

**RESPOSTA IMUNE E O PAPEL DOS LINFÓCITOS T E B NO  
MICROAMBIENTE TUMORAL: REVISÃO DE LITERATURA**

LIMA, Caroline Rocha de Oliveira

DVM, Msc., Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Escola de Veterinária,  
UFG, Goiás, Brasil.

MOURA, Veridiana Maria Brianezi Dignani de

Professora adjunto da Escola de Veterinária e Zootecnia, UFG, Goiânia, Goiás, Brasil.

RABELO, Rogério Elias

DVM, PhD, Professor, Campus Jataí, UFG, Goiás, Brasil. Endereço: BR364 KM 192  
Nº 3800, Campus Jatobá – Setor Industrial. CEP: 75801615 / Jataí-GO. Telefone:  
06436068326. [rabelovet@yahoo.com.br](mailto:rabelovet@yahoo.com.br).

VULCANI, Valcinir Aloísio Scalla

DVM, PhD, Professor, Campus Jataí, UFG, Goiás, Brasil. Endereço: BR364 km 192 Nº  
3800, Campus Jatobá – Setor Industrial. CEP: 75801615 / Jataí-GO.

HELRIGEL, Panmera Almeida

Acadêmica, UFG, Campus Jataí, Goiás, Brasil.

GUIMARÃES, Michely Martins

Acadêmica, UFG, Campus Jataí, Goiás, Brasil.

## RESUMO

Esta revisão teve por objetivo a abordagem de aspectos e características acerca dos linfócitos B e T, ressaltando as principais funções e a participação dessas células no micro-ambiente tumoral. O conhecimento das características dos antígenos tumorais e a compreensão dos mecanismos desencadeados para a obtenção da resposta imune contra os tumores são fundamentais para o entendimento da imunidade tumoral, e também para o desenvolvimento de estratégias em imunoterapia do câncer.

**Palavra-chave:** Imunidade, linfócitos T e B, micro-ambiente tumoral

## REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 Sistema Imune

O sistema imune desempenha papel fundamental na defesa do organismo e na manutenção da homeostase, impedindo a absorção de agentes exógenos, infecciosos e partículas virais, além de modular processos fisiológicos em descontrole que estão exacerbados ou suprimidos. Protege ainda contra as desordens gênicas causadas por dano ao material genético, tentando corrigir mutações e impedir que seus efeitos deletérios progridam e se disseminem (MACHADO et al., 2004).

Apesar de complexo, esse sistema possui mecanismos de defesa que podem ser classificados quanto à sua especificidade, em inespecíficos e específicos (MARTINHO et al., 2004). Antecedendo a ativação do sistema imune, o organismo possui ainda as barreiras naturais, responsáveis por funções importantes na manutenção da fisiologia do organismo animal. Por exemplo, a pele, a saliva e o muco presente nas superfícies epiteliais mucosas constituem barreiras protetoras contra injúrias físicas, químicas ou microbiológicas provocadas por agentes exógenos (FOSSUM, 2002).

O mecanismo inespecífico do sistema imune atua no sentido de proteger o organismo contra estímulos nocivos de origem diversa, sendo desencadeado principalmente por macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e células natural killer (NK). Esses grupos celulares atuam tanto contra estímulos químicos do meio interno, incluindo aqueles originados em outras células, quanto em relação a estímulos externos ao organismo (HESSE et al., 2001; ABBAS & LICHTMAN, 2005). Dessa forma, quando um agente infeccioso é exposto às células citadas, em condições fisiológicas, os mecanismos de fagocitose ou de promoção da morte celular são imediatamente desencadeados no sentido de impedir a instalação da infecção (PERANTEAU et al., 2008).

Os linfócitos são as células particularmente relacionadas ao mecanismo de defesa específico do sistema imune (GALEA-LAURI et al., 2002). Esses tipos celulares possuem receptores altamente especializados, capazes de identificar sequências de peptídeos nos aminoácidos, o que lhes confere alto grau de especificidade (MARTINHO et al., 2004). Essa característica concede aos linfócitos função importante na manutenção do equilíbrio do meio interno orgânico, conferindo aos mesmos, capacidade de detectar e reagir com antígenos diversos (ABBAS & LICHTMAN, 2005).

## 1.2 Linfócitos

As células do sistema imune compõem os glóbulos brancos sanguíneos ou leucócitos, sendo que os linfócitos (Figura 1) representam cerca de 20-30% dos leucócitos totais em indivíduos saudáveis. Os linfócitos são identificados na microscopia óptica por uma massa nuclear abundante, homogênea, que ocupa quase

todo o citoplasma celular. São linhagens celulares derivadas das células-tronco linfóides presentes na medula óssea (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999).

De acordo com o diâmetro celular e outras características, como a presença de grânulos citoplasmáticos, os linfócitos são classificados em grandes granulares e pequenos agranulares. Os grandes granulares possuem diâmetro aproximado de 20 micrômetros ( $\mu\text{m}$ ), constituem um pequeno percentual do sangue circulante e são denominados células *natural killer* (NK) ou linfócitos não B não T. Ressalte-se que as células NK e as células T provavelmente se originam das mesmas linhagens de células-tronco, no entanto as primeiras não sofrem processamento tímico (TERRA & MAIA, 2010). Os linfócitos pequenos agranulares possuem diâmetro que varia entre 6-8 $\mu\text{m}$ . Fazem parte desse grupo os linfócitos B e T, também denominados células B e T (ABBAS & LICHTMAN, 2005). Na microscopia ótica, os linfócitos B e T apresentam morfologia análoga, o que impede diferenciá-los. Contudo, a diferenciação pode ser obtida pela determinação do imunofenótipo dessas células (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999).

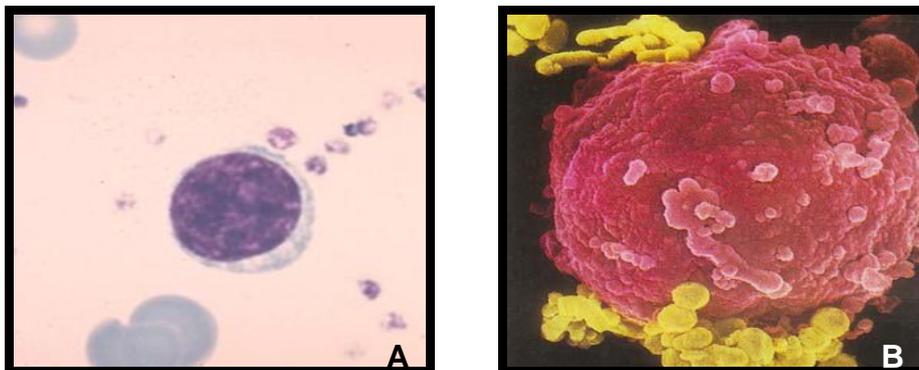


FIGURA 1 - Fotomicrografia de linfócito. A) Célula redonda, com núcleo grande e citoplasma escasso. Giemsa, objetiva 100x. B) Aparência de um linfócito em microscopia eletrônica de varredura. 20.000x

Fonte: Adaptado de MARTINHO et al. (2004)

Ressalte-se que os linfócitos não expressam o mesmo imunofenótipo durante todo o ciclo celular, ocorrendo mudanças dependentes de estágios de maturação e ativação celulares (GONZALEZ et al., 2000). Ainda, a quantidade de linfócitos B e T em determinado local varia em função do tipo de resposta imune, bem como do tipo e extensão da lesão. TROMPIERI-SILVEIRA et al. (2009) avaliaram o imunofenótipo do infiltrado linfocitário no tumor venéreo transmissível experimentalmente transplantado, durante as fases de progressão e regressão tumoral, por meio da técnica de imunohistoquímica, com os anticorpos anti-CD79 (pan linfocitário B), anti-CD4 (anti-linfócito T auxiliar) e anti-CD8 (anti-linfócito T citotóxico). Os autores observaram maior quantidade de linfócitos B (CD79+) e T (CD4+ e CD8+) nas fases de regressão e progressão, respectivamente (Figura 2).

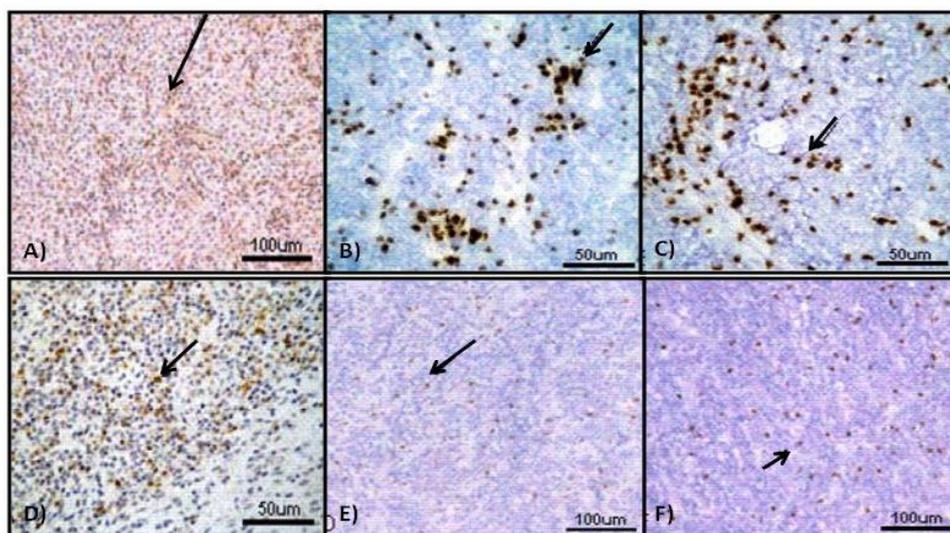


FIGURA 2 – Fotomicrografia do tumor venéreo transmissível experimentalmente transplantado em cão. Em A (CD79+), B (CD4+) e C (CD8+), fase de

progressão tumoral. Em D (CD79+), E (CD4+) e F (CD8+), fase de regressão tumoral. Observe que a marcação para linfócitos B (CD79+) é menor na fase de progressão (A) em relação à fase de regressão tumoral (D). Já as marcações para linfócitos T (CD4+ e CD8+) predominam na fase de progressão (B e C) em relação à fase de regressão tumoral (E e F)

Fonte: Adaptado de TROMPIERI-SILVEIRA et al. (2009)

### 1.2.1 Linfócitos B

Os linfócitos imaturos são formados no tecido hematopoiético, no entanto, não estão aptos a expressar antígenos. Parte desses linfócitos, denominados células pré-B, tem sua maturação completada no próprio tecido medular, formando os linfócitos B. Ao final do processo, essas células, com propriedade imunitária efetiva, migram e são armazenadas principalmente no baço (ABBAS & LICHTMAN, 2005).

As células B possuem um único receptor para proteínas, denominado receptor da célula B ou sítio BCR. Ressalte-se que o BCR é uma imunoglobulina de superfície, que possui um domínio variável, permitindo que se formem diferentes tipos de receptores BCR. Os diferentes receptores BCR de superfície poderão se ligar a uma gama de antígenos, salientando-se que cada receptor BCR formado é específico para um antígeno particular (AGEMATSU et al., 2000).

Quando um antígeno é exposto ao receptor BCR ocorre ativação da célula B, que pode se diferenciar em outros tipos celulares, como plasmócitos e células B de memória (TOWNSEND et al., 1999). Os plasmócitos sintetizam e secretam grandes quantidades de imunoglobulinas, ou anticorpos, que atuam contra antígenos específicos, desempenhando importante papel na regulação da resposta imune humoral (DOGAN et al., 2009). Em um estudo que avaliou os níveis de imunoglobulinas em ratos infectados por *Trypanosoma evansi*, GRESSLER et al. (2010) obtiveram níveis séricos elevados de

IgG e IgM pelo teste de ELISA, demonstrando que os animais apresentaram resposta imunológica contra o flagelado.

Em relação às células B de memória, sabe-se que estas adquirem maior longevidade após diferenciação, sendo capazes de responder mais rapidamente a uma segunda exposição ao mesmo antígeno. Assim, constituem componentes essenciais do sistema imune secundário ou adaptativo (AGEMATSU et al., 2000).

### 1.2.2 Linfócitos T

Parte dos linfócitos imaturos formados na medula óssea sofre diferenciação para pró-timócitos, tendo sua maturação completada no timo e originando os linfócitos T (LETTERIO, 2005). Os linfócitos T atuam como célula efetora da imunidade caracterizada pela resposta imune celular e pela capacidade de ativar outros tipos celulares, como macrófagos e linfócitos B (AGEMATSU et al., 2000; ABBAS & LICHTMAN, 2005).

A célula T possui um receptor específico (receptor TCR), que é uma glicoproteína heterodimérica formada por quatro grupos de genes ligados entre si por meio de pontes dissulfídicas, permitindo o reconhecimento de uma ampla variedade de antígenos pelos linfócitos T (LETTERIO, 2005). O receptor TCR encontra-se associado a um complexo de peptídeos (CD3), sendo este componente responsável pela ativação do linfócito T, que ocorre no momento da ligação antígeno/receptor. Ressalte-se que os linfócitos T reconhecem somente partes de antígenos específicos. No aspecto molecular, esses antígenos são apresentados aos receptores TCR por grupos celulares específicos, como células dendríticas ou macrófagos, que por sua vez estão ligados às moléculas do

complexo maior de histocompatibilidade (MHC) (GAO & JACKOBSEN, 2000; HARMELIN et al., 2002).

Os genes do MHC codificam proteínas de membrana especializadas, que atuam apresentando partes específicas de antígenos para que sejam reconhecidas pelos linfócitos T (HARMELIN et al., 2002). O MHC foi descoberto como um amplo *locus* contendo genes polimórficos que determinavam o resultado de transplantes de tecidos entre indivíduos. Contudo, já foi estabelecido que a principal função das proteínas do MHC é a apresentação de peptídeos às células T (AGEMATSU et al., 2000; ABBAS & LICHTMAN, 2005).

O MHC divide-se em dois conjuntos de moléculas de superfície celular altamente polimórficas, o MHC classe I (MHC-I) e o MHC classe II (MHC-II). As moléculas da classe MHC-I estão presentes na membrana celular das células nucleadas do organismo. Essa classe de MHC reconhece antígenos protéicos exógenos e são reconhecidos por linfócitos T citotóxicos (CD8+) (GAO & JACKOBSEN, 2000; SAWICKI et al., 2001). Já os MHC-II são expressos somente em células apresentadoras de antígenos, como células dendríticas, fagócitos mononucleares e linfócitos B. As moléculas do MHC-II ligam-se aos peptídeos derivados de proteínas endocitadas e são reconhecidos pelas células T auxiliares ou *helper* (CD4+) (HSIAO et al., 2002; GAJEWSKI et al., 2006). De acordo com HARMELIN et al. (2002), a rejeição dos transplantes pode ser evidenciada pela expressão de moléculas MHC-I e II em pacientes submetidos a esses procedimentos. Para isso, os autores promoveram o transplante de células neoplásicas de tumor venéreo transmissível canino em modelos experimentais de ratos. Observaram macroscopicamente que o tumor se desenvolveu normalmente e

por imunofenotipagem confirmaram a ausência de expressão das moléculas MHC-I e II nas células tumorais.

Funcionalmente os linfócitos T ativados sofrem expansão clonal e se dividem em três subtipos, de acordo com a função que desempenham quando determinado antígeno é apresentado ao sistema imune (HARMELIN et al., 2002).

O linfócito T auxiliar ou *helper* (LTh), mensageiro do sistema imunitário, emite sinais a outros leucócitos a fim de promover um conflito imunológico contra o agente agressor. O LTh, por meio de seu receptor de superfície, o CD4, interage com macrófagos ativados ligados aos antígenos, e reconhece epítomos do antígeno apresentado (HSIAO et al., 2008). Paralelamente, essas células exercem função reguladora e estimulam principalmente o crescimento e a proliferação de linfócitos T citotóxicos (LTc), linfócitos T supressores (LTs) e linfócitos B que se diferenciam em plasmócitos. Ativam também macrófagos e promovem auto-estimulação, ou seja, um determinado LTh estimula o crescimento de toda população de LTh (ZOU, 2006).

O LTh ativado sofre expansão clonal mediada pela interleucina 1 (IL-1) e se diferencia em dois subtipos, LTh 1 e LTh 2, que secretam interleucinas distintas, cada uma com uma função específica. O LTh 1 produz interleucina 2 (IL-2) e interferon gama (IFN- $\gamma$ ), ambos relacionados principalmente com a resposta imunitária celular (HSIAO et al., 2008). O LTh 2 produz as interleucinas 4, 5, 6 e 10, sendo que as interleucinas 4 (IL-4) e 10 (IL-10) são as mais importantes e estão relacionadas com a resposta imune humoral (SOUZA et al., 2010).

A membrana superficial dos linfócitos T citotóxicos (LTc) possui receptores de membrana do tipo CD8, cuja principal função está ligada ao reconhecimento de células que expressam o MHC-I, promovendo a lise celular pela destruição da membrana

(HSIAO et al., 2002). São estimulados via IL-2, produzida pelo LTh1, que gerencia a expansão clonal de LTc na resposta imunitária mediada por células (LIN et al., 2010).

Em relação aos linfócitos T supressores (LTs), MARTINHO et al. (2004) mencionam que seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado. Apesar disso, esses linfócitos modulam a resposta imunitária por estímulos inibitórios e tem como principais receptores de membrana os complexos peptídicos CD3 e CD8. Os LTs inativam os LTh e LTc, limitando a reação imune. Também participam do mecanismo de *feedback* negativo com os linfócitos T helper. Dessa forma, os LTh ativam os LTs, que acabam por modular a ação dos próprios LTh, impedindo que estes exerçam sua atividade de forma excessiva (ZOU, 2006; HSIAO et al., 2008). Os LTs também participam da tolerância imunológica, mecanismo pelo qual o sistema imune impede que os leucócitos exerçam seus efeitos sobre as próprias células do organismo. Portanto, se houver deficiência na produção ou ativação dos LTs, enfermidades de caráter auto-imune podem ser desencadeadas nos tecidos do organismo animal (GAO & JACKOBSEN, 2000; SAWICKI et al., 2001).

### **1.3 Fisiopatogenia da resposta imune celular específica**

Para que a resposta imune celular atue perfeitamente, uma cascata de ações complexas, sincronizadas e intrincadas deve ser estimulada. Ao se estudar o imunofenótipo dos linfócitos, seja em relação a determinada doença infecciosa ou mesmo a neoplasias de ordens diversas, é primordial compreender quais mecanismos desencadeados nesse tipo de resposta culminam com a expressão de marcadores específicos para células T nos tecidos (ABBAS & LITCHMANN, 2005).

De forma simplificada, segue-se à fisiopatogenia. A molécula CD3 é formada por um conjunto de cinco polipeptídeos. Quando um antígeno é apresentado ao receptor do linfócito T (TCR), o CD3 envia sinais para que se proceda a ativação linfocitária. A emissão desse sinal se dá pela fosforilação do CD3, mediada pela guanosina trifosfato (GTP). Por sua vez, o peptídeo CD3 fosforilado ativa a enzima fosfolipase C (TIZARD, 2004), que hidrolisa o PIP2 (4,5-bifosfato de fostatidil-inositol) em IP3 e DAG, trifosfato de inositol e diacil glicerol, respectivamente. O IP3 estimula a liberação do cálcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) das reservas intracitoplasmáticas para o citoplasma. O  $\text{Ca}^{++}$  livre ativa as enzimas quinases, que promovem a fosforilação das proteínas por meio da remoção de um grupo fosfato do ATP. As proteínas fosforiladas migram para o núcleo do linfócito T, ativando a transcrição do RNA mensageiro para que ocorra a síntese de interleucinas, especialmente IL-1 e IL-2. Paralelamente, o DAG, em associação ao  $\text{Ca}^{++}$  livre, promove a ativação da proteína fosfoquinase C ou enzima PKC, que também promove a fosforilação de proteínas, além de estimular a transcrição de genes no núcleo celular. A PKC ainda promove a fosforilação de proteínas que liberam interleucinas para o meio externo, estimulando a resposta imune humoral (RIH) ou a resposta imune celular (RIC). Todo esse mecanismo de ativação de genes vindo da interação TCR-CD3-epítipo é chamado de primeiro sinal (MARTINHO et al., 2004).

Para ocorrer ativação dos LTh é necessário o envio de um segundo sinal à célula, incitado por um co-estimulador, representado pela IL-1 (TIZARD, 2004). Esse sinal, ainda não esclarecido quanto à sua natureza, resulta na transcrição de genes para citocinas, como a IL-2. Desse modo, observa-se que o linfócito necessita de dois sinais para ser ativado: o primeiro ocorre da interação TCR-CD3-antígeno e o segundo da IL-1 co-estimulador.

A IL-2 é uma proteína autócrina, que atua junto ao próprio LTh que a produziu e também ao LTc, estimulando a mitose desses grupos. Esse estímulo ocorre quando o complexo ativo TCR-CD3-antígeno estimula a transcrição do gene do receptor de IL-2 e a expressão desse receptor na superfície celular. A IL-2, ao se ligar ao receptor citado, ativa os mensageiros intracelulares, estimulando maior replicação do DNA celular, propiciando assim, aumento da mitose (VALDEZ et al., 2003). Desse modo, quando a IL-2 liga-se ao receptor de superfície específico, ocorre expansão clonal, ou seja, proliferação de linfócitos T específicos a partir do LTh que o produziu, e expansão dos LTc para que ocorra a resposta imune celular (ABBAS & LICHTMAN, 2005).

Como mencionado, o gene da IL-2 é ativado sob estímulo de proteínas fosforiladas no citoplasma, das quais, a imunossupressora ciclosporina, que inibe a fosforilação das proteínas que estimulam IL-2 e, dessa forma, não ocorre mais estímulo para a sua produção. Indiretamente, ocorre inibição da proliferação de LTh e LTc, bloqueando a RIC (VALDEZ et al., 2003). Os principais eventos desencadeados durante a ativação do linfócito T estão representados na Figura 4.

#### **1.4 Características gerais da resposta imune contra neoplasias**

De acordo com SWANN & SMITH (2007), o sistema imunológico pode impedir o crescimento neoplásico, mediado principalmente pela atividade dos linfócitos T e IFN- $\gamma$ . Os autores ainda correlacionaram a presença da resposta imune adaptativa à manutenção das neoplasias em fase de repouso, quando o organismo encontra-se em condições favoráveis.

Diversos estudos demonstram o aumento da incidência de neoplasias em pacientes que foram submetidos a procedimentos de transplantes de órgãos e tecidos

em relação àqueles que não sofreram esse tipo de intervenção. Tendo em vista que pacientes transplantados necessitam de rigorosa terapia imunossupressora para o controle efetivo da rejeição aguda, esses estudos sugerem grande participação do sistema imune na prevenção do câncer (LANZA et al., 2009; MELLO JÚNIOR et al., 2006).

Embora a resposta imune represente papel fundamental na prevenção do desenvolvimento tumoral, sabe-se que células neoplásicas desenvolvem mecanismos para driblar e escapar da resposta imune inata e adaptativa, seja pela seleção de variantes celulares neoplásicas não imunogênicas, processo conhecido por imunostágio ou imunosseleção da neoplasia, ou ainda por supressão ativa da resposta imune (ZITVOGEL et al., 2008).

O sistema imune desempenha três papéis primordiais na prevenção dos tumores. Inicialmente protege o organismo das neoplasias induzidas por vírus, por meio de supressão ou eliminação viral. O segundo mecanismo do sistema imune para prevenir uma neoformação consiste na eliminação de agentes patógenos, o que, além de contribuir para a resolução da inflamação ou exacerbação de seus efeitos, impede a instalação de um microambiente propício à gênese tumoral a partir de um processo inflamatório. Por último, o sistema imune é ainda capaz de identificar e eliminar células tumorais com base na expressão de L<sub>Tc</sub> específicos para antígenos tumorais, exercendo uma vigilância imunológica. Os L<sub>Tc</sub> ao se ligarem a esses antígenos eliminam as células geneticamente mutadas antes que se proliferem e instalem com propriedade no organismo (SWANN & SMITH, 2007).

De acordo com DUNN et al. (2002), apesar do importante papel da vigilância imunológica, muitos tumores se desenvolvem em organismos com o sistema

imunológico ativo. Assim, esses autores introduziram o conceito de imunoestágio tumoral, a fim de esclarecer a função do sistema imunológico na gênese neoplásica.

O imunoestágio descreve o desenvolvimento tumoral em três fases: eliminação, equilíbrio e escape (Figura 5) (DUNN et al., 2004). A fase de eliminação corresponde ao terceiro papel que o sistema imunológico desempenha, de vigilância imunológica. Dessa forma, células e proteínas do sistema imune detectam e eliminam células neoplásicas que resultaram da falha de mecanismos intrínsecos de supressão tumoral. Essa fase é considerada completa quando todas as células neoplásicas são eliminadas. No entanto, se apenas uma parte das células for eliminada, o processo evolui para o segundo estágio (DUNN et al., 2004).

Na segunda fase, ocorre equilíbrio temporário entre o sistema imune e o microambiente tumoral. O tumor permanece em estado de dormência ou evolui lentamente, acumulando maiores mutações no DNA e maior pleomorfismo na expressão gênica, modulando assim a expressão dos antígenos específicos dos tumores. Nesse momento, o sistema imune exerce uma pressão seletiva na tentativa de eliminar as células mais vulneráveis e impedir a expansão clonal, controlando a progressão tumoral (BERGMAN, 2010).

Se a resposta imunológica não for suficiente para eliminar as células mutadas, o processo evolui e ocorrerá a seleção de variantes de células tumorais resistentes à imunidade anti-neoplásica, caracterizando assim a fase de escape do conceito de imunoestágio. Durante essa fase, ocorre uma série de mutações gênicas e a neoplasia geralmente apresenta comportamento biológico maligno, crescendo de forma descontrolada e progressiva, com a possibilidade de infiltrar o sítio primário e alcançar órgão distantes pelo processo de metástase (ZOU et al., 2006).



de escape, tornam-se resistentes à eliminação mediada pelo sistema imune, ocorrendo expansão clonal e progressão da neoplasia

Fonte: Adaptado de Smith et al. (2006)

O tumor venéreo transmissível canino é um exemplo clássico de neoplasia que evolui de acordo com as fases do imunoestágio. Compreende uma neoformação transmissível entre cães, principalmente durante a copulação, por transplante e implante de células tumorais. Para colonizar um novo hospedeiro, as células modificam o ambiente e se instalam em hospedeiros alogênicos (FASSATI & MITCHISON, 2010). Em muitos casos, após a fase de crescimento inicial, o tumor eventualmente acaba regredindo, sendo eliminado. Os animais expostos desenvolvem anticorpos contra a neoplasia (fase de eliminação) (SANTOS et al., 2008). Quando o tumor não é eliminado, apresenta crescimento gradativo, inicialmente visualizado como pequenas pápulas hiperêmicas que evoluem lentamente com o tempo (fase de equilíbrio) (TROMPIERI-SILVEIRA, 2009). Se o tumor persistir, a evolução agora é rápida e a apresentação clínica como proliferações nodulares, papilares multilobuladas, aspecto friável, superfície inflamada e ulcerada, além de acentuada vascularização. Nessa fase as células neoplásicas apresentam falhas na expressão das moléculas do MHC (células não imunogênicas), o que permite o escape da resposta imune (fase de escape). A lesão pode ainda metastatizar, culminando com a morte, especialmente de hospedeiros imunossuprimidos (LIAO et al., 2003).

A papilomatose é uma neoplasia comumente relatada em muitas espécies, incluindo a canina, felina, bovina e humana. Caracteriza-se como uma neoplasia viral epitelial causada pelo papilomavírus e também evolui conforme as fases do imunoestágio. O vírus inicialmente invade e se prolifera nas células epidermais da

camada basal, podendo sofrer regressão espontânea imunomediada principalmente por células T (fase de eliminação) (ABBAS & LICHTMAN, 2005). No entanto, algumas infecções por papilomavírus não regridem espontaneamente e pode ocorrer progressão tumoral gradativa (fase de equilíbrio). Finalmente, em hospedeiros imunodeprimidos o tumor pode avançar e metastatizar, causando prejuízos e até mesmo cursando com a morte do portador (NICHOLLS & STANLEY, 2000).

#### **1.4.1 Papel dos linfócitos na resposta imune anti-neoplásica**

De acordo com TIZARD (2004), os macrófagos ativados, as células *natural killer* (NK), bem como os linfócitos T caracterizam-se como os principais grupos celulares do sistema imune envolvidos na eliminação das células neoplásicas.

A maior parte dos estudos experimentais que avalia a resposta imune dos portadores de neoplasias baseia-se em imunofenotipagem específica para linfócitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup> (GAO & JACKOBSEN, 2000; LIAO et al., 2003; LISSONI et al., 2008; TROMPIERI-SILVEIRA, 2009; HSIEH et al., 2010; LIN et al., 2010).

Para que as células T CD8<sup>+</sup> reconheçam os de antígenos tumorais são necessários que os epítopos das células neoplásicas sejam englobados pelas células apresentadoras de antígenos (APCs). Assim, os antígenos tumorais são processados no interior das APCs e os peptídeos derivados se ligam às moléculas MHC-I, para então serem apresentados às células T CD8<sup>+</sup>. As APCs expressam coestimuladores (IL-1) que enviam sinais para a diferenciação das células T CD8<sup>+</sup> em células T citotóxicas anti-neoplásicas, induzindo a morte das células tumorais (Figura 6) (ZOU, 2006).

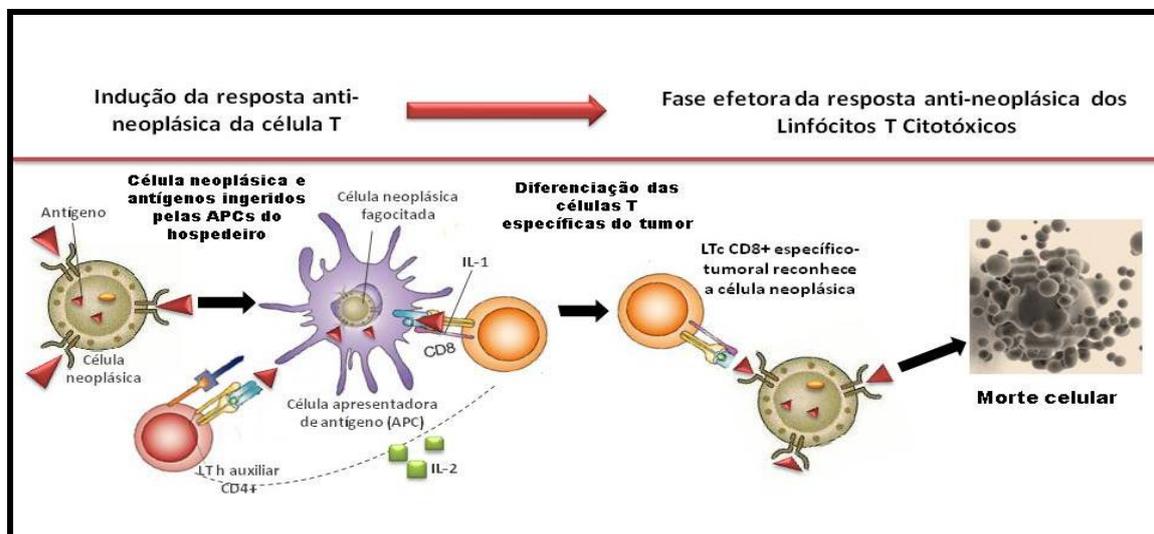


FIGURA 6 – Indução da resposta imune mediada pelas células T contra células neoplásicas. Indução da resposta anti-neoplásica mediada pela célula T CD8+ ocorre pelos processos de reconhecimento dos antígenos e fagocitose da célula neoplásica pelas células apresentadoras de antígenos (APCs). Os antígenos tumorais são processados no interior das APCs e apresentados às células T CD8+. As APCs expressam IL-1 que enviam sinais para diferenciação das células T CD8+. As APCs também estimulam os linfócitos T auxiliares (CD4+) a expressarem IL-2, auxiliando na diferenciação das células CD8+ que se ligam e eliminam as células neoplásicas.

Fonte: Adaptado de ABBAS & LICTMANN (2005)

Estudos de NAKANO et al. (2001) demonstraram alto percentual de linfócitos T positivos para CD8 no carcinoma renal. Nesse contexto, os autores mencionaram que isso indica atividade anti-neoplásica das células efetoras da imunidade. As células T CD8+ também atuaram sobre células neoplásicas ovarianas, induzindo apoptose (BEM-HUR et al., 2000). Ainda, NICHOLLS & STANLEY (2000) avaliaram a expressão das células T citotóxicas em relação ao papilomavírus e atribuíram sua presença à regressão espontânea da neoplasia. Os autores inferiram que

os linfócitos T citotóxicos desencadearam resposta imunomediada anti-neoplásica contribuindo para eliminação natural do tumor.

No Quadro 1 estão descritas as principais classes de antígenos reconhecidos pelos linfócitos T (CD8+), bem como exemplos de suas alterações correspondentes, a fim de ilustrar a importância desses antígenos na imunidade tumoral. Os linfócitos CD8+ podem detectar desde proteínas normais do tecido que sofreram mutação gênica, produtos de oncogenes, superexpressão e aberração das proteínas teciduais ou ainda produtos de vírus oncogênicos (ABBAS & LITCHMANN, 2005).

QUADRO 1 – Principais classes de antígenos tumorais reconhecidos por linfócitos T CD8+ (específicos do tumor)

<b>Principais classes de antígenos tumorais reconhecidos pelos linfócitos T</b>	<b>Exemplos</b>
Mutação gênica de proteína tecidual por exposição à radiação ou substâncias cancerígenas	Mutação de diferentes proteínas em melanomas
Produto de oncogenes	Mutação da proteína Ras e fusão das proteínas Bcr/Abl
Mutação nos genes supressores tumorais	Mutação do gene p53
Superexpressão de proteínas teciduais	Superexpressão da enzima tirosinase, gp100, MART em melanomas
Aberração de proteínas teciduais	Antígenos de neoplasia em testículo: MAGE, BAGE
Vírus oncogênico	Papiloma vírus humano, proteínas E6 e E7 em carcinoma cervical

Fonte: Adaptado de ABBAS & LITCHMANN (2005)

Estudos mais recentes têm sido desenvolvidos na tentativa de identificar antígenos reconhecidos por linfócitos T auxiliares CD4+ (LIAO et al., 2003; TERABE

& BERZOFSKY, 2004; LISSONI et al., 2008; TROMPIERI-SILVEIRA, 2009; HSIEH et al., 2010; LIN et al., 2010).

O mecanismo de ação das células T auxiliares CD4+ ainda não está completamente elucidado, embora tenha sido descrito por LIN et al. (2010) que essas células atuam na formação de citocinas, contribuindo para o desenvolvimento efetivo dos linfócitos T citotóxicos. Adicionalmente, ao secretar citocinas, como fator de necrose tumoral (TNF) e interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), aumentam a expressão das moléculas MHC-I e a sensibilidade das células neoplásicas à lise. Indiretamente, as células CD4+, por meio do IFN- $\gamma$ , promovem ativação macrofágica, concorrendo para a efetividade da lise das células tumorais (LUSTER, 2002).

A expressão de linfócitos T auxiliares (CD4+) também foi avaliada em cães da raça boxer portadores de linfoma. Os resultados revelaram predominância do tipo celular analisado, sendo esse achado diretamente relacionado à característica de malignidade desse tumor (LURIE et al., 2008). Em relação às neoplasias mamárias, MACCHETTI et al. (2006) analisaram a expressão dos linfócitos T CD4+, visando elucidar a papel do sistema imunológico na patogênese e progressão dessa neoplasia. Os resultados do estudo sugeriram que os linfócitos T auxiliares desempenham importante papel na disseminação das células neoplásicas aos linfonodos adjacentes, predispondo a ocorrência de metástases.

Quanto à resposta humoral, pesquisas envolvendo linfócitos B em neoplasia hepática evidenciaram que a produção de imunoglobulina IgG está diretamente relacionada a expressão elevada das células B, indicando imunidade humoral no microambiente tumoral (IMAHAYASHI et al., 2000).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão acerca da influência que o sistema imune exerce sobre as células neoplásicas é essencial, dada a importância da imunidade humoral e celular na manutenção da homeostasia do organismo. Esta revisão foi importante para proporcionar maior compreensão dos efeitos que o sistema imune, em particular o infiltrado linfocitário, exerce no microambiente tumoral.

Apesar de ser um tema relativamente complexo, que requer muita dedicação para seu entendimento de forma plena, é um assunto extremamente atual e que representa grande aplicabilidade em medicina e medicina veterinária, principalmente pelos assuntos que ainda não foram abordados, bem como investigação de mecanismos e pontos-chave que não estão completamente elucidados.

Embora o impacto da imunologia no manejo clínico da maioria dos tumores já represente ganhos expressivos, vários estudos demonstram crescentes evidências de que as respostas imunes anti-câncer possam contribuir sumariamente para o controle do câncer e também como estratégia terapêutica, tendo como base a imunoterapia.

Em medicina veterinária, a compreensão das potencialidades e a descoberta de novas propriedades implicadas ao sistema imune compreendem ferramenta poderosa para auxiliar no diagnóstico de doenças humanas, veterinárias e zoonoses. Além disso, possibilita a profilaxia e o tratamento de uma gama de afecções economicamente relevantes e que muitas vezes não apresentam protocolo inteiramente eficaz, ou mesmo que causem menores danos à saúde humana e animal.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; LICHMAN, A.H. **Cellular and Molecular Immunology**. 5.ed. Philadelphia: Elsevier, 2005. p.562.

Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária é uma publicação semestral da Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia de Garça - FAMED/FAEF e Editora FAEF, mantidas pela Associação Cultural e Educacional de Garça ACEG. CEP: 17400-000 - Garça/SP - Tel.: (0\*\*14) 3407-8000

www.revista.inf.br - www.editorafaef.com.br - www.fae.edu.br.

AGEMATSU, K. et al. CD27: a memory C-cell marker. **Immunology Today**. Amsterdam, maio, 2000. v.21, n.5, p.204-206.

BEN-HUR, H. et al. Apoptosis and apoptosis-related proteins (fas, Fas ligand, Bcl-2, p53) in lymphoid elements of human ovarian tumor. **European Journal of Gynaecological Oncology**, 2000. v.21, n.1, p.53-57.

BERGMAN, P.J. Cancer Immunotherapy. **Veterinary Medicine: Small Animal Clinician**, 2010. v.40, p.507-518.

BODEY, B. et al. Controversies on the prognostic significance of tumor infiltrating leukocytes. **Anticancer Research**, Los Angeles, 2000. v.20, n.3, p.1759-1768.

DOGAN, I. et al. Multiple layers of B cell memory with different effector functions. **Nature Immunology**, New York, dez., 2009. v.10, n.12, p.1292-1230.

DUNN, G.P. et al. Cancer immunoediting from immunosurveillance to tumor escape. **Nature Immunology**, New York, 2002. v.3, p.991-998.

DUNN, G.P. et al. The three Es of cancer immunoediting. Cancer immunoediting from immunosurveillance to tumor escape. **Annual Review of Immunology**, Palo Alto, abr. 2004. v.22, p.329-360.

FASSATI, A.; MITCHISON, N.A. Testing the theory of immune selection in cancers that break the rules of transplantation. **Cancer Immunology and Immunotherapy**, Heidelberg, 2010. v.59, p.643-651.

FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. São Paulo: Editora Roca, 2002. 1335p.

GAJEWSKI, T.F. et al. Immune resistance orchestrated by the tumor microenvironment. **Immunological Reviews**, Copenhagen, 2006. v.213, p.131-145.

GALEA-LAURI, J. et al. Eliciting cytotoxic T lymphocytes against acute myeloid leukemia-derived antigens: evaluation of dendritic cell-leukemia cell hybrids and other antigen-loading strategies for dendritic cell-based vaccination. **Cancer Immunology and Immunotherapy**. Heidelberg, 2002. v.51, p.299-310.

GAO, G.F.; JAKOBSEN, B.K. Molecular interactions of coreceptor CD8 and MHC class I: the molecular basis for functional coordination with the T-cell receptor. **Immunology Today**, Amsterdam, dez. 2000. v.21, n.12, p.630-636.

GONZÁLEZ, C.M. et al. Canine transmissible venereal tumour: a morphological and immunohistochemical study of 11 tumours in growth phase and during regression after chemotherapy. **Journal of Comparative Pathology**, Edinburgh, 2000. v.122, p.241-248.

GRESSLER, L.T. et al. Níveis de imunoglobulinas em ratos infectados por *Trypanosoma evansi*. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, jan./mar. 2010. v.11, n.1, p.201-204.

HARMELIN, A. et al. Lack of MHC expression and retention of ultrastructural characteristics by xenograft transmissible venereal tumor cells in SCID mice. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, fev. 2002. v.63, p.245-249.

HESSE, M. et al. Differential regulation of nitric oxide synthase-2 and arginase-1 by type1/type 2 cytokines in vivo: granulomatous pathology is shaped by the pattern of L-arginine metabolism. **Journal of Immunology**, Baltimore, 2001. v.167, p.6533-6544.

HSIAO, Y.W.; LIAO, K.W.; CHU, R.M. Effect of tumor infiltrating lymphocytes on the expression of MHC molecules in canine transmissible venereal tumor cells. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, 2002. v.87, p.19-27.

HSIAO, Y.W. et al. Tumor-infiltrating lymphocyte secretion of IL-6 antagonizes tumor-derived TGF- $\beta$ 1 and restores the lymphokine-activated killing activity. **Journal of Immunology**, Baltimore, 2004. v.172, p.1508-1514.

HSIAO, Y.W. et al. Interactions of host IL-6 and IFN- $\gamma$  and cancer-derived TGF- $\beta$ 1 on MHC molecule expression during tumor spontaneous regression. **Cancer Immunology and Immunotherapy**. Heidelberg, 2008. v.57, p.1091-1104.

HSIEH, C.L. et al. IL-6 transfected tumor cells modulate the status of CD8+ and CD4+ T cells to control tumor growth. **Immunobiology**, Jena, 2010. v.215, p.486-491.

IMAHAYASHI, S. et al. Tumor-infiltrating B cell driven IgG recognizes tumor. **Cancer Investigation**, New York, 2000. v.18, n.6, p.530-536.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 9.ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 1999. 427p.

LANZA, L.L. et al. Epidemiologic critic literature on post-transplant neoplasms in solid organ transplantation. **Clinical Transplantation**, Copenhagen, set./out. 2009. v.23, n.5, p.582-588.

LETTERIO, J.J. TGF- $\beta$  signaling in T cells: roles in lymphoid and epithelial neoplasia. **Oncogene**, Basingstone, 2005. v.24, p.5701-5712.

LIAO, K.W. et al. Depletion of peripheral blood B lymphocytes induced by local inoculation of canine transmissible venereal tumor cells. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, jan. 2003. v.92, p.149-162.

LIN, Y.C. et al. Canine CD8 T cells showing NK cytotoxic activity Express mRNAs for NK cell-associated surface molecules. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, 2010. v.133, p.144-153.

LISSONI, P. et al. Modulation of the anticancer immunity by natural agents: inhibition of T regulatory lymphocyte generation by arabinoxylan in patients with locally or metastatic solid tumors. **Cancer Therapy**, Philadelphia, 2008. v.6, p.1011-1016.

LURIE, D.M. et al. Immunophenotypic and cytomorphologic subclassification of T-cell lymphoma in the boxer breed. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, set. 2008. v.125, n.1-2, p.102-110.

LUSTER, A.D. The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity. **Current Opinion in Immunology**, 2002. v.14, p.129-135.

MACHADO, P.R.L. et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, nov./dez. 2004. v.79, n.6, p.647-664.

MARTINHO, A.; BARROS, P.; BARROS, P. **A diversidade de linfócitos T e sua importância na resposta imunitária celular específica**. Évora: Departamento de Biologia e Imunologia, 2004. 36p. [Apostila]

Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária é uma publicação semestral da Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia de Garça - FAMED/FAEF e Editora FAEF, mantidas pela Associação Cultural e Educacional de Garça ACEG. CEP: 17400-000 - Garça/SP - Tel.: (0\*\*14) 3407-8000

MACCHETTI, A.H. et al. Tumor-infiltrating CD4+ lymphocytes in early breast cancer reflect lymph node involvement. **Clinics**, Philadelphia, 2006. v.61, n.3, p.203-208.

MELLO JÚNIOR, W.T. et al. Transplante cardíaco e neoplasias: experiência na escola paulista de medicina da Universidade Federal de São Paulo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, fev. 2006. v.86, n.2, p.113-119.

NAKANO, O. et al. Proliferative activity of intratumoral (CD8+) T-Lymphocytes as Prognostic Factor in Human Renal Cell Carcinoma: Clinicopathologic Demonstration of Anti-Tumor Immunity. **Cancer Research**, Baltimore, jul. 2001. v.61, n.13, p.5132-5136.

NICHOLLS, P.K.; STANLEY, M.A. The immunology of animal papillomaviruses. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, fev. 2000. v.73, n.2, p.101-127.

PERANTEAU, W. H. et al. Il-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. **Journal of Investigative Dermatology**, Baltimore, jan. 2008. v.128, n.7, p.1852-1860.

SÁNCHEZ-SERVÍN, A. et al. TP53 polymorphisms allow for genetic sub-grouping of the canine transmissible venereal tumor. **Journal of Veterinary Science**, Suwon, 2009. v.10, n.4, p.353-355.

SANTOS, F.G.A. et al. Apoptosis in the transplanted canine transmissible venereal tumor during growth and regression phases. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, 2008. v.60, n.3, p.607-612.

SAWICKI, M.W. et al. Structural basis of MHC Class I recognition by natural killer cell receptors. **Immunological Reviews**, Copenhagen, 2001. v.181, p.52-65.

SWANN, J.B.; SMYTH, M.J. Immune surveillance of tumors. **Journal of Clinical Investigation**, New York, maio, 2007. v.117, n.5, p.1137-1146.

SOUZA, F.; FATTORI, K.R.; LIMA, V.M.F. Quantificação de linfócitos T regulatórios em cães com Leishmaniose visceral. **Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, mar. 2010. v.17, n.1.

SMITH, M.J.; DUNN, G.P.; SCHREIBER, R.D. Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. **Advances in Immunology**, San Diego, 2006. v.90, p.1-50.

TERABE, M.; BERZOFSKY, J.A. Immunoregulatory T cells in tumor immunity, **Current Opinion in Immunology**, London, abr. 2004. v.16, n.2, p.157-162.

TERRA, B.; MAIA, A.M. Leucemia de grandes linfócitos granulares. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Santos, 2010. v.32, n.2, p.141-148.

TIZARD, I.R. **Veterinary Immunology: An Introduction**. 7.ed. Philadelphia: Saunders, 2004. p.494.

TOWNSEND, S.E.; WEINTRAUB, B.C.; GOODNOW, C.C. Growing up on the streets: why B-cell development differs from T-cell development. **Immunology Today**, Amsterdam, maio, 1999. v.20, n.5, p.217-220.

TROMPIERI-SILVEIRA, A.C. et al. Immunohistochemical expression of B and T-lymphocytes and TGF- $\beta$  in experimentally transplanted canine venereal tumor. **Ciência Rural**, Santa Maria, jul. 2009. v.39, n.4, p.1148-1154.

VALDEZ, H. et al. Interleukin-2 increases CD4+ Lymphocyte numbers but does not enhance responses to immunization: results of A5046s. **Journal of Infectious Diseases**, jan. 2003. v.15, n.187, p.320-325.

WRZESINSKI, S.H.; WAN, Y.Y.; FLAVELL, R.A. Transforming growth factor- $\beta$  and the immune response: implications for anticancer therapy. **Clinical Cancer Research**, Philadelphia, set. 2007. v.13, n.18, p.5262-5270.

ZITVOGEL, L. et al. The Anticancer Immune Response: indispensable for therapeutic success? **Journal of Clinical Investigation**, New York, jun, 2008. v.118, n.6, p.1991-2001.

ZOU, W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. **Nature Reviews Immunology**, London, abr, 2006. v.6, p.295-305.

Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária é uma publicação semestral da Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia de Garça - FAMED/FAEF e Editora FAEF, mantidas pela Associação Cultural e Educacional de Garça ACEG. CEP: 17400-000 - Garça/SP - Tel.: (0\*\*14) 3407-8000

[www.revista.inf.br](http://www.revista.inf.br) - [www.editorafaef.com.br](http://www.editorafaef.com.br) - [www.faef.edu.br](http://www.faef.edu.br).