

Imunovigilância e Imunoedição de Neoplasias: Implicações Clínicas e Potencial Terapêutico

Cancer Immunosurveillance and Immunoediting: Clinical Implications and Therapeutic Potential

Thaissa Torrezini¹, Daniel Abensur Athanazio²

Resumo

Neoplasias representam uma das três principais causas de morte no mundo. A compreensão dos mecanismos de transformação e progressão tumorais é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento, especialmente no contexto de neoplasias em estágios avançados cujos tratamentos atuais são ineficientes. O conceito de imunovigilância foi originalmente proposto como a capacidade do sistema imune de reconhecer e inibir o processo neoplásico. Recentes avanços no campo da Imunologia básica acrescentam o conceito complementar da imunoedição, no qual a pressão seletiva do sistema imune molda o perfil antigênico dos tumores. Uma complexa rede de vias de sinalização de células, incluindo linfócitos NK, NKT, T e macrófagos, está envolvida neste processo. As hipóteses da imunovigilância e imunoedição são demonstradas em diversos modelos experimentais; no entanto, sua comprovação em humanos é complicada por uma série de limitações metodológicas. Assim, o presente trabalho revisa o histórico e as principais observações experimentais, assim como discute os achados em humanos mais relevantes sobre o tema.

Palavras-chave: Neoplasias, Imunovigilância, Imunoedição, Regressão espontânea, Inflamação crônica

¹Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Universidade Federal da Bahia (UFBA) - Salvador (BA), Brasil

²Departamento de Biointeração da Universidade Federal da Bahia (UFBA) - Salvador (BA), Brasil

Endereço para correspondência: Thaissa Torrezini, Departamento de Biointeração - ICS - UFBA, Av. Reitor Miguel Calmon s/nº - Campus do Canela Salvador (BA), Brasil - CEP: 40110-100. E-mail: dathanazio@cpqgm.fiocruz.br

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas, ou cânceres, representam um conjunto de doenças responsáveis por sete milhões de mortes anuais, ou seja, 12,5% de todos os óbitos no mundo¹. No Brasil, as neoplasias estão em segundo lugar como causa de mortalidade geral (15,1%), superadas apenas pelas doenças cardiovasculares (31,6%) e à frente das causas externas (14,6%)². A compreensão dos mecanismos básicos envolvidos no crescimento tumoral é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, especialmente para as formas mais avançadas da doença para as quais as opções atuais têm impacto limitado na sua progressão.

Apesar de o câncer, geralmente, derivar de um único clone de células transformadas, o processo de progressão tumoral promove considerável diversidade genética entre as células neoplásicas em crescimento³. Tais células são submetidas a inúmeros mecanismos de pressão seletiva, incluindo a hipóxia por vascularização inadequada e, provavelmente, o ataque pelo sistema imune. A seqüência de eventos, desde a primeira célula alterada até a metástase, envolve uma série de interações entre a célula tumoral e células imunes, estromais, endoteliais e macrófagos que estão envolvidas em processos tão diversos quanto angiogênese, invasão e evasão imune. Este processo pode ocorrer ao longo de décadas, visto que o tempo estimado da evolução da célula transformada em câncer clinicamente detectável requer um período médio estimado de 20 anos⁴. Apenas recentemente, a compreensão sobre a relação entre imunidade e neoplasias avançou a partir de novas ferramentas para estudos experimentais.

No início do século XX, em 1909, Paul Ehrlich propôs o papel do sistema imune no controle do crescimento de tumores, porém o estágio de desenvolvimento experimental da Imunologia naquele período não permitiu a comprovação científica da hipótese. Na década de 1950, Macfarlane Burnet e Lewis Thomas formalizaram a hipótese da imunovigilância, sugerindo inclusive que a principal vantagem evolutiva da imunidade celular seria o controle do crescimento neoplásico nos organismos multicelulares⁴. Um requisito para a aceitação da hipótese seria a observação experimental de que animais imunodeficientes apresentam incidência maior de neoplasias. Inicialmente, estudos em camundongos atímicos não mostraram um aumento na incidência de tumores espontâneos ou induzidos^{5,6}, o que relegou o conceito de imunovigilância ao abandono pela comunidade científica por pelo menos duas décadas.

A partir da década de 1990, no entanto, novos modelos experimentais, baseados no uso de animais transgênicos e anticorpos monoclonais, permitiram uma

abordagem mais acurada da interação entre o sistema imune e o câncer. A atuação da imunidade no controle do surgimento de neoplasias incipientes foi amplamente demonstrada no modelo murino, revigorando o conceito de imunovigilância e, inclusive, demonstrando o papel do sistema imune no controle do crescimento de neoplasias em estágios mais avançados. Com isso, em uma ampliação do conceito inicial de imunovigilância, o sistema imune exerce uma pressão seletiva sobre os tumores, induzindo sua eliminação ou seleção de subclones menos imunogênicos, e assim molda seu fenótipo durante a progressão tumoral⁷.

Essa nova abordagem incluiu um novo conceito envolvendo o papel do sistema imune, o de imunoeedição. Assim, o sistema imune interage com a célula tumoral não só na sua formação, mas também no seu desenvolvimento. Este processo envolve a seleção de mecanismos de evasão pelas células tumorais, permitindo o seu crescimento até o estágio clinicamente detectável. O processo que envolve a imunoeedição é constituído de três fases, sendo denominado "os três Es da imunoeedição"⁷. Inicialmente, o sistema imune reconhece as células transformadas e recruta moléculas pró-inflamatórias, caracterizando o processo de eliminação. Em um segundo momento, as células tumorais selecionadas que não foram destruídas geram variantes que carregam mutações possibilitando a resistência. Segue-se uma fase de equilíbrio com o sistema imune, na qual coexistem as células de baixa imunogenicidade que compõem o tumor e as células e moléculas responsáveis pelo controle do crescimento das mesmas. Por fim, após esta seleção natural darwiniana, as células tumorais se desenvolvem agora em um ambiente virtualmente anérgico (fase de evasão).

Um processo semelhante de controle de neoplasias pelo sistema imune em humanos, como evidenciado em camundongos⁸, só poderia ser comprovado se pacientes imunodeficientes ou imunossuprimidos apresentassem risco maior de desenvolver neoplasias. No entanto, esta pergunta não é fácil de ser respondida. Populações de indivíduos com perda da imunidade adaptativa celular, cujos principais exemplos são pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e receptores de transplantes de órgãos sólidos submetidos à terapia imunossupressora crônica, têm claramente um risco maior de desenvolver neoplasias relacionadas a vírus, como carcinoma do colo do útero associado ao vírus do papiloma humano (HPV), linfomas associados ao vírus de Epstein-Barr (EBV) e sarcoma de Kaposi associado ao herpesvírus humano tipo 8 (HHV8)⁹⁻¹³. No entanto, o aumento desses tumores reflete a ausência de resposta ao vírus e não necessariamente as neoplasias que eles causam. Portanto, a comprovação da imunovigilância em humanos deve

ser buscada nos relatos de incidência de tumores sólidos sem associação viral conhecida nas populações de indivíduos com baixa imunidade. Neste caso, os dados nem sempre são concordantes⁹⁻¹⁶, e essas variações de resultados podem dificultar a elucidação do papel do sistema imune no desenvolvimento do câncer em humanos, o que será abordado nesta revisão.

Revisões de literatura estão disponíveis sobre o tema^{4,7,17}; no entanto, enfatizam as bases experimentais e os avanços moleculares recentes neste campo. A aplicação dos conceitos de imunovigilância e imunoedição em humanos terá grande potencial em diversos campos da Oncologia, sendo alguns pontos pouco discutidos na literatura médica. Caso seja possível evidenciar a existência desses processos em humanos, importantes implicações poderão ser discutidas, tais como: a relação entre inflamação no tumor e no prognóstico; as possíveis conexões neuro-imuno-endócrinas entre depressão e câncer; a compreensão do processo de regressão espontânea de neoplasias; as implicações disso para imunoterapia e vacinas para câncer; e novas terapias baseadas na manipulação genética. Dessa forma, o tema da relação entre imunidade e progressão tumoral envolve desde a pesquisa básica em modelos experimentais aos estudos epidemiológicos e ensaios clínicos, e seu entendimento tem aplicação para compreender o que determina o surgimento e a progressão de neoplasias, bem como indicar potenciais terapias para o câncer avançado.

MECANISMOS DE RESPOSTA IMUNE AOS TUMORES

Os braços inato e adaptativo da imunidade formam um sistema integrado de defesas do hospedeiro, no qual diversas células e moléculas funcionam cooperativamente. A expressão de genes mutantes ou ainda pela expressão

aberrante ou desregulada de genes de proteínas próprias das células normais podem ter como resultado antígenos tumorais imunogênicos. A resposta adaptativa às células tumorais depende da apresentação de epítopos destes antígenos no sítio de ligação de moléculas do MHC (complexo maior de histocompatibilidade) classe I (Figura 1A). O principal mecanismo de morte das células tumorais por vias específicas depende da ação de células T CD8+ citotóxicas que reconhecem antígenos apresentados no contexto do MHC classe I. Assim, mecanismos potenciais de evasão imune envolvem a queda da expressão dos genes do MHC classe I ou de qualquer componente envolvido nas etapas de processamento de antígenos e transporte de epítopos imunogênicos para a membrana plasmática. Por outro lado, a resposta imune a tumores pode ser estimulada pela ativação dessas vias de processamento, transporte e apresentação de epítopos, o que ocorre, por exemplo, em células somáticas sob o efeito da citocina *interferon-gama* (IFN- γ)³. Um campo de pesquisa atual tem por foco o desenvolvimento de imunoterapias, nas quais células imunes autólogas são estimuladas para responder aos tumores, uma abordagem que oferece bons resultados (entre 16%-40% de resposta terapêutica) em alguns tipos de câncer como, por exemplo, a administração de citocinas e/ou células imunes que atuam no carcinoma de células renais avançado¹⁸.

A imunidade inata envolve uma ampla variedade de células, fatores humorais e respostas de tecidos. Quanto à resposta a tumores, a principal via efetora depende das células NK (*natural killers*), linfócitos granulares assim denominados por matar células tumorais *in vitro* sem a necessidade de estímulos ou sensibilização prévia¹⁹. Estas células constituem 15% dos linfócitos do sangue periférico. A ativação dessas células depende do

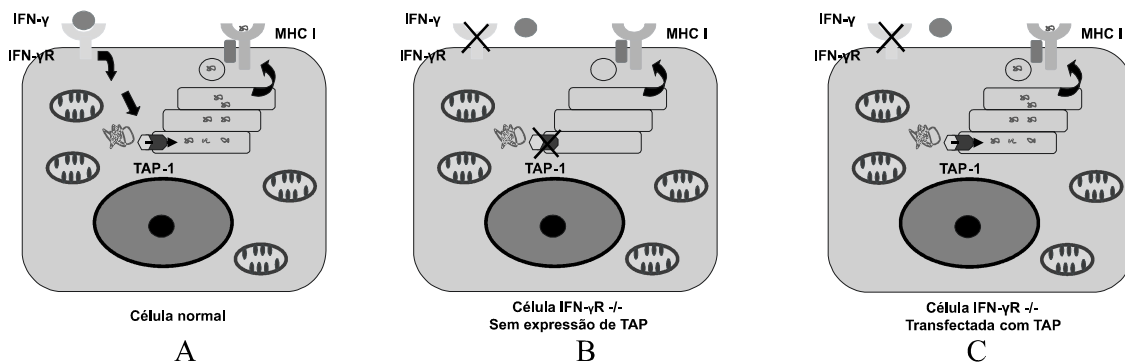


Figura 1A. Esquema demonstrando a sinalização da via do *interferon-gama* (IFN- γ) e a função da proteína TAP1, uma molécula induzida pelo IFN- γ que transporta peptídeos citosólicos para o sítio de apresentação do complexo maior de histocompatibilidade

Figura 1B. Células tumorais IFN- γ -/- demonstram a incapacidade de ativação da molécula TAP1 e são resistentes à destruição quando transplantadas em hospedeiros imunocompetentes

Figura 1C. Células transfectadas com TAP1 restauram a apresentação de peptídeos via complexo maior de histocompatibilidade, aumentando a imunogenicidade de células IFN- γ -/- que voltam a ser alvo do sistema imune

equilíbrio entre os sinais estimulantes e inibitórios dos seus receptores. As células somáticas normais não são alvo porque os sinais inibitórios provenientes de moléculas MHC classe I normais sobrepujam os sinais de ativação. Os receptores de inibição, denominados KIR (*killer immunoglobulin-like receptors*), reconhecem grupos de alelos do MHC I, sendo que diferentes células NK reconhecem diferentes alelos do MHC I. Nas células tumorais, ou células infectadas por vírus, a expressão reduzida ou alterada das moléculas do MHC interrompe os sinais inibitórios, permitindo a ativação das células NK e morte das células-alvo. Assim, o papel aparente das células NK é de "enxergar" células alteradas a partir do momento em que as células T CD8+ tornam-se "cegas", ou seja, a existência das células NK não permite que a queda da expressão de MHC classe I possa ser usada como mecanismo de escape de células tumorais ou infectadas por vírus (Figura 2). A ausência de sinais inibitórios não é suficiente para que ocorra a destruição via célula NK, sendo necessária a combinação da ligação de receptores estimulantes com o desligamento de receptores inibitórios²⁰.

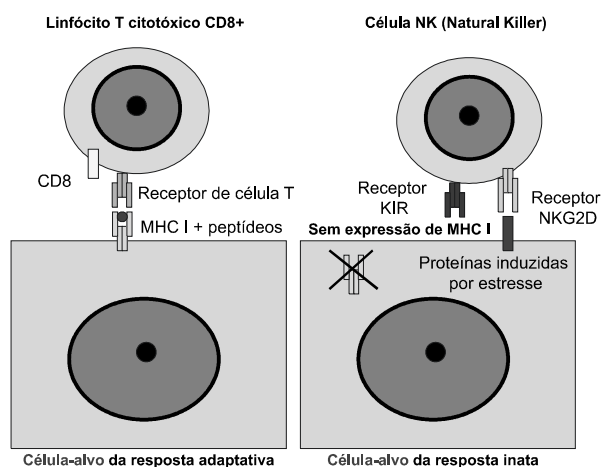


Figura 2. O papel das células T CD8+ e das células NK na resposta imune. O papel aparente das células NK é de "enxergar" células alteradas a partir do momento em que as células T CD8+ tornam-se "cegas" pela perda de expressão de moléculas do complexo maior de histocompatibilidade

Os receptores de ativação, por sua vez, reconhecem ligantes que estimulam a destruição das células-alvo. Um exemplo é o NKG2D, que está presente em quase todas as células NK e também podem ser expressos em linfócitos T CD8+ citotóxicos. Entre seus ligantes conhecidos, estão produtos dos genes MHC Ib que, diferentemente dos MHC I convencionais, aumentam sua expressão na superfície de células que sofreram algum tipo de estresse, tais como: calor, raios UV, hipóxia e danos no DNA, e estão frequentemente aumentados

em tumores infiltrados por linfócitos que expressam proteínas relacionadas com MHC I²¹. Evidências experimentais recentes sugerem que a expressão continuada destes ligantes em tumores resulta em *downregulation* dos receptores NKG2D e, portanto, pode ser uma via alternativa de evasão imune²².

A função citotóxica das células NK ocorre através da liberação de grânulos de perforina e granzimas, que geram a lise das células-alvo. Perforinas e granzimas são também mediadores pré-formados armazenados em grânulo nos linfócitos T CD8+ citotóxicos¹⁹. As perforinas são capazes de formar poros-transmembrana na célula-alvo, que permitem a entrada de outras moléculas efetoras como as granzimas, ou de água, causando a lise por osmose. As granzimas, por sua vez, entram na célula-alvo através dos poros previamente formados, ativam proteínas intracelulares (caspases) e induzem apoptose. Existem ainda evidências de um novo subgrupo de células dendríticas, IKDC (*IFN- γ -producing killer dendritic cells*). Estas células têm efeitos semelhantes às células NK, pois destroem células que não apresentam MHC; secretam grandes quantidades de IFN- γ e apresentam antígenos para as células T, compartilhando assim características de células dendríticas²³. Estas células se mostram mais efetivas que as células NK para a regressão de melanomas *in vivo*, e sua principal via efetora é a TRAIL (*TNF-related apoptosis inducing ligand*) que induz a apoptose em células-alvo²⁴.

IMUNOVIGILÂNCIA

O sistema imune controla o surgimento de neoplasias

As primeiras décadas de avaliação experimental da hipótese da imunovigilância geraram resultados que a condenaram ao esquecimento. Stutman *et al.* utilizaram camundongos CBA/H atímicos e selvagens, comparando a incidência de tumores espontâneos ou induzidos pela inoculação do carcinógeno metilcolantreno (MCA)^{5,6}. Nesses estudos, não foi observada diferença na incidência de tumores induzidos por metilcolantreno ou espontâneos. À luz dos conhecimentos atuais, algumas limitações desses experimentos podem ser discutidas. Por exemplo, ratos atímicos possuem células T funcionais, não sendo possível prever a funcionalidade destas diante de uma neoplasia incipiente. Portanto, não é um modelo ideal de imunodeficiência. Os estudos realizados tiveram um tempo de acompanhamento de aproximadamente 6 meses, e entende-se que tumores espontâneos podem ter um tempo de evolução maior, requerendo um maior tempo de acompanhamento. Além disso, a avaliação de tumores induzidos pode demonstrar uma incidência semelhante quando o estímulo carcinogênico é grande o suficiente para ultrapassar a barreira imune mesmo nos imunocompetentes. Quanto

a isso, faltou, nesses estudos, uma curva de dose-resposta, ou seja, uma análise de várias doses diferentes do agente carcinógeno. Além disso, a linhagem de camundongos CBA, usada nesses testes, é mais sensível do que outras linhagens aos efeitos carcinogênicos do MCA⁴.

Na década de 1990, estudos que utilizaram o modelo de tumores induzidos por MCA em animais atímicos e selvagens da linhagem BALB/c, por sua vez, demonstraram que os animais atímicos apresentam menor tempo de latência para indução de tumores cutâneos²⁵. Além disso, tumores que crescem em animais atímicos são mais imunogênicos sendo mais freqüentemente rejeitados quando transplantados para animais imunocompetentes²⁶ (Quadro 1; Figura 3). Por fim, deve-se salientar que, uma questão fundamental, na década de 1970, ainda não era conhecida a função da célula NK, a qual independe da presença do timo ou de linfócitos T funcionais.

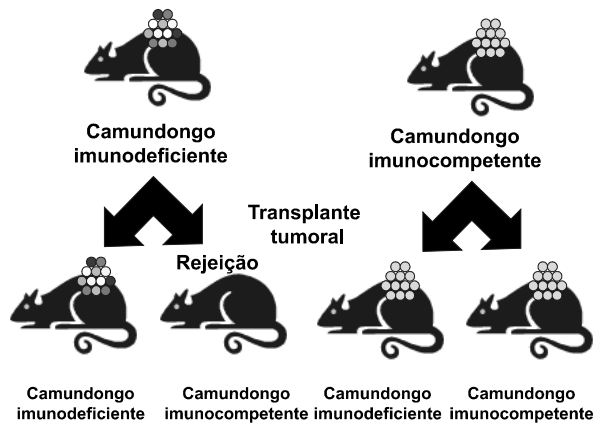


Figura 3. Demonstração experimental de que tumores originados de hospedeiros imunodeficientes são mais imunogênicos do que aqueles que crescem em hospedeiros imunocompetentes (imunoedição)

Um outro artigo amplamente citado, da década de 1970, relatava que 27 linhagens tumorais originadas espontaneamente em camundongos podiam ser transplantadas sem rejeição em animais das linhagens com pouca predisposição ao câncer espontâneo, tais como: CBA/Ht e WHT/Ht. Nenhuma estratégia de estimulação imune, de transferência de linfócitos de animais com tumores à "imunização" com células tumorais mortas, induziu regressão tumoral²⁷. Este relato serviu de base à negação de qualquer resposta imune relevante às neoplasias espontâneas, restringindo a característica de imunogenicidade aos tumores de origem viral ou artificialmente induzidos. No entanto, a escolha de enxertos de origem espontânea provavelmente escolheu tumores já "imunoeditados" e,

como se verá a seguir, a comprovação da imunogenicidade de tumores pode ser feita com experimentos de transplantes entre tumores de origem em hospedeiros imunodeficientes para receptores imunocompetentes. Além disso, o papel do sistema imune foi apenas avaliado na fase avançada da carcinogênese, não sendo estudado na fase de surgimento das neoplasias.

Na década de 1990, as evoluções teórica e prática da imunologia permitiram o teste de diferentes fatores implicados na resposta imune às neoplasias, usando tecnologias de animais transgênicos e anticorpos monoclonais. Inicialmente, o primeiro fator a ser demonstrado como crucial na imunovigilância foi a produção endógena de IFN- γ . O interesse no papel do IFN- γ foi despertado pela observação de que ele era um fator importante para a rejeição dependente de endotoxina bacteriana, num modelo de sarcomas transplantados em camundongos BALB/c²⁸. A etapa posterior foi a avaliação do papel do IFN- γ e suas vias de sinalização em modelos de tumores espontâneos e induzidos⁸.

Camundongos da linhagem 129/Sv/Ev sem o receptor do IFN- γ (IFN γ R -/-), ou sem proteínas da sua via de sinalização intracelular JAK-STAT (Stat1 -/-), apresentam uma maior incidência de tumores induzidos por MCA e um menor tempo de latência do tumor. Relatou-se também uma maior incidência de tumores espontâneos em camundongos que não possuíam o gene p53 funcional, um modelo de animais geneticamente predispostos ao câncer, quando somado às deficiências na sinalização do IFN- γ (IFN γ R -/- x p53 -/- e Stat1 -/- x p53 -/-). Camundongos sem o gene Rag2 (*recombinase-activating gene 2*) são incapazes de iniciar o rearranjo dos genes para a produção de receptores específicos de células T e imunoglobulinas; portanto, são deficientes para células B, T e NKT. Esses animais (Rag2 -/-) são mais susceptíveis a tumores induzidos e espontâneos²⁹. Nesses estudos, foram utilizados camundongos da linhagem 129/Sv/Ev, escolhidos porque são mais resistentes à carcinogênese por MCA do que os camundongos CBA/H.

Outros modelos experimentais evidenciaram a importância de uma proteína efetora de grânulos citolíticos: a perforina. Animais sem o gene funcional da perforina (pfp -/-), uma proteína desencadeadora de apoptose compartilhada como mecanismo efetor por células NK e células T CD8+ citotóxicas, têm maior incidência de tumores espontâneos³⁰. Outra abordagem, para avaliar o efeito de uma célula ou de um gene, é o tratamento com anticorpos neutralizantes e, neste caso, células NK demonstraram ter um papel crítico na imunovigilância³¹. Recentemente, o efeito das células NK na imunovigilância foi ressaltado pelo papel protetor do receptor de ativação NKG2D, cuja ausência aumenta a incidência de tumores induzidos, e apresenta grande superposição com os efeitos da perforina. Isto sugere que

o papel da ativação do receptor NKG2D é, em última análise, ativar a ação citotóxica das células NK via perforina²¹. Os achados dos principais modelos experimentais de imunodeficiência aplicados ao estudo da imunologia de tumores estão resumidos no Quadro 1.

Segundo um modelo de expressão forçada de ligantes do receptor NKG2D, o papel central da imunovigilância, aparentemente, é determinado por células NK. A ativação inicial é capaz de amplificar uma resposta adaptativa T CD8+ de memória que protege o

Quadro 1. Principais estudos que avaliam imunovigilância e imunoeedição em modelos experimentais

Autor (ano)	Defeito imunológico	Linhagem de camundongo	Aumentou a incidência de neoplasias?			Aumentou a imunogenicidade?
			Induzidas por MCA	Animais p53-/+	Espontâneas	
Stutmam ⁵ (1974)	Atímicos	CBA	Não	---	---	---
Stutmam ⁶ (1979)	Atímicos	CBA	Não	---	---	---
Engel et al. ²⁵ (1996)	Atímicos	BALB/c	Sim*	---	---	---
Svane et al. ²⁶ (1996)	Atímicos	BALB/c	---	---	---	Sim
Kaplan et al. ⁸ (1998)	Sem receptor de IFN- γ	129/Sv/Ev	Sim	Sim	---	Sim**
Shankaran et al. ²⁹ (2001)	Rag2-/- (sem células B, T e NK)	129/Sv/Ev	Sim	---	Sim	Sim**
Engel et al. ⁴² (1997)	SCID (sem células B e T)	C.B-17	Não	---	---	Sim
Smyth et al. ³¹ (2001)	Rag1-/- (sem células B, T e NK)	C57BL/6	Sim	---	---	Sim
	Depleção de células NK	C57BL/6	Sim	---	---	---
	Depleção de células NKT	C57BL/6	Sim	---	---	---
	Depleção de células NK	BALB/c	Sim	---	---	---
	SCID (sem células B e T)	BALB/c	Sim	---	---	---
Smyth et al. ³³ (2000)	Sem perforina	C57BL/6	Sim	---	---	---
	Depleção de células NKT	C57BL/6	Sim	---	---	Sim
Takeda et al. ⁴³ (2002)	Deficiência de TRAIL	C57BL/6	Sim	Sim	Sim	---
Smyth et al. ²¹ (2005)	Receptor NKG2D de células NK	C57BL/6	Sim	---	---	---
	Rag1-/- (sem células B e T)	C57BL/6	Sim	---	---	Sim
Dunn et al. ⁴⁰ (2005)	Sem receptor IFN- α/β	129/Sv/Ev	Sim	---	---	Não

*Os autores não demonstram aumento estatístico na frequência de neoplasias entre atímicos e selvagens, mas observam uma redução estatisticamente significativa no tempo de latência para o surgimento de neoplasias nos animais atímicos.

**A imunogenicidade de tumores que crescem em hospedeiros deficientes para o receptor de IFN-g pode ser restabelecida pela indução da expressão de TAP-1 (Figura 1).

hospedeiro de novas exposições ao mesmo tumor³². A depleção isolada de células T ou células T CD8+, em um primeiro momento, não tem efeito sobre a incidência de linfomas B espontâneos em camundongos C57BL/6^{33,34}. Por outro lado, num modelo de tumores de pele induzidos por dimetilbenzantraceno e tetradecanoilforbolacetato em camundongos FVB, um papel importante na imunovigilância foi observado para células T $\gamma\delta$, enquanto um papel menor foi relatado pelas células T $\alpha\beta$ ³⁵.

IMUNOVIGILÂNCIA EM HUMANOS

A avaliação da imunovigilância em pacientes está restrita aos registros de incidência de câncer em pacientes com AIDS ou receptores de transplantes e, em ambos os casos, tais estudos não têm como foco esse tema e nem sempre há separação dos tumores que têm etiologia viral daqueles que teriam associação com a queda da imunidade em si. Pacientes imunodeficientes/imunossuprimidos têm claramente um risco maior de desenvolver neoplasias comprovadamente causadas por vírus; enquanto riscos elevados de algumas neoplasias tais como de mucosa, partes moles, laringe e leucemias podem pelo menos em parte ser creditadas a associações virais (Tabela 1). Esses estudos investigaram a incidência de câncer em pacientes com baixa imunidade e, por não focar especificamente o tema da imunovigilância, muitas vezes os grupos de neoplasias não são separados pela possível etiologia viral, daí porque na Tabela 1 foram incluídas categorias em que pelo menos parte dos casos pode ser creditada aos vírus. Os dados da Tabela 1 mostram aumento na incidência de tumores que não são notoriamente associados a vírus, como o melanoma e neoplasias primárias de pulmão, trato urinário, rim e tireóide.

Uma limitação desses estudos é que a estimativa de risco relativo baseia-se em registros de séries de pacientes transplantados ou com AIDS comparados à incidência esperada de câncer para a população geral. Essa comparação parte da premissa de que as populações de pacientes transplantados ou com AIDS diferem da população geral apenas pelo estado imunológico. Esses estudos não comparam fatores confundidores como tabagismo, etilismo ou obesidade, e não é conhecido até que ponto estes outros fatores envolvidos na carcinogênese são mais ou menos freqüentes nestas populações avaliadas. Outro aspecto importante é que pacientes transplantados, freqüentemente, fazem uso de ciclofosfamida, que é um carcinógeno associado ao câncer de bexiga, o que explicaria o aumento na incidência desses tumores. Os tratamentos oncológicos possivelmente estão também associados com uma parcela das neoplasias secundárias de outros sítios, tais como: o câncer de tireóide e linfomas/leucemias. Além disso, prováveis associações entre vírus e tumores sólidos ainda estão em estudo e podem aumentar o espectro de

neoplasias relacionadas à etiologia viral no futuro³⁶⁻³⁹.

Por outro lado, alguns estudos apontam uma diminuição da incidência de neoplasias mamárias e de próstata nessas populações^{13,15}. Como esses tumores tendem a ser hormônio-dependentes, essa diminuição pode ser associada a modificações no eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, alterando os valores séricos dos hormônios sexuais envolvidos nessas neoplasias. Isso claramente ocorre com a redução dos níveis de estrógenos circulantes em pacientes tratados para rejeição de transplantes¹³. A obesidade e seus efeitos também são implicados nos cânceres de mama e próstata e não é conhecido o quanto este fator está alterado nas populações avaliadas.

CÉLULAS NEOPLÁSICAS SÃO ALVO DE ATAQUE PELO SISTEMA IMUNE

Os achados acima não demonstram o efeito direto do sistema imune contra células transformadas, pois não podem ser excluídos efeitos indiretos das células imunes ou citocinas sobre a neovascularização, interações com a matriz extracelular ou inibição geral do crescimento de células somáticas. Um ensaio experimental que demonstra a ação direta do IFN- γ , tornando as células tumorais alvo do sistema imune, está exemplificado na Figura 1. Nesse caso, vale ressaltar que a queda na expressão de componentes da via de apresentação do MHC I^{8,29} é uma propriedade comum de células tumorais, e a restauração dessa função de apresentação de antígenos às células imunes pode, portanto, restaurar a capacidade do hospedeiro de reagir ao tumor (Figura 1). Tumores que crescem em um hospedeiro sem o receptor IFN- γ são insensíveis ao IFN- γ e não são rejeitados em hospedeiros imunocompetentes. Esses tumores podem ser rejeitados em hospedeiros imunocompetentes se transfectados, ou seja, reconstituídos com genes envolvidos no processamento e apresentação de antígenos via MHC classe I, um dos efeitos do IFN- γ .

Em outras situações, o papel de uma via na imunovigilância realmente independe do ataque direto às células tumorais. Por exemplo, animais deficientes para o receptor de IFN tipo 1 (IFN- α/β) apresentam maior incidência de neoplasias, mas tumores que crescem em animais sem esse receptor não são mais imunogênicos do que tumores que crescem em imunocompetentes⁴⁰. Neste caso, os efeitos principais dos IFN tipo 1 seriam os efeitos conhecidos de antiproliferação e inibição de angiogênese.

IMUNOEDIÇÃO

Mesmo com a existência de um sistema imune vigilante contra o câncer, indivíduos imunocompetentes desenvolvem neoplasias malignas. A imunoedição é uma extensão da hipótese de imunovigilância, propondo que a pressão seletiva imposta pelo sistema imune "esculpa"

Tabela 1. Riscos relativos significantes de neoplasias em humanos imunodeficientes quando comparados à população geral

Neoplasia	Risco relativo [intervalo de confiança de 95%]		Homens e Mulheres
	Homens	Mulheres	
Neoplasias de etiologia viral			
Pele	29 [23-35] (transp) ¹⁴	18 [13-25] (transp) ¹⁴	
Lábios	14 [7-25] (transp) ¹⁴	117 [47-240] (transp) ¹⁴	5,1 [2,0-10,4] (AIDS) ⁹
Fígado			3,9 [1,7-7,8] (AIDS) ¹⁵ 3,1 [2,0-4,6] (AIDS) ⁹
Colo uterino		8,6 [5,7-13,0] (transp) ¹⁴	5,2 [3,8-6,9] (AIDS) ⁹
Vulva/vagina		31,0 [15,0-55,0] (transp) ¹⁴	
Linfoma de Hodgkin	5,3 [3,3-8,1] (AIDS) ¹⁰ 10,0 [5,8-16,0] (transp) ¹⁴	7,2 [2,0-18,4] (AIDS) ¹⁰ 11,0 [4,8-20,0] (transp) ¹⁴	13,1 [7,4-21,6] (AIDS) ¹⁵ 6,7 [5,3-8,3] (AIDS) ⁹
Linfoma não-Hodgkin	49 [05-49] (AIDS) ¹⁰	96 [61-112] (AIDS) ¹⁰ 11 [2,2-33] (transp) ¹⁴	72,8 [70,4-75,3] (AIDS) ⁹
Sarcoma de Kaposi	86 [5-45] (AIDS) ¹⁰	266 [212-330] (AIDS) ¹⁰	178 [173-182] (AIDS) ⁹
Neoplasias de possível etiologia viral			
Membranas mucosas			2,1 (transp) ¹³
Sarcomas de tecido conjuntivo	7,3 [1,5-21,0] (transp) ¹⁴		
Laringe		10,6 [2,2-11,2] (AIDS) ¹⁰ 15,0 [1,7-56,0] (transp) ¹⁴	
Leucemia		5,2 [1,4-13,2] (AIDS) ¹⁰	2,4 [1,5-3,8] (AIDS) ³² 2,1 [1,5-2,9] (AIDS) ⁹
Neoplasias sem etiologia viral conhecida			
Neoplasias glandulares		2,1 (transp) ¹³	
Pulmão	3,0 [2,4-3,7] (AIDS) ¹⁰ 1,8 [1,1-2,8] (transp) ¹⁴	7,1 [4,2-11,2] (AIDS) ¹⁰	1,3 (transp) ¹³ 1,9 [1,6-2,3] (AIDS) ¹⁵ 2,8 [2,4-3,1] (AIDS) ⁹
Melanoma	3,8 [3,2-4,4] (transp) ¹⁶	1,9 [1,4-2,7] (transp) ¹⁶	1,3 (transp) ¹³
Trato urinário		6,5 (transp) ¹³	
Cólon	3,2 [1,6-5,8] (transp) ¹⁴	3,9 [2,0-7,0] (transp) ²⁸	0,6 [0,4-0,9] (AIDS) ⁹
Reto	4,0 [2,6-6,0] (AIDS) ¹⁰ 4,5 [2,3-7,9] (transp) ¹⁴		
Mama		0,8 (transp) ¹³	2,1 (transp) ¹³
Próstata	2,1 [1,1-3,8] (transp) ¹⁴ 0,8 [0,6-0,9] (AIDS) ¹⁵		
Testicular	3,9 [1,2-3,8] (transp) ¹⁴		
Tireóide	16,0 [5,9-35,0] (transp) ¹⁴	5,1 [01,4-13,0] (transp) ¹⁴	
Outras neoplasias endócrinas	15,0 [5,3-32,0] (transp) ¹⁴	26,0 [14,0-44,0] (transp) ¹⁴	
Rim	4,6 [2,3-8,3] (transp) ¹⁴	19,0 [12,0-28,0] (transp) ¹⁴	
Bexiga	3,1 [1,6-5,5] (transp) ¹⁴	17,0 (9,0-28,0) (transp) ¹⁴	

Fontes: Frisch *et al.*⁹; Gallagher *et al.*¹⁰; Stewart *et al.*¹³; Birkeland *et al.*¹⁴; Biggar *et al.*¹⁵; Hollenbeak *et al.*¹⁶.

(transp)= dados de pacientes transplantados; (AIDS)= dados de pacientes com AIDS

o fenótipo tumoral e gere tumores que, quando atingem o estágio clinicamente detectável, já não despertam respostas efetivas. Esse processo ocorre em três fases distintas: uma de eliminação; uma de equilíbrio e uma de escape das células tumorais e conseqüente progressão do tumor⁷.

A primeira fase (de eliminação) corresponde à imunovigilância. É a capacidade do sistema imune de reconhecer um antígeno tumoral ou uma modificação no tecido envolvido e proporcionar o ataque às células neoplásicas. Este mecanismo depende da interação dos sistemas imune inato e adaptativo. Independente do

mecanismo de reconhecimento inato, as vias efetoras são mediadas pela via do IFN- γ . Células dendríticas apresentadoras de antígenos tumorais drenam para um linfonodo e estimulam a proliferação de células T CD4+ e CD8+ tumor-específicas. Por fim, as células da imunidade adaptativa são atraídas para o local da neoplasia onde reconhecem e destroem as células tumorais que expressam os antígenos específicos⁷.

Na segunda fase (de equilíbrio), as células imunes e tumorais sobreviventes entram num equilíbrio dinâmico. Nesta fase valem as regras da seleção natural darwiniana, na qual as novas variantes de células tumorais são selecionadas pela resistência ao ataque do sistema imune. Alguns dados sugerem que essa fase pode ser a que dure o maior período de tempo. Por exemplo, dois pacientes transplantados renais desenvolveram melanoma entre 1 e 2 anos após o transplante de rins de um doador com passado de cirurgia para melanoma cutâneo, realizada 16 anos antes⁴¹. Este e outros relatos⁷ sugerem que o sistema imune pode manter as células tumorais quiescentes em múltiplos pontos do organismo por longos períodos, e que a neoplasia pode ser reativada a partir da imunossupressão ou da mudança para um hospedeiro sem imunidade adquirida prévia contra as mesmas.

Na terceira fase (de escape ou evasão), os tumores acumulam habilidades que impedem o ataque do sistema imune. Isto pode ocorrer através da liberação de citocinas inibitórias - TGF- β ou IL-10 - ou através de modificações estruturais como a perda de antígenos, perda de componentes MHC ou adquirindo insensibilidade ao IFN- γ . Neste processo, as novas variantes de células tumorais, que não são reconhecidas pelo sistema imune, crescem de maneira descontrolada.

Tumores que crescem em animais imunodeficientes são mais imunogênicos e podem ser rejeitados quando transplantados para animais imunocompetentes (Figura 3). Isto foi demonstrado em tumores que crescem em diversos modelos de imunodeficiência (Quadro 1)^{8,26,29,31,33,42,43}. Num exemplo ilustrativo, tumores que crescem em animais sem perforina (pfp -/-) tendem a expressar Rae1 (um ligante para o receptor NKG2D); ou seja, a ausência do mecanismo efetor de células NK permite que células tumorais sobrevivam mesmo que expressem moléculas que ativam células NK²¹. Em outro exemplo, o bloqueio endógeno do TRAIL (*TNF-related apoptosis-inducing ligant*), mecanismo efetor compartilhado por diversas células imunes, aumenta a incidência de tumores espontâneos e induzidos, e acelera a progressão de tumores transplantados. Além disso, tumores que crescem num ambiente onde a ação de TRAIL é bloqueada são sensíveis aos efeitos apoptóticos do TRAIL *in vitro*, o que demonstra uma pressão seletiva imposta pelo sistema imune que deve ser ultrapassada *in vivo*⁴³.

A existência de imunoedição em humanos é difícil de ser comprovada. Todavia, alguns achados são relevantes. Por exemplo, neoplasias podem expressar antígenos como NY-ESO-1 que só são constitutivamente expressos no tecido testicular, na embriogênese e na placenta. A expressão desse antígeno já foi relacionada com uma maior taxa de regressão tumoral⁷. Uma característica peculiar do melanoma é que a regressão do tumor no sítio primário comumente relaciona-se com pior prognóstico e aparecimento de metástase a distância. Estudos já demonstraram a perda da expressão do antígeno MART-1 em metástases de melanoma cujo tumor primário regrediu espontaneamente⁴⁴⁻⁴⁶. Num desses estudos, os pacientes com melanoma foram separados em três grupos: aqueles com três ou mais melanomas primários, aqueles com um melanoma primário e aqueles com tumor primário oculto, apresentando metástases. A regressão do melanoma é mais freqüentemente observada em pacientes com tumores múltiplos e, quando múltiplos, a regressão é mais comum no terceiro do que no primeiro tumor primário, o que sugere um processo análogo à imunização. A regressão tumoral estava associada à presença de linfócitos T CD4, CD8, células dendríticas maduras e expressão de MHC classe I no microambiente tumoral. A detecção de linfócitos citotóxicos (CTL) periféricos específicos para peptídeo de MART-1 estava associada à queda da expressão de MART-1 nos tecidos tumorais. Além disso, a regressão de melanoma foi mais comum nos pacientes que apresentavam maior produção de IFN- γ por CTL após estimulação pelo MART-1. A expressão de MART-1 é menor nos últimos tumores em pacientes com tumores múltiplos e nas metástases de pacientes com tumor primário oculto⁴⁶. Estes achados sugerem uma atuação direta do sistema imune contra o antígeno tumoral MART-1 e a capacidade de variação fenotípica do melanoma. Assim, a presença de células T específicas encontradas no sangue periférico favorece a seleção de variantes sem expressão das proteínas mais imunogênicas. O quanto deste processo bem descrito em melanoma pode ser extrapolado como mecanismo comum nas neoplasias humanas mais freqüentes é uma questão que ainda dependerá de muitos estudos semelhantes.

IMPLICAÇÕES DOS CONCEITOS DE IMUNOVIGILÂNCIA E IMUNOEDIÇÃO EM ONCOLOGIA

O câncer e os efeitos imunomodulatórios no microambiente intratumoral

O tumor instrui células vizinhas a favorecer seu crescimento, inibindo a resposta imune e favorecendo a angiogênese e invasão^{47,48}. Isto significa que, mesmo dentro de um hospedeiro imunocompetente, a neoplasia

pode gradualmente selecionar relações com células próximas que favoreçam um estado de hipotativação imune no microambiente tumoral. De modo importante, a observação do efeito crucial da produção endógena dos *interferons* no modelo murino não é traduzida em efeito terapêutico para a maioria dos cânceres humanos. Os IFN tipo I são usados para melanoma, sarcoma de Kaposi e algumas neoplasias hematológicas, enquanto o IFN- γ não é aprovado para tratamento de nenhum câncer pela agência reguladora de medicamentos norte-americana (*US Food and Drug Administration, FDA*)¹⁷. A explicação mais plausível para este aparente paradoxo é que a administração de imunostimulantes exógenos, dificilmente, é capaz de reverter todas as interações celulares desenvolvidas em longo prazo no microambiente tumoral para um estado de tolerância patológica persistente⁴⁹.

Entre alguns mecanismos conhecidos, as citocinas IL-6 e M-CSF, produzidas por células tumorais ou macrófagos intratumorais, podem favorecer a diferenciação de macrófagos em detrimento da formação de células dendríticas, que funcionariam como principais apresentadoras de antígenos e instrutoras da imunidade adaptativa celular pela produção de citocinas como IL-12 e IFN- γ . Tais citocinas estão consistentemente inibidas no microambiente de vários tumores. De modo semelhante, tumores e/ou macrófagos relacionados podem secretar moléculas imunomoduladoras como IL-10 e TGF- β , que inibem a função e diferenciação de células dendríticas; assim como tumores frequentemente expressam cicloxigenase 2, que tem como produto a prostaglandina E2, um inibidor da diferenciação de células dendríticas. Outro mecanismo que minimiza o ataque do sistema imune é o fato de que os tumores expressam quimiocinas e recrutam células dendríticas plasmocitóides que no microambiente tumoral não expressam receptores de ativação (*Toll like 9*) e secretam grandes quantidades de IL-10. Outra via de tolerância é a expressão de indoleamina 2,3-desoxigenase (IDO) que deprime o triptofano do microambiente tumoral, um importante fator para proliferação de linfócitos⁴⁷. Algumas pequenas moléculas, como inibidores da IDO ou da sinalização intracelular dos receptores TGF- β e de outras citocinas imunossupressoras, estão em fase de avaliação no modelo murino⁴⁹. Na fase clínica (I/II), um oligonucleotídeo antisense do TGF- β , AP-12009, prolongou a sobrevida de pacientes com gliomas de alto grau⁵⁰.

Evidências mostram que a inflamação crônica, que tem como principal célula o macrófago, aumenta a iniciação e a promoção de neoplasias malignas⁵¹. Macrófagos presentes no microambiente tumoral tendem a piorar o prognóstico em 80% dos casos⁵². Estudos mostram que as células tumorais invadem os vasos sanguíneos em associação com os macrófagos, possivelmente através da ação de metaloproteinases

destas células, que degradam a matriz extracelular. Além disso, os macrófagos influenciam a angiogênese que mantém a nutrição das células tumorais, favorecendo seu crescimento e desenvolvimento. Essas interações servem de base teórica para algumas estratégias de prevenção farmacológica e terapia adjuvante com inibidores de cicloxigenases.

Recentes ensaios clínicos relatam que inibidores seletivos da cicloxigenase 2 aumentam a resposta clínica quando associados aos esquemas de quimioterapia para cânceres de pulmão, mama, pâncreas e cólon/reto⁵³. Estudos observacionais sustentam uma associação negativa entre o uso regular de aspirina ou outros antiinflamatórios não-esteróides (AINE) e a incidência de neoplasias do cólon, esôfago, estômago, ovário e pulmão⁵³.

Atualmente, a inibição da carcinogênese é mais consistentemente documentada nas neoplasias do cólon, para as quais estão disponíveis dados de modelos experimentais e ensaios clínicos que demonstram uma menor incidência de câncer de cólon ou adenomas colônicos nos pacientes com história prévia de neoplasia do intestino grosso que usam regularmente aspirina^{54,55}.

É importante ressaltar, entretanto, que a inibição de prostaglandinas, citocinas e fatores tróficos no microambiente tumoral podem ser terapias promissoras para o câncer, mas respostas clínicas objetivas não oferecem dados que reforcem diretamente a hipótese de imunovigilância em humanos. Estas pequenas moléculas têm efeitos diversos que incluem a modulação da resposta imune, mas também estão envolvidos em processos tão diferentes quanto a angiogênese, a migração celular e o remodelamento da matriz extracelular.

Linfócitos intratumorais como fator prognóstico

A relação entre a infiltração de linfócitos intratumorais e o prognóstico é bem estabelecida para o melanoma, sendo tradicionalmente um fator descrito em laudo anatomopatológico⁵⁶. Recentemente esta observação foi estendida a outros tumores. Numa série italiana de 186 amostras de neoplasias ovarianas em estágio III ou IV, a presença de células T foi um fator prognóstico independente, associado com melhor resposta ao tratamento e melhor sobrevida⁵⁷. Neste estudo, observou-se que a presença de linfócitos T estava associada à produção local de IFN- γ e IL-2 e à redução da expressão de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) no tecido tumoral.

Estudos recentes, baseados numa coorte francesa de 415 pacientes com câncer colorretal, sugerem também o papel de linfócitos da resposta adaptativa no controle da progressão destes tumores. A quantificação de células T de memória intratumorais (CD45RO+) foi um fator prognóstico independente relacionado à maior sobrevida. Os tumores com maior infiltração de linfócitos

apresentavam menos sinais histopatológicos de potencial metastático precoce (presença de êmbolos tumorais, invasão linfática e invasão perineural)⁵⁸. Na mesma população de pacientes, as contagens de linfócitos T totais, células T CD8+ efectoras e células T de memória apresentaram mais forte associação com o prognóstico do que os critérios morfológicos tradicionais de gradação e estadiamento, tais como: diferenciação tumoral, tamanho do tumor e metástases nodais⁵⁹.

Estudos com amostras menores também já relacionaram a presença de linfócitos (T CD8+ ou NK) em neoplasias de outros sítios com melhor prognóstico⁷.

Regressão espontânea

Um extraordinário campo da pesquisa oncológica é a tentativa de compreender o fenômeno de regressão espontânea de tumores, que pode ocorrer mesmo em neoplasias malignas avançadas^{60,61}. Como isso pode ser inserido dentro de um conceito de imunovigilância? É possível que um hospedeiro imunocompetente perca temporariamente a capacidade de reagir a determinado tumor e, por algum fator endógeno ou ambiental, retome a capacidade de reconhecê-lo e destruí-lo? Estima-se que um a cada 140.000 cânceres regrida espontaneamente⁶¹. Especificamente, nas neoplasias de pele, estima-se que 10%-20% dos melanomas sofrem regressão completa, enquanto 25% exibem parcial regressão histológica. Além disso, até 20% dos carcinomas basocelulares desaparecem sem tratamento⁶². Uma resposta celular vigorosa é implicada nesse processo⁶³. De modo interessante, a regressão espontânea de tumores pode vir associada a complicações auto-imunes concomitantes⁶⁴.

De modo surpreendente, recentemente foi apresentado um modelo experimental de resistência completa e regressão espontânea de neoplasia a partir de um camundongo BALB/c, que se mostrou resistente ao desenvolvimento de ascite após a injeção intraperitoneal de diversas linhagens tumorais. Este animal formou uma colônia na qual o traço de resistência foi herdado num padrão autossômico dominante. Enquanto alguns animais da colônia permaneceram completamente resistentes, outros desenvolveram ascite com rápida regressão espontânea em 24 horas. Animais mais velhos tendem a perder a resistência completa ao desafio com neoplasias implantadas, mas mantêm a capacidade de regressão espontânea. A análise morfológica demonstrou que a regressão tumoral estava consistentemente associada à infiltração leucocitária⁶⁵. Mais recentemente, demonstrou-se que as células envolvidas na regressão das neoplasias neste modelo são principalmente da imunidade inata (células NK, neutrófilos e macrófagos). Além disso, a transferência destas células (esplenócitos, células da medula óssea ou macrófagos peritoneais) é capaz de conferir aos

receptores, sem o traço de resistência, a habilidade de resistir às neoplasias implantadas, seja como prevenção, seja como indução de regressão de tumores já estabelecidos⁶⁶. Estas observações ressaltam o potencial papel de modificações genéticas no âmbito da resposta inata na habilidade de induzir a resistência a uma ampla gama de neoplasias.

Inflamação crônica e câncer

Polimorfismos de genes do sistema imune estão relacionados a algumas doenças que cursam com inflamação crônica. Deficiências individuais em controlar uma infecção e a inflamação crônica subsequente fogem do conceito de imunovigilância, embora isto possa ser confundido em algumas revisões⁷.

Em modelo experimental, animais deficientes para alguns genes importantes do sistema imune - IFN- γ e GM-CSF - têm maior risco de infecções e inflamações crônicas e têm uma incidência maior de câncer, que pode ser revertida pelo uso crônico de antibióticos⁶⁷. Portanto, apesar do papel geral do sistema imune no controle de neoplasias, é plausível que diferenças individuais resultem numa maior ou menor propensão a infecções virais e bacterianas. Em geral, vírus são implicados na carcinogênese por seus efeitos na regulação ou mutação de genes que interferem no ciclo celular⁶⁸, enquanto infecções bacterianas crônicas provavelmente causam câncer por vias indiretas, tais como a indução de inflamação crônica com ciclos repetidos de morte, regeneração e acúmulo de mutações somáticas⁶⁹. Contudo, vários estudos com animais transgênicos incluem o uso crônico de antibióticos e, assim, a inflamação crônica por infecções persistentes não pode ser implicada como causa de toda incidência de neoplasias nestes modelos⁷⁰.

Associação entre câncer e fatores psicológicos

Há vasta literatura científica que oferece base teórica à relação entre o sistema imune e fatores psicológicos. Contudo, um papel direto entre estresse e depressão e a incidência de câncer é difícil de ser comprovado. Este tipo de avaliação é complicado por fatores confundidores comuns como alcoolismo, tabagismo e obesidade que tendem a ser mais frequentes em pessoas com distúrbios psíquicos crônicos e que podem, por si só, explicar o aumento da incidência de câncer⁷¹. De qualquer forma, uma coorte demonstrou aumento de duas vezes o risco de câncer de mama em mulheres após eventos traumáticos como divórcio/separação ou morte do cônjuge⁷². Também pessoas com depressão crônica, seguida por 6 anos, tiveram aumento no risco de câncer⁷³. No entanto, outros estudos observacionais prospectivos não observaram esta associação^{74,75}.

Uma diferença importante entre os estudos que

demonstraram aumento na incidência e os que não demonstraram deve-se ao fato de que os primeiros fizeram questionários que avaliam o grau de comprometimento psíquico durante todo o período de estudo, enquanto os outros fizeram apenas um questionário no início do estudo. Com isso, a relação com doenças crônicas aparentemente pode ser demonstrada quando a depressão é continuamente reavaliada em longas coortes, enquanto é questionável o seguimento do risco de câncer em pacientes com depressão diagnosticada por questionário e não reavaliada durante o período de estudo.

Modelos animais são capazes de reproduzir aumento do risco de câncer por condições de estresse crônico⁷¹. Por exemplo, ratos imobilizados têm maior incidência e mais rápida progressão dos tumores induzidos⁷⁶ e diversas formas de estresse, tais como: nadar, cirurgia, hipertermia e confrontação social pioram a sobrevida de animais que recebem tumores transplantados^{77,78}. A base biológica para tais efeitos foi recentemente revisada e inclui a liberação de catecolaminas pelo sistema nervoso autônomo durante o estresse crônico, sendo que estas podem agir como pró-angiogênicos e, mais do que isso, receptores betaadrenérgicos em algumas linhagens tumorais podem ativar mecanismos de migração e invasão de células tumorais. Além disso, a depressão crônica está relacionada à interferência na secreção de hormônios hipotalâmicos sobre controle cognitivo (do córtex cerebral) e emocional (do sistema límbico), resultando em ativação do eixo endócrino que tem como resultado final níveis consistentemente elevados de cortisol, um glicocorticóide que deprime a função imunológica e ativa genes de sobrevida celular⁷¹.

CONCLUSÃO

De modo geral, os modelos experimentais animais fornecem dados consistentes que sustentam a hipótese de que o sistema imune controla o surgimento e está envolvido na progressão de neoplasias. Por outro lado, os dados de humanos, especialmente quanto à imunovigilância, são mais difíceis de serem interpretados devido a diversos fatores potenciais de confusão nos estudos de seguimento dos pacientes transplantados ou com AIDS.

Entre as principais implicações dos princípios aqui revisados, é possível prever que as pesquisas baseadas no ataque a antígenos tumorais específicos - tais como: vacinas, terapias com anticorpos monoclonais e transferência de células T específicas - dificilmente apresentarão impacto sobre a maior parte das neoplasias humanas. Por outro lado, o estudo em modelos experimentais pode fornecer outras perspectivas para

tratamento destinado a amplo espectro de neoplasias como, por exemplo, a terapia gênica usando o traço de resistência relacionado à imunidade inata recentemente caracterizada no modelo murino. A imunologia dos tumores, portanto, volta a ser um campo fértil de pesquisa atual com potencial impacto na compreensão sobre a carcinogênese e no desenvolvimento de novas terapias para o câncer.

Potencial Conflito de Interesses:

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. WHO cancer control programme. I. 2006: OMS 2006. [Acessado em 15/11/2006]. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en>>
2. Sistema Único de Saúde (SUS). Mortalidade proporcional por grupos de causas - ano 2003. Ministério da Saúde, Brasil, 2006. [Acessado em 15/11/2006]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br>>
3. Kumar V, Fausto N, Abbas AK. Neoplasia. In: Kumar V, Fausto N, Abbas AK (eds). Robbins & Contran. Patologia: bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005:332-33.
4. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol. 2002;3(11):991-98.
5. Stutman O. Tumor development after 3-methylcholanthrene in immunologically deficient athymic-nude mice. Science. 1974;183(124):534-36.
6. Stutman O. Chemical carcinogenesis in nude mice: comparison between nude mice from homozygous matings and heterozygous matings and effect of age and carcinogen dose. J Natl Cancer Inst. 1979;62(2):353-58.
7. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. Annu Rev Immunol. 2004;22:329-60.
8. Kaplan DH, Shankaran V, Dighe AS, Stockert E, Aguet M, Old LJ, et al. Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(13):7556-561.
9. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. JAMA. 2001;285(13):1736-745.
10. Gallagher B, Wang Z, Schymura MJ, Kahn A, Fordyce EJ. Cancer incidence in New York State acquired immunodeficiency syndrome patients. Am J Epidemiol. 2001;154(6):544-56.
11. Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. Transplantation. 1995;60(12):1485-491.
12. Pham SM, Kormos RL, Landreneau RJ, Kawai A, Gonzalez-Cancel I, Hardesty RL, et al. Solid tumors after heart

- transplantation: lethality of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(6):1623-626.
13. Stewart T, Tsai SC, Grayson H, Henderson R, Opelz G. Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation. *Lancet.* 1995;346(8978):796-98.
 14. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohme I, Forsberg B, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer.* 1995;60(2):183-89.
 15. Biggar RJ, Kirby KA, Atkinson J, McNeel TS, Engels E. Cancer risk in elderly persons with HIV/AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36(3):861-68.
 16. Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, Harper G, Dyer AM, Lengerich EJ. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. *Cancer.* 2005;104(9):1962-967.
 17. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(11):836-48.
 18. Zisman A, Pantuck AJ, Beldegrun A. Immune and genetic therapies for advanced renal cell carcinoma. *Rev Urol.* 2000;2(1):54-60.
 19. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology.* New York: Garland Science; 2001.
 20. Moretta A, Bottino C, Mingari MC, Biassoni R, Moretta L. What is a natural killer cell? *Nat Immunol.* 2002;3(1):6-8.
 21. Smyth MJ, Swann J, Cretney E, Zerafa N, Yokoyama WM, Hayakawa Y. NKG2D function protects the host from tumor initiation. *J Exp Med.* 2005;202(5):583-88.
 22. Oppenheim DE, Roberts SJ, Clarke SL, Filler R, Lewis JM, Tigelaar RE, et al. Sustained localized expression of ligand for the activating NKG2D receptor impairs natural cytotoxicity in vivo and reduces tumor immunosurveillance. *Nat Immunol.* 2005;6(9):928-37.
 23. Shortman K, Villadangos JA. Is it a DC, is it an NK? No, it's an IKDC. *Nat Med.* 2006;12(2):167-68.
 24. Chan CW, Crafton E, Fan HN, Flook J, Yoshimura K, Skarica M, et al. Interferon-producing killer dendritic cells provide a link between innate and adaptive immunity. *Nat Med.* 2006;12(2):207-13.
 25. Engel AM, Svane IM, Mouritsen S, Rygaard J, Clausen J, Werdelin O. Methylcholanthrene-induced sarcomas in nude mice have short induction times and relatively low levels of surface MHC class I expression. *APMIS.* 1996;104(9):629-39.
 26. Svane IM, Engel AM, Nielsen MB, Ljunggren HG, Rygaard J, Werdelin O. Chemically induced sarcomas from nude mice are more immunogenic than similar sarcomas from congenic normal mice. *Eur J Immunol.* 1996;26(8):1844-850.
 27. Hewitt HB, Blake ER, Walder AS. A critique of the evidence for active host defence against cancer, based on personal studies of 27 murine tumours of spontaneous origin. *Br J Cancer.* 1976;33(3):241-59.
 28. Dighe AS, Richards E, Old LJ, Schreiber RD. Enhanced in vivo growth and resistance to rejection of tumor cells expressing dominant negative IFN gamma receptors. *Immunity.* 1994;1(6):447-56.
 29. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, et al. IFN-gamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature.* 2001;410(6832):1107-111.
 30. Street SE, Trapani JA, MacGregor D, Smyth MJ. Suppression of lymphoma and epithelial malignancies effected by interferon gamma. *J Exp Med.* 2002;196(1):129-34.
 31. Smyth MJ, Crowe NY, Godfrey DI. NK cells and NKT cells collaborate in host protection from methylcholanthrene-induced fibrosarcoma. *Int Immunol.* 2001;13(4):459-63.
 32. Diefenbach A, Jensen ER, Jamieson AM, Raulet DH. Rae1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumour immunity. *Nature.* 2001;413(6852):165-71.
 33. Smyth MJ, Thia KY, Street SE, Cretney E, Trapani JA, Taniguchi M, et al. Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells. *J Exp Med.* 2000;191(4):661-68.
 34. Street SE, Hayakawa Y, Zhan Y, Lew AM, MacGregor D, Jamieson AM, et al. Innate immune surveillance of spontaneous B cell lymphomas by natural killer cells and gammadelta T cells. *J Exp Med.* 2004;199(6):879-84.
 35. Girardi M, Glusac E, Filler RB, Roberts SJ, Propperova I, Lewis J, et al. The distinct contributions of murine T cell receptor (TCR)gammadelta+ and TCRalpha+ T cells to different stages of chemically induced skin cancer. *J Exp Med.* 2003;198(5):747-55.
 36. Gazdar AF, Butel JS, Carbone M. SV40 and human tumours: myth, association or causality? *Nat Rev Cancer.* 2002;2(12):957-64.
 37. Del Valle L, Enam S, Lara C, Miklossy J, Khalili K, Gordon J. Primary central nervous system lymphoma expressing the human neurotropic polyomavirus, JC virus, genome. *J Virol.* 2004;78(7):3462-469.
 38. Delbue S, Pagani E, Guerini FR, Agliardi C, Mancuso R, Borghi E, et al. Distribution, characterization and significance of polyomavirus genomic sequences in tumors of the brain and its covering. *J Med Virol.* 2005;77(3):447-54.
 39. Lima MAP, Rabenhorst SHB. Associação do vírus Epstein-Barr (EBV) com tumores sólidos. *Rev Bras Cancerol.* 2006;52(1):87-96.
 40. Dunn GP, Bruce AT, Sheehan KC, Shankaran V, Uppaluri R, Bui JD, et al. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. *Nat Immunol.* 2005;6(7):722-29.
 41. MacKie RM, Reid R, Junor B. Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery. *N Engl J Med.* 2003;348(6):567-68.

42. Engel AM, Svane IM, Rygaard J, Werdelin O. MCA sarcomas induced in scid mice are more immunogenic than MCA sarcomas induced in congenic, immunocompetent mice. *Scand J Immunol.* 1997;45(5):463-70.
43. Takeda K, Smyth MJ, Cretney E, Hayakawa Y, Kayagaki N, Yagita H, et al. Critical role for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in immune surveillance against tumor development. *J Exp Med.* 2002;195(2):161-69.
44. Saleh FH, Crotty KA, Hersey P, Menzies SW. Primary melanoma tumour regression associated with an immune response to the tumour-associated antigen melan-A/MART-1. *Int J Cancer.* 2001;94(4):551-57.
45. Saleh FH, Crotty KA, Hersey P, Menzies SW, Rahman W. Autonomous histopathological regression of primary tumours associated with specific immune responses to cancer antigens. *J Pathol.* 2003;200(3):383-95.
46. Saleh F, Renno W, Klepacek I, Ibrahim G, Dashti H, Asfar S, et al. Direct evidence on the immune-mediated spontaneous regression of human cancer: an incentive for pharmaceutical companies to develop a novel anti-cancer vaccine. *Curr Pharm Des.* 2005;11(27):3531-543.
47. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(4):263-74.
48. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell.* 2006;124(2):263-66.
49. Muller AJ, Scherle PA. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(8):613-25.
50. Schlingensiepen KH, Schlingensiepen R, Steinbrecher A, Hau P, Bogdahn U, Fischer-Blass B, et al. Targeted tumor therapy with the TGF-beta2 antisense compound AP 12009. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006;17(1-2):129-39.
51. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(1):71-78.
52. Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *J Pathol.* 2002;196(3):254-65.
53. Ulrich CM, Bigler J, Potter JD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: promise, perils and pharmacogenetics. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(2):130-40.
54. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2003;348(10):891-99.
55. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(10):883-90.
56. Clark Jr WH, Elder DE, Guerry DT, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(24):1893-904.
57. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(3):203-13.
58. Pages F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molidor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2654-666.
59. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science.* 2006;313(5795):1960-964.
60. Challis GB, Stam HJ. The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987. *Acta Oncol.* 1990;29(5):545-50.
61. Chang WY. Complete spontaneous regression of cancer: four case reports, review of literature, and discussion of possible mechanisms involved. *Hawaii Med J.* 2000;59(10):379-87.
62. Printz C. Spontaneous regression of melanoma may offer insight into cancer immunology. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(14):1047-1048.
63. Wong DA, Bishop GA, Lowes MA, Cooke B, Barnetson RS, Halliday GM. Cytokine profiles in spontaneously regressing basal cell carcinomas. *Br J Dermatol.* 2000;143(1):91-98.
64. Renno T, Lebecque S, Renard N, Saeland S, Vicari A. What's new in the field of cancer vaccines? *Cell Mol Life Sci.* 2003;60(7):1296-310.
65. Cui Z, Willingham MC, Hicks AM, Alexander-Miller MA, Howard TD, Hawkins GA, et al. Spontaneous regression of advanced cancer: identification of a unique genetically determined, age-dependent trait in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(11):6682-687.
66. Hicks AM, Riedlinger G, Willingham MC, Alexander-Miller MA, Von Kap-Herr C, Pettenati MJ, et al. Transferable anticancer innate immunity in spontaneous regression/complete resistance mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(20):7753-758.
67. Enzler T, Gillessen S, Manis JP, Ferguson D, Fleming J, Alt FW, et al. Deficiencies of GM-CSF and interferon gamma link inflammation and cancer. *J Exp Med.* 2003;197(9):1213-219.
68. Rubin E, Rubin R, Aaronson S. Neoplasia. In: Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Schwarting R, Strayer D (eds). *Patologia: bases clinicopatológicas da medicina.* Filadélfia / Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006:201-205.
69. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Gastric cancer and helicobacter pylori infection. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(suppl 3):51-65.
70. Qin Z, Blankenstein T. A cancer immunosurveillance controversy. *Nat Immunol.* 2004;5(1):3-4; author reply 4-5.
71. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS,

- Sephton SE, McDonald PG, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(3):240-48.
72. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2003;157(5):415-23.
73. Penninx BW, Guralnik JM, Pahor M, Ferrucci L, Cerhan JR, Wallace RB, et al. Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(24):1888-893.
74. Kaplan GA, Reynolds P. Depression and cancer mortality and morbidity: prospective evidence from the Alameda County study. *J Behav Med*. 1988;11(1):1-13.
75. Zonderman AB, Costa Jr PT, McCrae RR. Depression as a risk for cancer morbidity and mortality in a nationally representative sample. *JAMA*. 1989;262(9):1191-195.
76. Laconi E, Tomasi C, Curreli F, Diana S, Laconi S, Serra G, et al. Early exposure to restraint stress enhances chemical carcinogenesis in rat liver. *Cancer Lett*. 2000;161(2):215-20.
77. Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC, Taylor AN, Gale RP. Stress increases metastatic spread of a mammary tumor in rats: evidence for mediation by the immune system. *Brain Behav Immun*. 1991;5(2):193-205.
78. Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer*. 1999;80(6):880-88.

Abstract

Cancer is one of the three main causes of death worldwide. Understanding the mechanisms of cell transformation and tumor progression is a crucial issue for the development of new therapeutic tools, particularly in the context of advanced malignant tumors for which the current options are inefficient. The concept of immunosurveillance was originally proposed as the immune system's ability to recognize and inhibit tumor growth. Recent advances in basic immunology suggest an additional concept of immunoediting to describe the selective pressures that shape tumor immunogenicity. A complex array of signaling pathways and cells including NK, NKT, and T-lymphocytes are involved in this process. Immunosurveillance and immunoediting can be reproduced in experimental models, but the two processes cannot be easily confirmed in humans due to methodological limitations. Thus, the present work reviews the history of these hypotheses as well as the current experimental and human data on this theme.

Keywords: Neoplasm, Immunosurveillance, Immunoediting, Spontaneous regression, Chronic inflammation

