

IMUNOLOGIA E CÂNCER

O hospedeiro (paciente ou animal de experimentação) que tem um tumor maligno oferece resistência à sua fixação, crescimento e disseminação. É certo que, dentro do que preceitua a teoria da "vigilância imunológica", a presença deste tumor no organismo, pressupõe a falência do sistema.

A célula tumoral evoca principalmente, do ponto de vista imunológico, reações de caráter celular e, com menor participação, fenômenos de caráter humoral.

As modificações da regulação genética, mencionadas anteriormente, mudam o perfil macromolecular da célula tumoral maligna, fazendo-a um elemento estranho ao organismo, acarretando, necessariamente, sua reação.

Desde que, numa rememoração filogenética, as células associaram-se para constituir os metazóários, surgiu a necessidade biológica dos indivíduos reconhecerem suas próprias macromoléculas de outros constituintes estranhos, por acaso acrescentados ao organismo. Para isto desenvolveu-se um sistema especial, capaz de rejeitar o que não lhe era próprio ("non self"), competentemente.

O sistema constituiu-se, então, de um conjunto especial de células, úbiquo, capaz de interagir contra outras células estranhas ou através de substâncias especialmente sintetizadas (anti-corpos).

Este sistema tem uma via aferente, estimulatória, representada pela presença de substâncias estranhas circulantes que dão, figurativamente, o "sinal" para a reação e mobilização do sistema imunológico e, naturalmente, a via eferente, de respostas, como se ilustra na fig. 22.

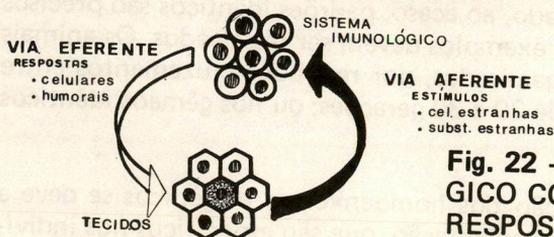


Fig. 22 — O SISTEMA IMUNOLÓGICO COMPORTA ESTÍMULOS E RESPOSTAS.

Diz-se **COMPETENTE** o hospedeiro que reage contra a agressão ou dano que lhe alterem as condições de sua normalidade ou saúde. **Competente** é também o organismo que distingue o que lhe é próprio (**self**) do impróprio. Que, no caso especial dos transplantes, **aceite** o auto-enxerto e o homo-enxerto singênico e **rejeite** os homo-enxertos alogênicos, o xeno-enxerto e o enxerto alostático.

Competente será também o organismo que rejeita o tumor maligno como um homo-enxerto alogênico que é.

Competência e intolerância são, deste modo, expressões que denotam um mesmo fenômeno.

A competência poderá ser alterada, até sua supressão. Quando isto sucede o organismo torna-se tolerante e o fenômeno é denominado de **TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA**.

Com recursos farmacológicos (drogas), meios físicos (irradiações ionizantes) ou através de recursos biológicos (soro anti-lifocítico, timectomia neo-natal, etc.) pode-se suprimir a competência, tornando o animal tolerante. Estes recursos são denominados **IMUNO-SUPRESSORES**. É uma tolerância adquirida.

Nos tumores malignos em geral a tolerância, que faz possível sua fixação, crescimento e disseminação, é fenômeno natural e denota deteriorização do sistema imunológico ou seu bloqueio por produtos da célula tumoral. (?)

A manifestação da competência resulta de um mecanismo complexo, primariamente afetando um sistema formado por células com morfologia e funções distintas, mas sinérgicas, cuja ação se manifesta com modificações humorais características, reações orgânicas sistematizadas e de caráter local.

Na generalidade cada indivíduo tem uma particular constituição molecular. Para ser encontrado, ao acaso, padrões idênticos são precisos 8 octilhões de pessoas. Dois exemplos devem ser ressaltados. Os animais singênicos, altamente endogamisados, por repetidos cruzamentos entre irmãos e descendentes, até de 20 a 30 gerações; ou nos gêmeos idênticos ou univitelinos.

Desta maneira a rejeição dos homoenxertos alogênicos se deve a presença de **antígenos de transplantação**, que são específicos nos indiví-

duos, como suas impressões digitais. Existem, porém, outros antígenos situados na membrana celular (citoplasmática) ou no citoplasma. De uma maneira global os seguintes antígenos são registrados:

- ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDADE
- ANTÍGENOS ESPECÍFICOS
- ANTÍGENOS DE FUNÇÃO OU DE ÓRGÃO.

Na célula tumoral maligna, face a sua diversidade morfológica e funcional, surgem outros antígenos, também ligados à membrana ou citoplasma.

Como se verá (Fig. 23), além dos antígenos já citados, também presentes, surgem:

- ANTÍGENOS TUMORAIS ESPECÍFICOS DE TRANSPLANTAÇÃO (TSTA)
- ANTÍGENOS TUMORAIS ASSOCIADOS. TAA

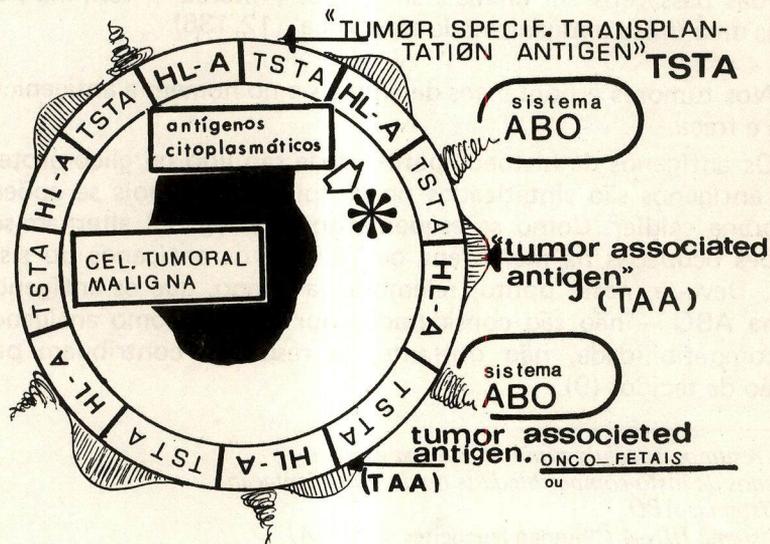


Fig. 23 – MODELO TEÓRICO DAS POTENCIALIDADES ANTIGÊNICAS DA CÉLULA TUMORAL MALIGNA (baseado nas concepções de Barrett (9) e Fahey (in Gilbert. HA e col.) (86)

Os antígenos de transplantação são encontrados em tumores induzidos por oncogenos químicos, por vírus e, mais raramente em tumores espontâneos. Metil colantreno (MCA) é um dos mais potentes promotores de câncer e antigenicamente o mais ativo (*).

Admitindo-se, como certa a teoria das mutações somáticas, como causa fundamental da transformação cancerosa, seria de esperar-se que um tumor desenvolvesse clones celulares diversos e, desta maneira, por igual modo, produzisse certa variedade de antígenos. Em outras palavras, a massa de células tumorais, poli-clonais, teria necessariamente de ter uma variedade correspondente de antígenos tumorais de transplantação. Prehn e col. (136) e Globerson e Feldman (87) mostraram, todavia, em tumores experimentalmente induzidos, que a maioria dos tumores testados havia um só tipo de antígeno. Um em cada 9 tumores, porém, apresentam duas antigenicidades diferentes, nos polos opostos do tumor estudado. A explicação aventada é que, quando um tumor começa a crescer, gradativamente, por seleção, passa a predominar apenas um clone celular. A este fenômeno dá-se o nome de "amplificação clonal".

Ainda experimentalmente, quando este tumor bi-antigênico é levado a repetidas passagens em animais singênicos ("inbred"), termina por ter apenas uma única antigenicidade específica. (12. 136)

Nos tumores espontâneos de animais e no homem a antigenicidade é rara e fraca.

Os antígenos de histocompatibilidade são lipó ou glico-proteínas. Estes antígenos são sintetizados no citoplasma e depois se apõem na membrana celular. Como se esquematizou na Fig. 23 alternam-se nas posições ocupadas na membrana os TSTA e os antígenos do sistema HL-A. Deve-se, neste ponto, lembrar, a tempo, que os antígenos do sistema ABO — não são considerados por muitos, como antígenos de histocompatibilidade, não obstante, as respostas contribuam para a rejeição de tecidos (9).

*Em resumo: na célula tumoral maligna existem
Antígenos de histo-compatibilidade ou de transplantação*

— Sistemas ABO

— Sistema HL—A ("human leucocytes, locus—A)

Antígenos específicos (do tecido)

Antígenos de função ou órgão

Particulares a célula tumoral —

* *TSTA — "tumor specific transplantation antigen" (antígeno específico de transplantação tumoral)*

* *TAA — "tumor associated antigen" (antígeno associado aos tumores).*

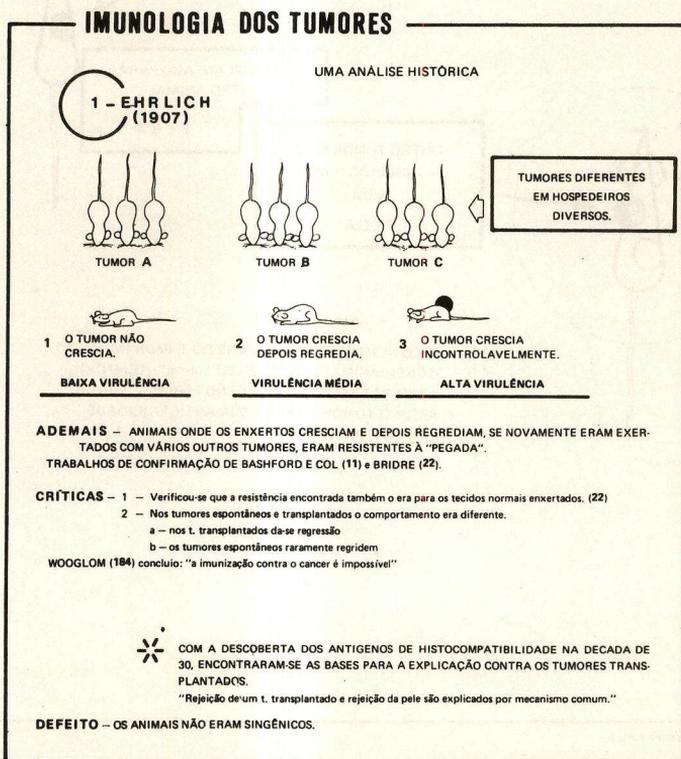
* *Antígenos citoplasmáticos.*

O ácido siálico, existente na membrana celular, impede a expressão antigênica da célula. Enzimas, como a neuroaminidase, determinam o aumento da antigenicidade das células por eles tratados. (Bagshawe, K. 1970. In AMBROSE) (6)

De igual maneira sucede com o uso de substâncias detergentes, tais como o Triton-100, Sulfato dodecil disódico, butanol, que, atuando sobre a membrana celular, liberam moléculas lipoprotéicas e assim destaca os TSTA.

Os TSTA podem também ser encontrados nos fluidos do corpo depois de destacados da membrana, como sucede após dano celular (necrose, alterações constitucionais na membrana ou nos lisossomas).

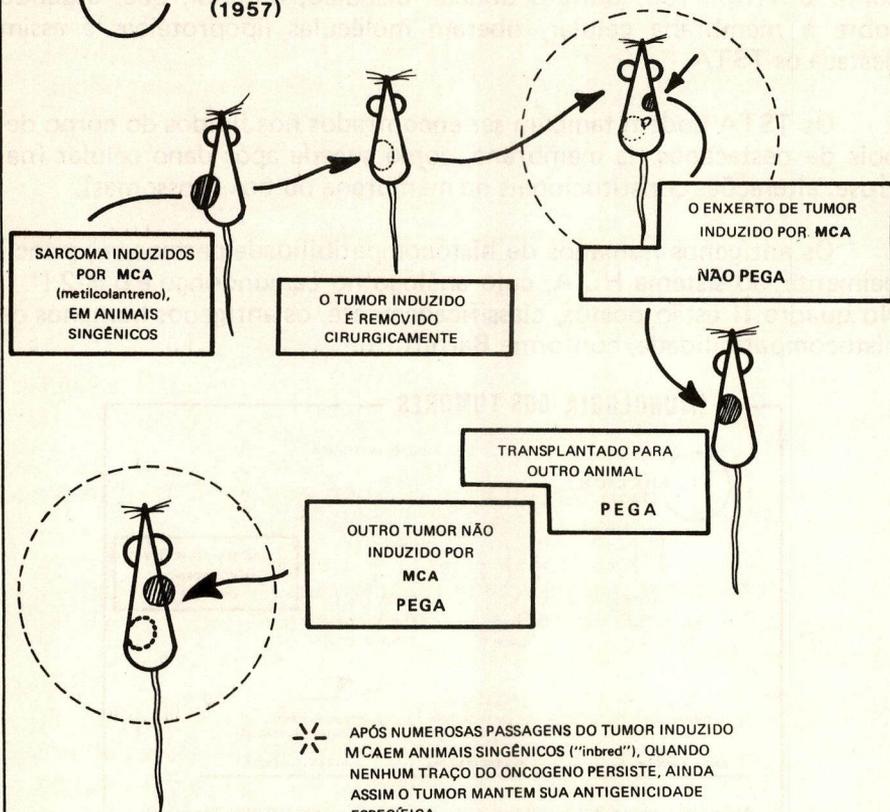
Os antígenos humanos de histocompatibilidade pertencem, principalmente, ao sistema HL-A, cujo análogo no camundongo é o H-2 (*). No quadro II estão postos, classificadamente, os antígenos humanos de histocompatibilidade, conforme Barrett (9).



IMUNOLOGIA DOS TUMORES

UMA ANÁLISE HISTÓRICA

2 - PREHN E MAIN
(1957)



(*) No Rato o sistema é Ag-B.

QUADRO II – CLASSIFICAÇÃO DOS ANTÍGENOS HUMANOS DE HISTOCOMPATIBILIDADE

HL-A. Primeiro locus (primeira Série)	HL-A1; A2, A3, A9, A10, A11, mais 6 antígenos inclusive Thompson, Ba Da-15, W-19 e W-28.
HL-A. Segundo locus (quatro séries)	HL-A5, A7, A8, A12, A13, mais 12 outros não divulgados, inclusive FJH BB, LC-15, W-5, W-17, W-22 e W-27.
HL-A. Terceiro locus	Nenhum antígeno divulgado.

Os antígenos onco-fetais são também referidos como "antígenos comuns codificados pelas células". (9)

Estes antígenos não são particulares às células tumorais malignas. Podem ser detectados em células fetais e, em outras condições no adulto.

No quadro III estão registrados, segundo Kay (112) os principais tipos presentemente reconhecidos.

Dos antígenos mencionados neste quadro os mais considerados e avaliados na prática são o CEA (**carcino-embryonic antigen**) e o AFP (**alfa-foetoprotein**), também escrito como X-FP.

O CEA foi inicialmente individualizado por Gold e Freedman (89), em 1965. Este antígeno é uma glicoproteína situada no glicocalix de células intestinais fetais. Pensou-se, a princípio, que fosse exclusivamente produzido por células de origem endodermal (88), mas depois observou-se o antígeno inclusive em neublastoma que são originados de derivados ectodermiais.

Embora as mais altas percentagens de CEA sejam encontradas em tumores de colon & reto, pâncreas e fígado, são, de outro lado, surpreendidos em lesões inflamatórias e mesmo tumorais do trato gastro intestinal, mama e árvore respiratória, como se pode ler no quadro III.

A alfa-feto-proteína (AFP) é principalmente sintetizada nos hepatócitos do fígado do feto a partir do 6º mês (24 semanas. (128). O en-

contro de níveis plasmáticos elevados de AFP no homem é sugestivo de hepatoma maligno, térato-carcinoma, coriocarcinoma, seminoma, neuroblastoma e também tumores dos seios endodermiais. Condições outras como hepatites, cirroses, sofrimento fetal, podem dar resultados positivos (117).

Os antígenos onco-fetais despertam para o problema da diferenciação e da regulação genética. A capacidade de um tumor produzir hormônios não programados para o tipo de célula transformada, diferenciar tecido estranho ou produzir antígenos fetais, denota o fato de genes reprimidos, tornarem-se expressivos. Os oncogenos desbloqueiam os genes e a célula tumoral inicia sínteses anormais, não esperadas. Stonehill e Bendich (157) usam o termo "expressão retrogênica", isto é, a célula volta a desreprimir e assim dar expressão a genes cuja atuação somente ocorreria nos tempos fetais. (128) A mais coerente explicação é encontrada nos modelos propostos por Britten e Davidson (23), em termos bio-moleculares. Os oncogenos determinariam modificações na expressão genética, revertendo a célula a um fenótipo fetal. Admite-se, de outro lado a possibilidade de existirem no fígado, por exemplo, população de reserva de células fetais, que se dividiriam sob ação do carcinógeno, para substituir aos hepatócitos necrosados pelo mesmo oncógeno. Estas teorias são rotuladas como da "ontogenia bloqueada". (135)

A dosagem destes antígenos oncofetais podem ser de valor no diagnóstico clínico e no seguimento de pacientes com câncer. O AFP é relacionado clinicamente com o diagnóstico dos hepatomas e térato-carcinomas. Experimentalmente se documenta que a elevação plasmática do AFP precede-a ao desenvolvimento tumoral franco (109). Khasanov e col. (113) descrevem um paciente com cirrose, com taxas de AFP normais, tornando-se positiva 7 meses antes de ser clinicamente descoberto um hepatoma.

Os níveis de AFP independem do tamanho do estágio ou diferenciação do tumor. (141). Remoção do tumor cirurgicamente, remissão do neoplasma por quimioterapia, determinam queda dos níveis séricos da AFP. A elevação subsequente denota a presença de recidiva ou, mais freqüentemente metástases.

QUADRO III Antígenos comuns codificados por células

ANTÍGENO	TUMORES	VALORES (plasma)	TAMBÉM PRESENTE	AUTO Anticorpos
ANTÍGENO CARCINO EMBRIÔNICO (CEA)	Colon & reto Pancreas Fígado Outros do TGI Bronquios Mama Neuroblastoma Útero, ovário, rim bexiga, próstata. Leucemias e linfomas	73% 92% 67% 60% 72% 52% 6/6 30 a 40% 25%	trato alimentar fetal e plasma—100% No plasma de adultos: — cond. inflamatórias do sist. aliment. e respiratório. 20/50% miscelanea de tumores benignos. 0 a 10%.	provavel ou nunca
ALFA-FETO PROTEINA (AFP)	Hepatoma Térato-carcinoma (corio-carcinoma)	50-80% na Africa. USA. neg. USSR 30-40% W. Eur. USA. br.	Fígado fetal, saco vitelino e plasma. Plasma de grávida—1-2% Plasma de hepatite: —0-2%	não encontrado
GAMA-FETO PROTEINA (GFP)	73% de todos os tumores malig. (tum. benignos ?)	10% de pac. c/Ca.	Intestino fetal, timo baço, placenta. Raramente em outros.	8/1518 pac. Ca.
ALFA-2-H-FETO PROTEINA (A ₂ HFP)	Neoplasma de crianças (misc.) N. adultos	50-90% 30-50%	Fígado fetal e plasma no adulto. 5% Plasma de cirróticos — 40%	não encontrado
BETA-S-FETOPROTEINA (BS-FP)	Hepatoma	50%	Fígado fetal (não no plasma); Plasma de cirróticos	não encontrado
ANT ASSOCIADOS A LEUCEMIAS (LAA)	Leucemias. D. Hodgkin	30%	Tecidos fetais e plasma. Não em plasma de adulto normal	não encontrado
SULFO-GLICO PROTEINA FETAL (FSA)	Carcinoma gástrico e secreção	—	trato alimentar fetal. Mucosa e sec. de ulcera péptica.	não encontrado
FOSFATASE ALC. PLACENTÁRIA (REAGAN)	Brônquios. Mama. Trato alimentar, etc.	10-20%	Placenta. plasma de grávida.	não encontrado