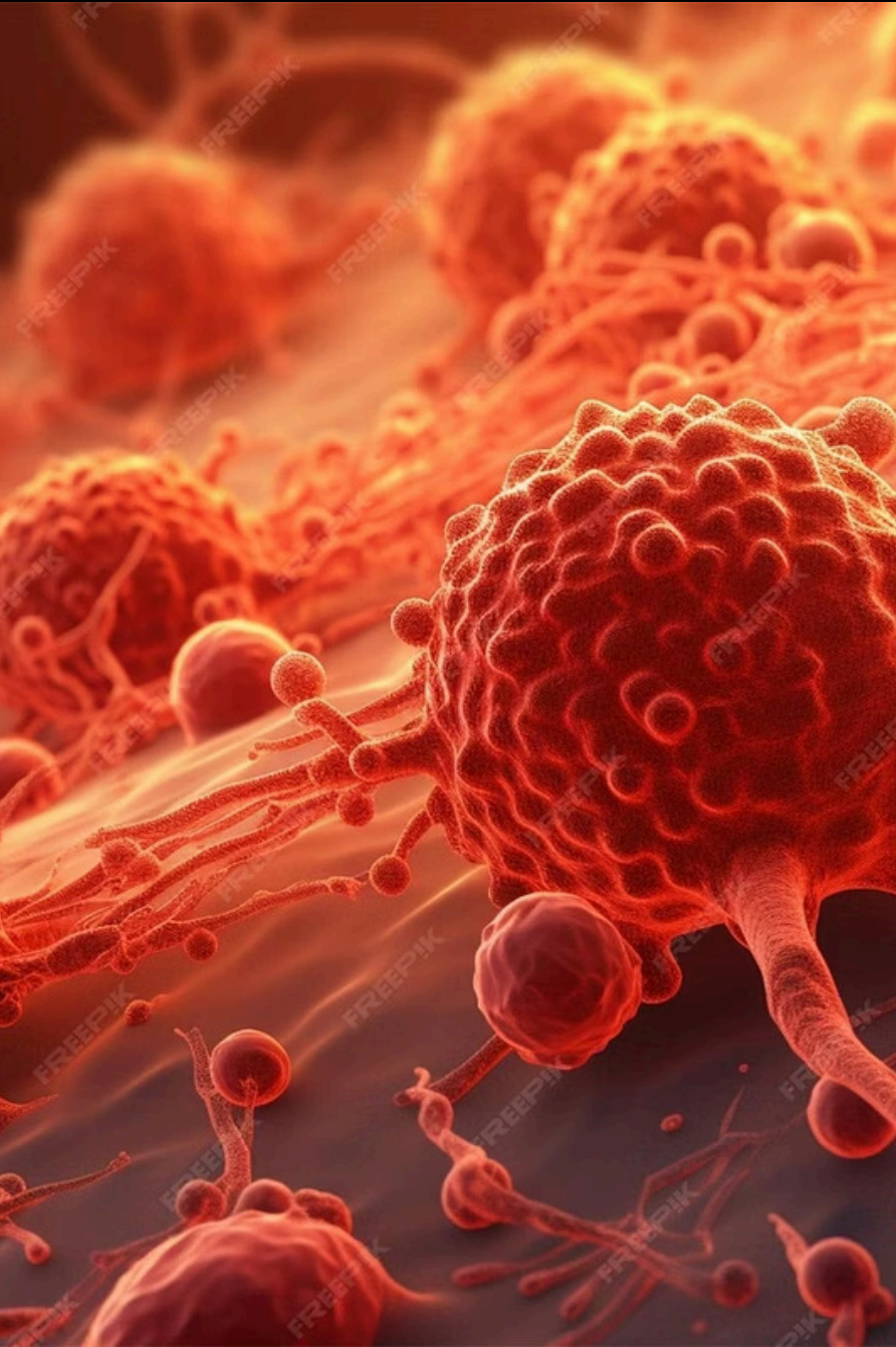
Medicina - UNIPÊ

Imunidade Antitumoral e Imunoterapia

Mecanismos de Agressão Patológicos e
de Defesa 2

Pror. Rodrigo Niskier





Os "Novos" Pilares: O Microambiente Tumoral

O câncer não é apenas uma célula mutante isolada. É um ecossistema complexo onde o tumor manipula ativamente seu ambiente — células imunes, vasos sanguíneos e tecido circundante — para crescer, invadir e escapar da destruição.

Reprogramação Metabólica: Como o Câncer "Come"

Célula Normal

Usa fosforilação oxidativa (respiração celular) na presença de oxigênio.

Resultado: 1 glicose → 32-36 ATP

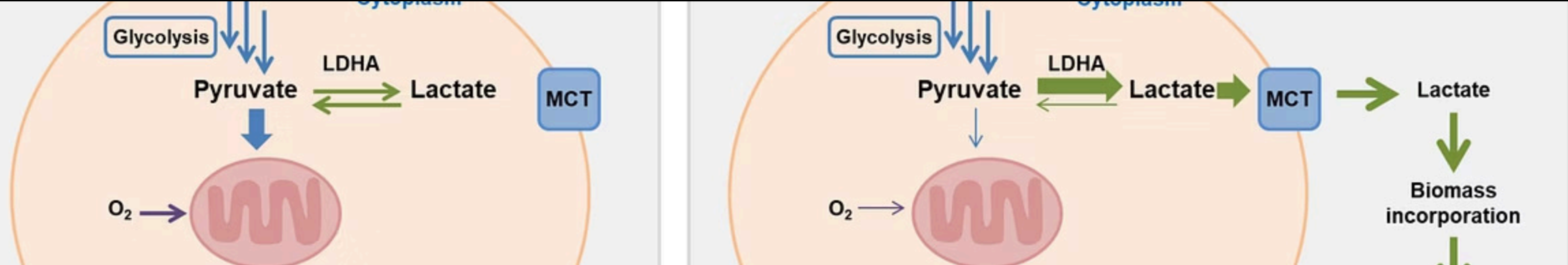
Processo lento, mas altamente eficiente em energia.

Célula Cancerígena

Usa glicólise aeróbica mesmo com oxigênio abundante (Efeito Warburg).

Resultado: 1 glicose → apenas 2 ATP

Processo rápido, otimizado para biomassa, não energia.



O Efeito Warburg: O Paradoxo Resolvido

Otto Warburg descobriu nos anos 1920 que células cancerígenas preferem um metabolismo "ineficiente". Por quê?

O câncer não precisa de mais energia — precisa de **blocos de construção** para crescer rapidamente. A glicólise desvia intermediários metabólicos para produzir nucleótidos, lipídios e aminoácidos essenciais para duplicação celular.

Implicação Clínica: O PET-Scan

01

Injeção de FDG

Paciente recebe fluorodesoxiglicose radioativa, um análogo de glicose.

02

Captação Tumoral

Células cancerígenas captam FDG avidamente devido à sua fome por glicose.

03

Deteção

FDG fica preso nas células. Scanner detecta radioatividade, "iluminando" tumores e metástases.



Evasão Imunológica: Escapando da Vigilância

- O sistema imunológico patrulha constantemente o corpo, eliminando células anormais.

- Linfócitos T CD8⁺ e células NK reconhecem neoantígenos — proteínas mutantes criadas pelo câncer — e destroem essas células.

- Mas o câncer que vemos clinicamente é aquele que **venceu** essa batalha evolutiva.

Imunoedição: As Três Fases da Batalha

1. Eliminação

Sistema imune detecta e destrói células tumorais com sucesso. A imunovigilância funciona.

2. Equilíbrio

Tumor não é eliminado, mas controlado.

Sistema imune esculpe o tumor, selecionando clones resistentes.

3. Escape

Tumor desenvolve mecanismos para evitar destruição e cresce anormalmente.

Mecanismo 1: Ficar Invisível

O tumor perde ou diminui a expressão de **HLA Classe I** — a molécula que apresenta neoantígenos aos linfócitos T CD8+.

Sem HLA-I, a célula tumoral não pode mostrar o "alvo" ao sistema imune. Torna-se invisível para células T, embora fique vulnerável a células NK.

Mecanismo 2: Criar um Escudo Imunossupressor

Células T Reguladoras (Tregs)

Células T especializadas em "desligar" outras células T.

O tumor as recruta ativamente para o microambiente.

Macrófagos M2

Em vez de atacar (M1), promovem reparo tecidual e angiogênese.

Secretam citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TGF- β .

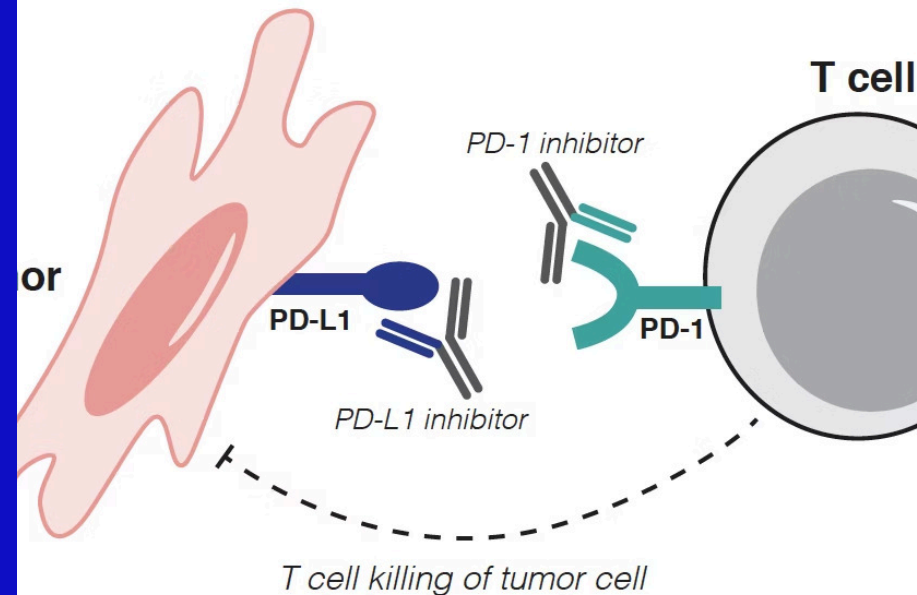
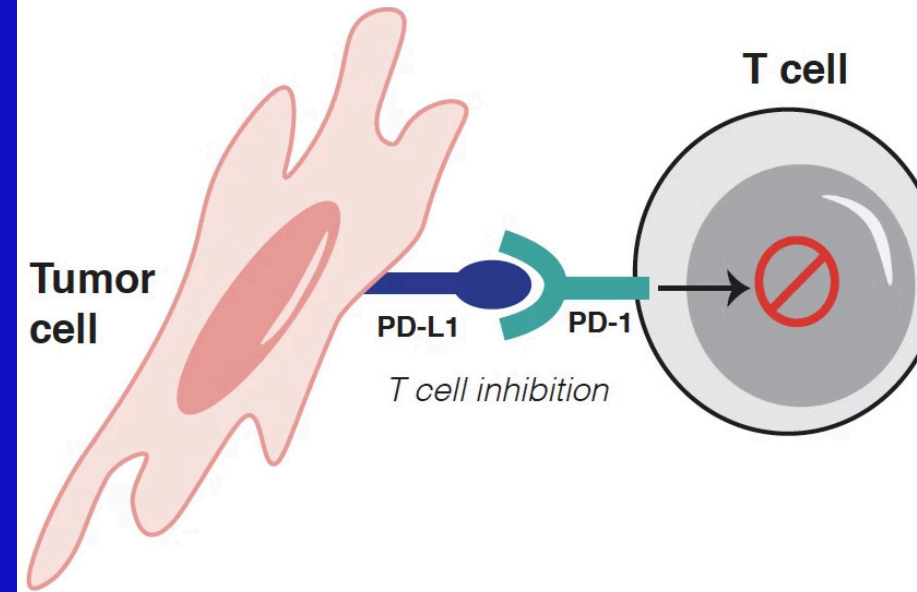
Este "escudo" neutraliza células T de ataque que chegam ao tumor, criando um ambiente protetor.

Mecanismo 3: Desligar o Atacante

O sistema imune possui "freios" (checkpoints) para evitar autoimunidade. O principal é o eixo **PD-1/PD-L1**.

PD-1 é expresso em linfócitos T ativados como um "interruptor de desativação". **PD-L1** é expresso por tecidos normais para sinalizar "sou amigo".

Células tumorais superexpressam PD-L1. Quando o linfócito T ataca, PD-L1 liga-se a PD-1, "pressionando o freio" e induzindo exaustão no atacante.



Oncologia de Precisão

O tratamento moderno não é mais definido apenas pelo órgão ou histologia, mas pela **biologia molecular** específica de cada tumor.

Terapias Clássicas: Fundamentos Históricos

Cirurgia

Remoção mecânica do tumor.

Ainda o tratamento mais curativo para tumores sólidos localizados.

Radioterapia

Causa dano maciço ao DNA com radiação ionizante.

Dispara apoptose em células com p53 funcional.

Tumores com p53 mutado são frequentemente resistentes.

Quimioterapia

Venenos mitóticos que atacam qualquer célula em rápida divisão.

Eficaz, mas não específica — causa toxicidade em medula óssea, folículos pilosos e mucosa gastrointestinal.

Terapia-Alvo: A Primeira Revolução

Baseada no conceito de "**Vício em Oncogene**": o tumor torna-se tão dependente de um oncogene específico que bloqueá-lo induz apoptose e remissão.

Requer um **biomarcador preditivo** — o médico deve testar o tumor para presença do alvo antes de prescrever a droga.

Exemplos Clássicos de Terapia-Alvo

Imatinibe (Gleevec)

Alvo: BCR-ABL na
Leucemia Mieloide
Crônica

Inibidor de tirosina
quinase oral que
bloqueia a proteína de
fusão BCR-ABL.

Transformou doença fatal
em condição crônica.

Trastuzumabe (Herceptin)

Alvo: HER2 no câncer de
mama

Anticorpo monoclonal
que bloqueia receptor
HER2 superexpresso e
marca célula para
destruição imune.

Vemurafenibe

Alvo: BRAF V600E no
melanoma

Inibe seletivamente
proteína BRAF mutada.

Resposta rápida e
dramática, mas
resistência emerge
frequentemente.

Imunoterapia: A Segunda Revolução

Em vez de matar o tumor diretamente, a imunoterapia reativa o **próprio sistema imunológico do paciente** para que ele destrua o câncer.

O princípio: "**Cortar os freios**" do sistema imune.



Inibidores de Checkpoint Imune

Anti-PD-1

Exemplos: Nivolumabe, Pembrolizumabe

Ligam-se ao PD-1 no linfócito T, "protegendo" o freio de ser ativado. Linfócito permanece ativo e mata o tumor.

Anti-PD-L1

Exemplos: Atezolizumabe, Durvalumabe

Ligam-se ao PD-L1 na célula tumoral, "escondendo" o sinal de desativação. Linfócito T nunca é desligado.

Anti-CTLA-4

Exemplo: Ipilimumabe

Bloqueia freio diferente que atua na fase de "educação" do linfócito T, promovendo ativação mais ampla.

Biomarcadores Preditivos para Imunoterapia

Expressão de PD-L1

Biomarcador mais direto. Tumores com altos níveis de PD-L1 dependem deste mecanismo de evasão e respondem melhor ao bloqueio.

Exemplo: Câncer de pulmão

MSI-H (Instabilidade de Microssatélites)

Tumores com defeito em genes de reparo (MMR) acumulam milhares de mutações, criando muitos neoantígenos.

Tornam-se "quentes" para o sistema imune e respondem espetacularmente aos inibidores de checkpoint.

MSI-H: Ligando Múltiplos Conceitos

01

Defeito em MMR

Genes de reparo quebrados (os "zeladores" do genoma).

02

Acúmulo de Mutações

Milhares de mutações acumuladas sem correção.

03

Muitos Neoantígenos

Proteínas anormais tornam tumor "visível" ao sistema imune.

04

Dependência de PD-L1

Tumor precisa do freio PD-1/PD-L1 para sobreviver.

05

Resposta Espetacular

Inibidores de checkpoint são altamente eficazes, independente do órgão de origem.

O Fim da Biópsia "Simple"

Antes: Biópsia apenas para histologia ("Adenocarcinoma de Pulmão")

Hoje: Biópsia para histologia E sequenciamento. Diagnóstico completo:
"Adenocarcinoma de Pulmão, EGFR-mutado, PD-L1 negativo"

Ferramenta: NGS (Next-Generation Sequencing) sequencia centenas de genes oncológicos simultaneamente, identificando alvos acionáveis e biomarcadores.

Biópsia Líquida: O Futuro Presente

Exame de sangue que detecta e sequencia **DNA tumoral circulante (ctDNA)** — fragmentos liberados por células cancerígenas na corrente sanguínea.

1

Diagnóstico Inicial

Quando biópsia de tecido é impossível ou arriscada.

2

Monitoramento Terapêutico

Nível de ctDNA deve cair a zero após terapia.
Aumento indica recidiva antes da imagem.

3

Deteção de Resistência

Identifica novo subclone com mutação de resistência, permitindo troca proativa de terapia.

4

Doença Residual Mínima

Persistência de ctDNA pós-cirurgia indica doença microscópica e alto risco de recidiva.

Terapia com Células CAR-T: Engenharia Imunológica

A terapia com **Células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cells)** representa uma das abordagens mais inovadoras e personalizadas na oncologia, transformando o sistema imune do paciente em uma "droga viva" contra o câncer.

Terapia com Células CAR-T

01

Coleta de Linfócitos T

Linfócitos T são extraídos do sangue do paciente (leucaférese).

02

Engenharia Genética

Em laboratório, um gene é inserido nos linfócitos T para expressar um Receptor de Antígeno Quimérico (CAR).

03

Expansão Celular

As células CAR-T modificadas são multiplicadas em grande número.

04

Reinfusão

As células CAR-T expandidas são infundidas de volta no paciente.

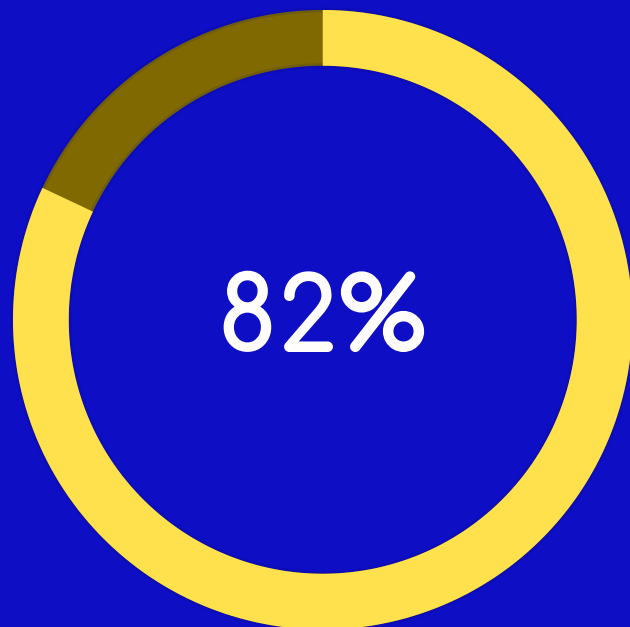
05

Reconhecimento e Ataque

As células CAR-T reconhecem e destroem especificamente as células tumorais.

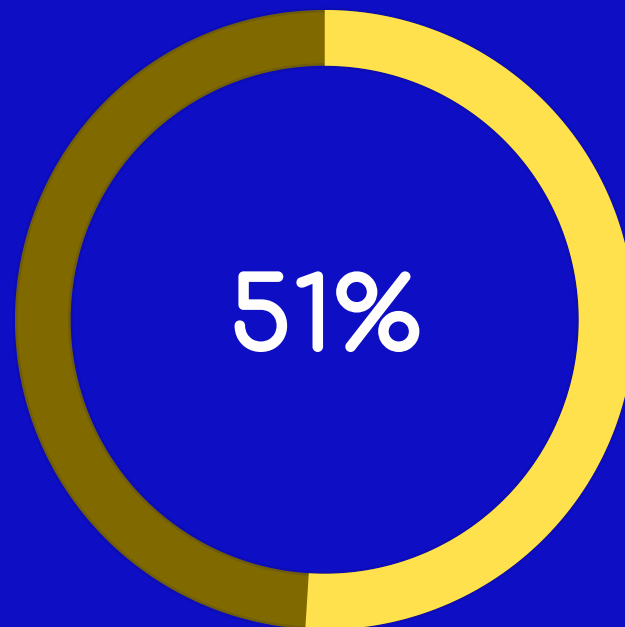
Resultados Promissores da Terapia CAR-T

A terapia com Células CAR-T tem demonstrado eficácia notável em doenças hematológicas, oferecendo uma nova esperança para pacientes com cânceres refratários que esgotaram outras opções de tratamento.



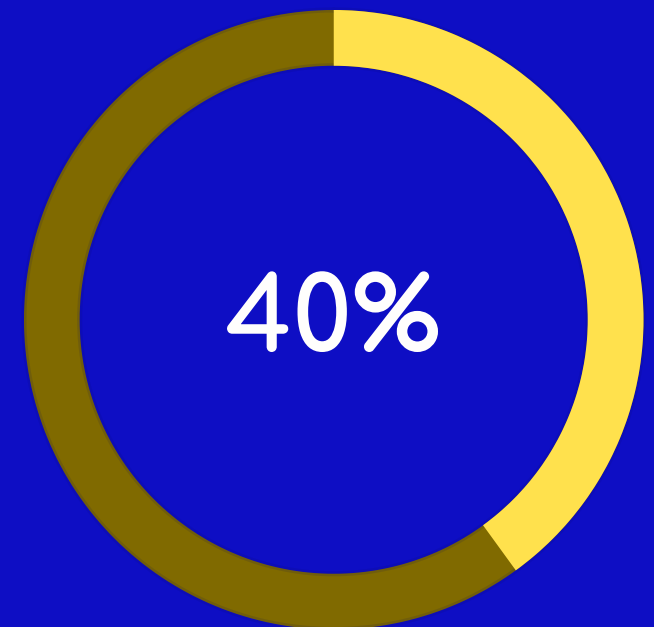
Leucemia Linfóide Aguda (LLA)

Taxa de remissão em pacientes pediátricos e jovens adultos com LLA refratária/recidivante (dados do estudo ELIANA).



Linfoma de Grandes Células B (DLBCL)

Taxa de remissão completa em adultos com DLBCL agressivo e refratário (dados do estudo ZUMA-1).



Sobrevivência em 5 Anos

Estimativa de pacientes com DLBCL que permanecem em remissão a longo prazo após tratamento com CAR-T.

Esses dados sublinham o potencial transformador da engenharia imunológica, realçando a capacidade do sistema imune modificado para erradicar o câncer.

A Nova Era da Oncologia

A oncologia moderna integra biologia molecular, genômica e imunologia para criar tratamentos personalizados. Cada tumor é único, e a medicina de precisão permite atacar seus pilares específicos de sustentação.

Do Efeito Warburg aos inibidores de checkpoint e CAR-T, da terapia-alvo à biópsia líquida — estamos testemunhando uma revolução no tratamento do câncer.

