



## QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER: IMUNOSSUPRESSÃO X IMUNOESTIMULAÇÃO

Giovanna Ribeiro-Santos <sup>1</sup>

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem tecidos e órgãos, com possibilidade de se espalhar para outras regiões do corpo (metástase). Estas células são capazes de se dividir de maneira agressiva e determinar a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas.

Atualmente, tumores primários são tratados pela combinação de terapias e na maior parte dos casos incluem cirurgia, radioterapia local e quimioterapia. Outra estratégia de tratamento complementar menos comumente utilizada é a imunoterapia, a qual pode consistir tanto na estimulação geral quanto específica da resposta imunológica contra a neoplasia. Mesmo quando o tumor foi aparentemente totalmente removido, micrometástases de células tumorais latentes ou do tumor primário frequentemente levam ao reaparecimento tumoral e ao fracasso da terapia. Tal fato enfatiza a importância de se tentar agregar os benefícios dos tratamentos convencionais com a estimulação imunológica, de modo que o sistema imune possa auxiliar na vigilância sobre células tumorais residuais.

O câncer é amplamente considerado como uma doença genética que resulta de alterações em oncogenes, genes supressores de tumor e genes de estabilidade genômica, porém se sabe hoje que o microambiente da célula tumoral, o estroma e a imunidade também desempenham importante papel na doença. Em grande parte das neoplasias avançadas, as células tumorais têm de prevalecer sobre as barreiras intrínsecas (autônomas da célula) e extrínsecas (mediadas pelo sistema imunológico) para o desenvolvimento do câncer. Apenas quando as células tumorais “trionfam” sobre o

---

<sup>1</sup> Biomédica. Doutora em Imunologia Básica e Aplicada – FMRP-USP. Mestre em Patologia – FMB-UNESP. E-mail: giovanna@intertox.com.br



controle do sistema imunológico é que ocorre a progressão e morte do hospedeiro. De certa forma, isso explica o aumento da incidência de alguns tumores sólidos em pacientes imunossuprimidos, casos de regressão tumoral espontânea e o prognóstico positivo da presença de linfócitos T citotóxicos tumor-específicos, reforçando a idéia de que o sistema imune desempenha um papel crucial na progressão neoplásica.

Programas de investigação de drogas para terapias antineoplásicas têm negligenciado a possibilidade de que a ação imunológica pode contribuir para a efetividade do tratamento. Por exemplo, desde 1976, o *National Cancer Institute*, EUA, tem usado um sistema de varredura e validação de drogas no qual células tumorais humanas são xenotransplantadas para camundongos imunodeficientes, ou seja, incapazes de montar uma resposta imunológica completa. Convencionalmente, quimio e imunoterapia são encaradas como estratégias não relacionadas, ou mesmo antagônicas do processo de tratamento, o que contribui para o relativamente baixo número de estudos que investigam a interrelação entre ambas as intervenções.

Do mesmo modo, apesar das evidências crescentes da importância da atuação imunológica no sucesso do tratamento contra o câncer, muitos dos procedimentos terapêuticos utilizados hoje em oncologia podem restringir a resposta imunológica contra as células tumorais. Por exemplo, embora seja bem estabelecido em modelos animais que os linfonodos proporcionam um ambiente ótimo para o "priming" de células T, oncologistas cirúrgicos rotineiramente removem o linfonodo drenante do tumor com objetivo de avaliação histológica para estadiamento e remoção de metástases locais. De forma ainda mais importante, muitas drogas quimioterápicas têm efeitos tóxicos sobre o sistema imunológico, comprometendo seu funcionamento e levando a efeitos colaterais de imunossupressão, seja diretamente, por inibição e morte das células efetoras, ou indiretamente, por anergia.

Nesse contexto, muitos dos agentes quimioterápicos antineoplásicos utilizados atualmente são também usados como imunossupressores para o tratamento de doenças autoimunes sistêmicas graves. Isso se aplica, dentre outros, à ciclofosfamida e ao metotrexato, os quais impedem a atividade proliferativa/efetora das células T periféricas e aos inibidores da proteína tirosina quinase, que podem afetar a resposta mediada por



células T. Ainda, os glucocorticóides, prescritos em altas doses aos pacientes com câncer para atenuar náuseas e vômitos associados à quimioterapia, têm a propriedade de desencadear apoptose em linfócitos, constituindo importante componente de coquetéis de drogas usados para doenças linfoproliferativas.

A imunossupressão foi o primeiro foco dos imunotoxicologistas, havendo uma extensa lista de drogas e substâncias químicas com potencial imunossupressor. A introdução de drogas imunossupressoras no início da década de 60 e o aumento de seu emprego no tratamento de pacientes transplantados e com doenças autoimunes permitiu que os efeitos imunotóxicos decorrentes de supressão imunológica fossem os mais bem conhecidos. Cabe ressaltar que a maioria das drogas clinicamente utilizadas com objetivos de imunossupressão foi inicialmente desenvolvida com outros intuítos e, em muitos casos, a supressão da resposta imunológica foi um efeito adverso indesejado observado.

Especificamente em relação às terapias contra o desenvolvimento do câncer, como comentado anteriormente, vários estudos mostram a contribuição que o sistema imunológico pode ter adicionalmente aos tratamentos convencionais, e algumas linhas já apontam a possibilidade/estratégia de se utilizar drogas imunoestimulantes ao invés de drogas imunossupressoras. Nesse sentido, o sistema imunológico pode ser estimulado de duas formas principais pelas terapias usuais, enquanto algumas abordagens terapêuticas podem induzir uma resposta imune celular específica decorrente da morte imunogênica de células tumorais, outras drogas podem ter o efeito colateral de estimular o sistema imunológico por meio de depleção transiente dos linfócitos, pela subversão de mecanismos imunossupressores ou pela ação estimulatória direta ou indireta sobre elementos efetores da resposta imunológica. Assim, mesmo as drogas convencionais podem contribuir para que uma resposta imune adequada ocorra contra o tumor.

Possivelmente, os efeitos imunoadjuvantes de compostos quimioterápicos citotóxicos são decorrentes primariamente da capacidade das células apresentadoras de antígenos (APC) de fagocitar células tumorais mortas, processar e apresentar antígenos tumorais aos linfócitos T *naive* e/ou de memória central. Desse modo, é esperado que os sinais provindos de células tumorais em situação de estresse ou processo de morte, ou mesmo de células do estroma sob ação de compostos citotóxicos regulem a captura de antígenos, o



processamento e a apresentação, influenciando assim a maturação de células dendríticas, a coestimulação, a polarização e o tráfego celular. Ao mesmo tempo, células transformadas em estresse podem aumentar a expressão de ligantes estimulatórios para células "natural killer" (NK) ou receptores de morte (apoptose) como Fas (CD95), aumentando sua susceptibilidade à lise por mecanismos efetores da resposta imunológica. Além disso, vários estudos clínicos em diferentes fases de avaliação tem demonstrado resultados bastante promissores da utilização combinada de tratamentos antitumorais convencionais e imunoterapia.

Assim, um desafio atual consiste na tentativa de "guiar" o sistema imunológico do hospedeiro para que esse possa controlar qualquer doença residual após aplicação dos tratamentos consagrados. Além disso, espera-se que uma visão holística do combate ao câncer possa deixar de segregar elementos que são parte de um todo como a imunologia de tumores, a genética do câncer e a própria biologia celular, integrando dessa forma, parâmetros referentes ao tumor e ao hospedeiro para permitir a melhor estratégia de combate a tumores.

## Referências Bibliográficas

Descotes J. Importance of immunotoxicity in safety assessment: a medical toxicologist's perspective. *Toxicol Lett*; 2004; 149: 103–108.

INCA Câncer: Tratamento. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=483](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=483). Acesso em: 26/10/2009.

INCA O que é o câncer? Disponível em: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=322](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322)>. Acesso em: 26/10/2009.

Spinardi-Barbisan AL, Kaneno R, Barbisan LF, Camargo JLV, Rodrigues MAM. Chemically induced immunotoxicity in a medium-term multiorgan bioassay for carcinogenesis with Wistar rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 194: 132– 140.

Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, André F, Tesniere A, Kroemer G. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? *J Clin Invest* 2008b;118: 1991-2001.

Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol* 2008a; 8: 59-73