

PAOLO RUGGERO ERRANTE

*Universidade de São Paulo, USP, São Paulo,
SP, Brasil; Universidade Federal de São
Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*

Recebido em fevereiro de 2020.

Aprovado em agosto de 2020.

IMUNOVIGILÂNCIA E MECANISMOS DE EVASÃO TUMORAL

RESUMO

Introdução: O conceito de imunovigilância envolve a capacidade do sistema imune em reconhecer e destruir células tumorais. Os tumores são um conjunto de doenças de caráter multifatorial que levam ao acúmulo de eventos mutagênicos que proporciona as células capacidade de adquirir sobrevida prolongada, heterogeneidade clonal, disseminação e invasão de tecidos adjacentes, metástases a distância e evasão do sistema imune. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** As células tumorais deixam de expressar moléculas de ativação dos linfócitos T (MHC, B.7-1/B.7-2), expressam moléculas inibitórias (CTLA-4, PD-1, BTLA, LAG-3, HHLA2, galectina-1) e produzem fatores inibidores da ativação e atividade efetora dos linfócitos TCD8 e células NK (IL-10, TGF-beta, GM-CSF, PGE2, IDO1, AMPc). O microambiente tumoral apresenta uma população celular heterogênea com papel imunossupressor composto por células T regulatórias, células dendríticas tolerogênicas, macrófagos M2, células supressoras derivadas de linhagem mielóide e fibroblastos associados a tumores. **Conclusão:** Embora o sistema imune apresente potencial de reconhecer antígenos tumor-associados e dirigir uma resposta anti-tumoral efetiva, os tumores são capazes de desenvolver diferentes mecanismos de resistência e de evasão da resposta imune gerada pelo hospedeiro.

Palavras-Chave: sistema imune; tumores; imunologia dos tumores; mecanismos de evasão do sistema imune.

IMMUNOVIGILANCE AND TUMOR EVASION MECHANISMS

ABSTRACT

Introduction: The concept of immunovigilance involves the ability of immune system to recognize and destroy tumor cells. Tumors are a group of multifactorial diseases that lead to the accumulation of mutagenic events that provide cells with ability to acquire prolonged survival, clonal heterogeneity, spread and invasion of adjacent tissues, distant metastasis and evasion of immune system. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained through the research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** Tumor cells fail to express T lymphocyte activation molecules (MHC, B.7-1 / B.7-2), express inhibitory molecules (CTLA-4, PD-1, BTLA, LAG-3, HHLA2, galectin-1) and produce factors that inhibit activation and effector activity of TCD8 lymphocytes and NK cells (IL-10, TGF-beta, GM-CSF, PGE2, IDO1, cAMP). The tumor microenvironment has a heterogeneous cell population with immunosuppressive role composed by regulatory T cells, tolerogenic dendritic cells, M2 macrophages, myeloid-derived suppressor cells and cancer-associated fibroblasts. **Conclusion:** Although the immune system has the potential to recognize tumor-associated antigens and direct an effective anti-tumor response, tumors are capable of developing different mechanisms of resistance and evasion of the immune response generated by host.

Keywords: immune system; tumors; tumor immunology; immune evasion mechanisms.

INTRODUÇÃO

A classificação inicial dos antígenos tumorais era baseada no seu padrão de expressão, onde antígenos expressos exclusivamente por células tumorais eram denominados antígenos específicos de tumores, e antígenos expressos por células normais e tumorais de antígenos associados a tumores. Atualmente esta classificação é baseada na origem e estrutura molecular dos antígenos tumorais (WEON, POTTS, 2015).

Os antígenos codificados pelos genes supressores tumorais que sofreram mutação ou estão superexpressos representam o produto proteico de genes supressores tumorais como o p21ras nos carcinomas; o produto p210 da translocação bcr-abl na leucemia mielóide crônica; as proteínas quinase ciclina-dependente 4 (Cdk4) e betacatenina no melanoma; a proteína HER-2 no carcinoma mamário; a proteína caspase 8 no carcinoma de células escamosas; e o produto do gene supressor tumoral p53 em diferentes tipos de tumores (LIU et al., 2017).

Alguns tumores podem expressar antígenos oncofetais, expressos durante a vida fetal, mas não na vida adulta, como o antígeno cárcino embrionário (CEA/CD66) e alfafetoproteína (AFP) (KALETA et al., 2013; AHADI et al., 2014). Os antígenos tumorais testiculares são proteínas normalmente expressas durante o desenvolvimento embrionário e no testículo do homem adulto, mas são anormalmente expressos em tumores, como os antígenos da família de proteínas MAGE/GAGE (YANG et al., 2015) e o antígeno NY-ESO-1 (CRISCITIELLO, CURIGLIANO, 2015).

Também as células tumorais podem expressar antígenos de diferenciação específicos para linhagens ou estágios de diferenciação celular, como o CD10 e o CD20 no linfoma de células B (FREEDMAN, 2014).

Proteínas que sofreram modificações pós-transducionais anormais constituem formas mutantes de produtos proteicos normais. Estas proteínas modificadas dão origem a epítomos de carboidrato tumor-associados como o antígeno mucina 1 (MUC-1), expresso em carcinomas de mama e de pâncreas (RIVALLAND et al., 2015). Antígenos glicolipídicos e glicoproteicos superexpressos como os gangliosídeos GM2 e GD3 são observados no melanoma e neuroblastoma; além dos antígenos de mucina CA 125, CA 19-9 e MUC-1, expressos no carcinoma de ovário, pâncreas e mama, respectivamente (XIAO et al., 2015).

A infecção por vírus oncogênicos pode levar a produção das proteínas E6 e B7 pelo papilomavírus humano (HPV) no carcinoma de células escamosas da cérvix uterina (HE et al., 2019); e a produção da proteína EBNA-1 pelo vírus de Epstein-Barr (EBV) no linfoma de Burkitt e carcinoma nasofaríngeo (THUAN et al., 2019).

RESPOSTA IMUNE ANTITUMORAL

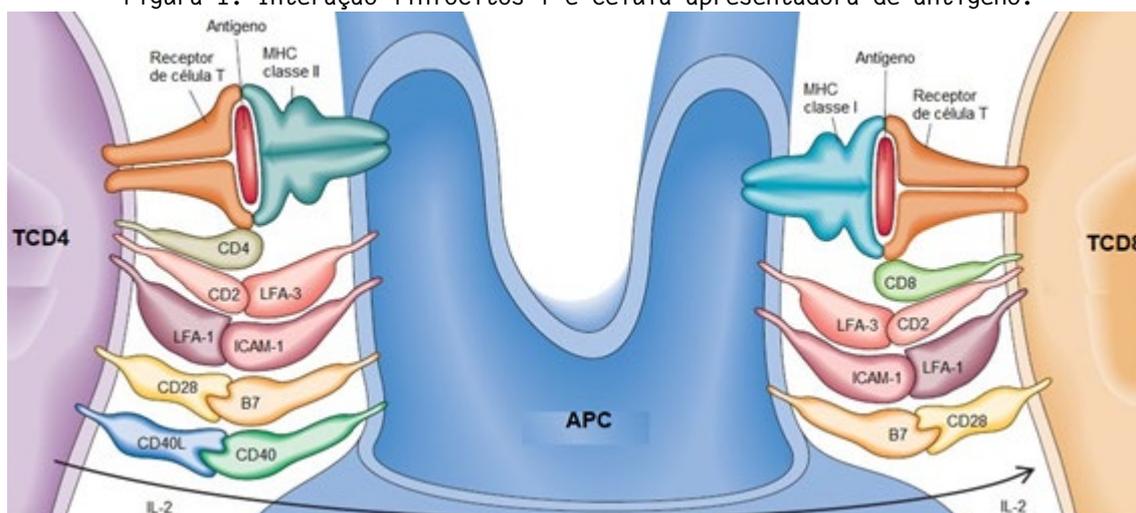
A eliminação de células tumorais requer o envolvimento da imunidade inata e adaptativa, e de uma resposta humoral e celular integradas (LI et al., 2016). Os macrófagos são células da imunidade inata capazes de fagocitar células tumorais, atuarem como células apresentadoras de antígeno (APCs), e de secretarem citocinas com atividade tumoricida como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (LEWIS et al., 2016). O reconhecimento de células-alvo tumorais depende do contato de macrófagos e células dendríticas que apresentam peptídeos antigênicos tumorais no contexto das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II, reconhecido pelo receptor da célula T (TCR) dos linfócitos TCD4; ou no contexto das moléculas do MHC classe I reconhecido pelo TCR dos linfócitos TCD8 (Figura 1) (LI et al., 2016).

A ativação dos linfócitos T é dependente de moléculas co-estimulatórias como o antígeno associado a função leucocitária-1(LFA-1)/molécula de adesão intercelular-1(ICAM-1); CD28/B7-1 ou B7-2; CD2/antígeno associado à função leucocitária-3 (LFA-3); 4-1BB (CD137 ou TNFRS9)/4-1BBL e OX-40 (CD134 ou TNFRSF4)/OX-40L (CD252) (HIVROZ, SAIKAKIS, 2016; STANTON et al., 2016; AL-YASSIN, BRETSCHER, 2018).

Após os antígenos tumorais serem apresentados pelas APCs, os linfócitos TCD4 produzem citocinas que potencializam a atividade citotóxica das células NK e linfócitos TCD8, e a produção de anticorpos pelos linfócitos B. Os anticorpos ativam a via clássica do Sistema Complemento e promovem a citotoxicidade celular mediada por anticorpos (AFSHAR-KHARHAN, 2017; SCHMIED et al., 2019).

As células NK possuem atividade citotóxica semelhante aos linfócitos TCD8 e reconhecem a ausência de moléculas do MHC classe I na superfície das células tumorais. O reconhecimento pelas NK também ocorre por meio de uma série de receptores de superfície como NKG2C, NKG2D, DNAM-1, NKp30, NKp44, NKp46 e membros da família killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR/LIR), que reconhecem as moléculas MICA, MICB e ULB na superfície das células tumorais (CANTONI et al., 2016), e anticorpos ligados a superfície celular (CHIOSSONE et al., 2018).

Figura 1. Interação linfócitos T e célula apresentadora de antígeno.



Os linfócitos TCD4 reconhecem antígenos associados ao MHC classe II, e linfócitos TCD8 reconhecem antígenos associados ao MHC classe I apresentados pelas células apresentadoras de antígeno (APC). A interação entre as moléculas co-estimulatórias presentes na superfície dos linfócitos T (CD2, LFA-1, CD28, CD40L) e nas APC (LFA-3, ICAM-1, B7, CD40) é importante para a ativação linfocitária. A produção IL-2 pelos linfócitos TCD4 fornece sinal adicional para a atividade citotóxica dos linfócitos TCD8.

Fonte: [https://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/acp-medicine/4584/imunologia de tumores % E2 % 80%93 bruce g redman do alfred e chang md facs.htm](https://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/acp-medicine/4584/imunologia%20de%20tumores%20-%20Bruce%20G%20Redman%20do%20Alfred%20E%20Chang%20MD%20FACS.htm)

Indivíduos imunossuprimidos são mais susceptíveis ao desenvolvimento de tumores, uma vez que apresentam uma maior dificuldade em controlar infecções por microrganismos, incluindo vírus oncogênicos, como observado na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (GONCALVES et al., 2016), receptores de transplantes de órgãos sólidos submetidos a terapia imunossupressora crônica (GRULICH, VAJDIC, 2015) ou com imunodeficiências primárias e co-infecção por vírus oncogênicos, como papilomavírus humano, vírus de Epstein-Barr e herpesvírus humano tipo 8 (PINZONE et al., 2015). Uma lista dos principais fatores reguladores positivos e negativos do sistema imune frente as células tumorais são descritas na tabela 1.

Tabela 1. Fatores reguladores positivos e negativos do sistema imune.

Fatores reguladores	Positivos	Negativos
Fonte de antígenos tumorais	Células mortas ou necróticas	Células apoptóticas
Apresentação de antígenos tumorais	Citocinas: IL-1, TNF- α , IFN- γ Interação: CD40-CD40L Adjuvantes endógenos tumorais: ligantes de STING, ATP, HMGB1 Produtos microbianos: TLR	Citocinas: IL-4, IL-10, IL-13
Ativação dos linfócitos	Moléculas co-estimulatórias: CD28-B7.1/B7.2; CD137-CD137L; OX40-OX40L; CD27-CD70; HVEM; GITR Citocinas: IL-2, IL-12	Moléculas co-estimulatórias: CTLA4-B7.1/B7.2; PD1-PD-L1/PD-L2 Citocinas: IL-10, TGF- β Prostaglandina E ₂
Tráfego de linfócitos ao tumor	Quimiocinas: CX3CL1; CXCL9; CXCL10; CCL5	Proteínas sinalizadoras: VEGF; ETB
Infiltração intratumoral	Moléculas de adesão: LFA1-ICAM1; selectinas	
Reconhecimento de células tumorais	TCR	Ausência da expressão MHC-peptídeo
Morte de células tumorais	Enzimas: Perforinas; granzimas Citocinas: IFN- γ	Moléculas co-estimulatórias: PD-1-PD-L1/PD-L2; TIM-3-Fosfolipídios; BTLA; VISTA; LAG-3; IDO1; MICA-MICB; B7-H4 Citocinas IL-10; TGF- β ; GM-CSF

BTLA= B- and T-Lymphocyte attenuator; CTLA-4= Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4; ETB=Endothelin receptor type B; GIRT= Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor-related protein; HMGB1=High mobility group Box-1; HVEM= Herpes Virus Entry Mediator; ICAM-1=Intercellular adhesion molecule-1; IDO1=Indoleamine 2,3-dioxygenase 1; LAG-3=Lymphocyte activating 3; LFA-1= Lymphocyte function associated antigen-1; MICA=MHC class I-related chain A; MICB=MHC class I-related chain B; MHC=Major histocompatibility complex; PD-1=Programmed cell death-1; PD-L1= Programmed cell death ligand-1; STING= stimulator of interferon genes; TLR=Toll like receptor; VEGF= Vascular endothelial growth factor; TCR=T cell receptor; VISTA= V-type immunoglobulin domain-containing suppressor of T cell activation.

MECANISMOS DE EVASÃO DA RESPOSTA IMUNE

O sistema imune exerce uma pressão seletiva sobre os tumores, induzindo a eliminação ou seleção de subclones pouco imunogênicos, moldando seu fenótipo durante a progressão tumoral. Este processo, sendo constituído por três fases é denominado imuno edição (VINAY et al., 2015).

A primeira fase (imunovigilância) corresponde a capacidade do sistema imune reconhecer antígenos tumorais ou modificações estruturais celulares, onde células dendríticas apresentadoras de antígeno migram para os linfonodos e estimulam a proliferação de linfócitos TCD4 e TCD8 tumor-específicos. Os macrófagos, células NK e linfócitos TCD8 reconhecem e destroem as células tumorais. Na segunda fase (equilíbrio), as células do sistema imune e células tumorais sobreviventes entram num equilíbrio dinâmico, e as células tumorais que não foram destruídas geram clones com novas mutações e que apresentam baixa imunogenicidade (VINAY et al., 2015). Na terceira fase (evasão) as células tumorais acumulam novas mutações que possibilitam a evasão do sistema imune. Neste processo, as células tumorais que não foram reconhecidas pelo sistema imune proliferam em um microambiente imunossupressor (MIAO, VAN ALLEN, 2016).

Embora o sistema imune apresente potencial de reconhecer antígenos tumor-associados e gerar uma resposta anti-tumoral efetiva, os tumores são capazes de desenvolver diferentes mecanismos de resistência e evasão da resposta imune gerada pelo hospedeiro. O microambiente tumoral é infiltrado por células do sistema imune que permitem que os tumores imitem condições inflamatórias observadas em tecidos normais. Essa inflamação pode auxiliar no crescimento tumoral através da produção de fatores de crescimento; fatores angiogênicos; enzimas modificadoras da matriz extracelular que promovem angiogênese, invasão e metástase; e sinais que ativam a transição epitelial-mesenquimal. Além disso, a inflamação pode promover a liberação de substâncias químicas

que podem levar a novas mutações genéticas que aceleram a formação do tumor. Um resumo destes mecanismos é descrito na tabela 2.

Tabela 2. Fatores associados a perda de resposta imune contra células tumorais.

<p>I. FATORES ASSOCIADOS AOS TUMORES:</p> <p>-Diminuição da expressão de moléculas co-estimulatórias: Diminuição da expressão de B7-1, B7-2 e OX40.</p> <p>-Aumento da expressão de moléculas inibitórias: Aumento da expressão de CTLA-4, PDL-1/PDL-2, BTLA, LAG-3, B7-H3 (CD273), B7-H4 (B7x, B7-S1), HHLA2 (B7H7/B7-H5/B7y) e galectina-1</p> <p>-Perda de antígenos: <i>Shedding</i> de antígenos tumorais de superfície Diminuição/ausência de expressão de moléculas do MHC classe I Alteração da expressão de peptídeos pelas moléculas do MHC classe I Incapacidade de transporte e ligação de peptídeos as moléculas do MHC classe I</p> <p>-Produção de fatores inibidores/supressores: Interleucina-10 (IL-10) Fator transformador de crescimento beta (TGF-β) Fator estimulador de colônia de granulócitos-monócitos (GM-CSF) Prostaglandina E₂ (PGE₂) Indoleamina-2,3-dioxigenase 1 (IDO1) Adenosina monofosfato cíclica (AMPc)</p> <p>-Aumento na expressão de moléculas apoptóticas: BCL-2 FLIP</p> <p>-Indução de apoptose dos linfócitos T: Expressão de FasL Secreção de Fas solúvel, DcR3</p>
<p>II. FATORES ASSOCIADOS AO MICROAMBIENTE TUMORAL:</p> <p>-Células Treg infiltrantes do tumor: Indução de apoptose de linfócitos T por contato, CTLA-A4, perforinas Consumo de IL-2 via CD25 Bloqueio da resposta Th₁ por síntese de IL-10 e TGF-β</p> <p>Células dendríticas tolerogênicas: Diminuição da expressão de moléculas do MHC classe II e de moléculas co-estimulatórias Indução de apoptose de linfócitos T pela produção de IDO1 Polarização de resposta Th₁ para Th₂ pela síntese de IL-10</p> <p>-Macrófagos associados a tumores (M₂): Bloqueio da resposta Th₁ pela síntese de IL-10 e TGF-β Recrutamento de células <i>Tnaive</i>, células Th₂ e Treg pela síntese de quimiocinas (CCL-17, CCL-18, CCL-22)</p> <p>-Células supressoras derivadas de linhagem mielóide (MDSCs): Expressão de <i>V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation</i> (VISTA) Polarização de resposta Th₁ para Th₂ pela síntese de IL-10 Bloqueio da atividade dos linfócitos T pela depleção de arginase e produção de espécies reativas do oxigênio e nitrogênio Bloqueio da migração dos linfócitos T pela perda de expressão de CD62L</p> <p>-Rede reticular semelhante a tecido linfóide: Recrutamento de linfócitos T indutores de tecido linfóide por tumores que expressam CCL21 Formação de estroma tumoral semelhante ao tecido linfóide Células endoteliais que expressam VCAM-1 com aminoácidos mutados</p> <p>-Fibroblastos associados a tumores: Síntese do fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento de endotélio vascular (VEGF) e CXCL-14</p>

FATORES ASSOCIADOS AOS TUMORES

Diminuição da expressão de moléculas co-estimulatórias

As moléculas co-estimulatórias B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86) na superfície das APCs se ligam a molécula CD28 nos linfócitos T promovendo a ativação, proliferação, síntese de citocinas e regulação de genes anti-apoptóticos (BAK et al., 2012). Uma baixa expressão de B7-1/B7-2 pode ser observada no carcinoma de cólon, melanoma, mieloma e leucemia mielóide aguda (TIRAPU et al., 2006).

A molécula OX40 é expressa pelos linfócitos TCD4 e TCD8 após a interação TCR/MHC presença de IL-1, IL-2 e TNF- α . A sinalização mediada por OX40 é capaz de inibir a produção de IL-10 e a função supressora das células Treg no carcinoma hepatocelular, porém uma alta expressão de OX40 está associada a altos níveis séricos de α -fetoproteína, expressão de CD8A, CD68, LAG3, TIM-3 e PD-1; invasão vascular e menor sobrevida em pacientes com carcinoma hepatocelular (XIE et al., 2018).

A sinalização mediada por OX40 e seu ligante OX40L aumenta a atividade metabólica na leucemia mieloblástica aguda; porém OX40 expresso pelas células tumorais

na leucemia mieloblástica aguda estimula a lise celular mediado por OX40L na superfície das células NK, demonstrando seu papel ambíguo (ROTHFELDER et al., 2018).

Aumento da expressão de moléculas inibitórias

A molécula cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4) tem sua expressão aumentada durante a ativação dos linfócitos T. Quando B7-1/B7-2 das APCs se ligam a CTLA-4 na superfície dos linfócitos T, ocorre inibição da ativação. A expressão de CTLA-4 é descrita no melanoma, carcinoma de células renais, cólon, ovário, próstata, fibrossarcoma e carcinoma pulmonar de células não pequenas (HIZAL et al., 2020).

Também medeiam este efeito inibitório o programmed cell death-1 (PD-1), B and T lymphocyte attenuator (BTLA), membros da família B7 (B7-H1 e B7-H4); e lymphocyte activation gene-3 (LAG3) (JANAKIRAM et al., 2017).

A expressão de PD-1 nos linfócitos T é induzida durante a sua ativação, e seus ligantes PD-L1 e PD-L2 são expressos constitutivamente nas APCs, mas podem ser expressos na superfície de células tumorais causando anergia dos linfócitos TCD8 (CAI et al., 2019).

O BTLA (CD272) é um ligante da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral, membro 14 (TNFRSF14), também conhecido como mediador de entrada do herpesvírus (HVEM), interage com um homólogo de B7 (B7H4) e regula negativamente a resposta imune mediada pelos linfócitos T. Sua expressão está correlacionada com mau prognóstico no câncer gástrico (FENG et al., 2015).

O receptor do gene 3 de ativação linfocitária (LAG-3/CD223) é expresso por linfócitos TCD4, TCD8 e células NK ativadas, possuindo homologia estrutural com CD4, apresentando uma região extracelular com domínio Ig-like que interage com a porção constante da cadeia β do MHC classe II que confere um sinal inibitório sobre os linfócitos T e produção de IFN- γ (ANDREWS et al., 2017).

O B7-H3 (CD273) é expresso constitutivamente em fibroblastos, células endoteliais, osteoblastos e células-tronco do líquido amniótico. Sua expressão pode ser induzida em linfócitos T, células NK, células dendríticas e macrófagos. O B7-H3 inibe a ativação dos linfócitos TCD8 e células NK, diminui a síntese de IL-12 e aumenta a síntese de IL-10. Uma expressão aberrante de B7-H3 é observada no carcinoma hepatocelular, pulmonar, endometrial, espinocelular oral, ovário e no melanoma, conferindo uma sobrevida reduzida e maior velocidade de progressão tumoral (JANAKIRAM et al., 2017).

O B7x (B7-H4, B7-S1) pertence a família de ligantes B7, e promove diminuição da proliferação dos linfócitos T e síntese de IL-2, IFN- γ , IL-17, e inibe a diferenciação dos linfócitos TCD4 naive para Th1 ou Th17. Uma expressão anormal de B7x é descrita no câncer de mama, pulmão, ovário, útero, renal, próstata e glioma (JANAKIRAM et al., 2017).

O HHLA2 é um membro da família B7 expresso constitutivamente na placenta, intestino, rim, vesícula biliar, mama e monócitos, e de forma induzida em linfócitos B após estimulação com IFN- γ . O HHLA2 induz a diminuição da proliferação dos linfócitos T, produção de IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17A e IL-22. O HHLA2 é superexpresso no câncer da mama, pulmão, tireóide, melanoma, ovário e pâncreas, e expresso em uma menor porcentagem no câncer de fígado, bexiga, cólon, próstata, rim e esôfago. A sua expressão no câncer de mama, osteossarcoma e pulmão confere mau prognóstico (JANAKIRAM et al., 2017).

A galectina-1 é uma proteína de ligação ao beta-galactosídeo que está envolvido na adesão célula-célula, interação célula-matriz, crescimento celular e angiogênese. A galectina-1 ao ser superexpressa em tumores atua como regulador negativo capaz de induzir a apoptose dos linfócitos T ativados (WU et al., 2015).

Perda de antígenos tumorais

Um dos mecanismos mais comuns de evasão do sistema imune consiste na perda de antígenos tumorais, seja de forma direta (silenciamento epigenético e subsequente repressão transcricional dos genes do MHC classe I, alteração do quadro de leitura por deleções/inserções) ou indireta (diminuição da expressão do MHC classe I, desregulação da maquinaria do processamento e apresentação de antígenos por diminuição da expressão de TAP-1, TAP-2, calreticulina, calnexina e beta2-microglobulina), resultando em uma menor quantidade de antígenos apresentados. Mutações de peptídeos antigênicos podem causar uma alteração na avidéz dos peptídeos ao MHC classe I, tornando os linfócitos T incapazes de reconhecer antígenos tumorais (GARRIDO, 2019).

Síntese de fatores supressores produzidos pelas células tumorais

Determinados tumores podem secretar IL-10, TGF- β , fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), prostaglandina E2 (PGE2), indolamina-2,3-dioxigenase 1 (IOD1) e adenosina monofosfato cíclica (AMPc), capazes de inibir a atividade dos linfócitos infiltrantes de tumor. Outros fatores que favorecem a sobrevida das células tumorais incluem o aumento da expressão de moléculas relacionadas a apoptose, como BCL-2, FLIP e FasL (FLAVELL et al., 2010).

Interleucina-10

A interleucina-10 (IL-10) é uma citocina produzida por monócitos/macrófagos, células dendríticas, linfócitos T e B, células T reguladoras (Treg), e células NK. O receptor de IL-10 (IL-10R) é expresso na superfície dos linfócitos TCD4, TCD8, linfócitos B, macrófagos, células dendríticas, células NK e células Treg. No microambiente tumoral a IL-10 pode ser produzida por macrófagos, células Treg e células tumorais, inibindo a apresentação de antígenos pelas moléculas do MHC classe II pelas APCs e moléculas do MHC classe I pelas células tumorais (GARRIDO, 2019). Os macrófagos M2 no microambiente tumoral produzem quantidades significativas de IL-10, piorando o prognóstico associado ao melanoma, câncer de pulmão e linfoma de células T/NK em 80% dos casos (MANNINO et al., 2015; SHAPOURI-MOGHADDAM et al., 2018).

Fator transformador de crescimento- β

O fator transformador de crescimento- β (TGF- β) é uma citocina que estimula a deposição de matriz e a capacidade de induzir a transição epitelial-mesenquimal, caracterizada pela perda da expressão de E-caderina, expressão de N-caderina e apresentação de características mesenquimais (HAO, BAKER, TEN DIJKE, 2019). O TGF- β induz a síntese de fatores pró-angiogênicos como o fator de crescimento do tecido conjuntivo, fator de crescimento endotelial vascular e proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina 7. Além disso, o TGF- β pode induzir a expressão, secreção e ativação da metaloproteinase da matriz 2 (MMP2) e 9 (MMP9), e regular a expressão do inibidor tecidual da metaloproteinase em células tumorais e endoteliais (CHEN et al., 2020).

Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos

O fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) é uma citocina que regula a diferenciação de células-tronco hematopoiéticas em células dendríticas, granulócitos e macrófagos na medula óssea. O GM-CSF é secretado por macrófagos, mastócitos, linfócitos T, células endoteliais, queratinócitos e

fibroblastos, e promove a proliferação e migração de células endoteliais vasculares no processo angiogênico (BECHER, TUGUES, GRETER, 2016).

A síntese de GM-CSF ocorre em resposta ao lipopolissacarídeo (LPS), IL-1, IL-6, TNF- α , e sua síntese é inibida pela IL-4, IL-10 e IFN- γ . O GM-CSF exerce suas atividades biológicas ligando-se ao receptor CD116 presente na superfície de células endoteliais, granulócitos, linfócitos e macrófagos/monócitos (HONG, 2016).

Sendo inicialmente descrito como um fator solúvel com atividade anti-tumoral, o GM-CSF é descrito como um fator promotor do crescimento tumoral que estimula o crescimento e migração de células tumorais no carcinoma cutâneo, glioblastoma, meningioma, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas do pescoço e carcinoma pulmonar de células pequenas (HONG, 2016).

Níveis elevados de GM-CSF, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no soro são potenciais marcadores de diagnóstico e prognóstico em pacientes com câncer colorretal e carcinoma pulmonar de células não pequenas (LAWICKI et al., 2012; KRZYTEK-KORPACHA et al., 2018). No glioblastoma o GM-CSF e seu receptor promovem a progressão tumoral através da regulação positiva de sinais anti-apoptóticos e angiogênicos e aumentando da produção do VEGF e seu receptor (HONG, 2016).

Prostaglandina E2

A prostaglandina E2 (PGE2) possui atividade de pró-tumoral, e a inibição de sua síntese pelo uso de anti-inflamatórios não esteroidais na síndrome de Gardner leva a regressão de pólipos intestinais; e o uso contínuo de AINEs está associado a uma redução de 50% no risco de câncer de cólon e reto (LIU, QU, YAN, 2015).

A PGE2 suprime a citotoxicidade e produção de citocinas pelas células NK. A produção de PGE2 no carcinoma gastrointestinal (NAKANISHI, ROSENBERG, 2013) e carcinoma de pulmão (BAZZANI et al., 2018) leva a polarização dos macrófagos para macrófagos M2 (LIU et al., 2012).

A PGE2 promove a expansão de células Tregs e células supressoras derivadas de mielóides (KARAVITIS et al., 2012; XU et al., 2016) que inibem a resposta mediada pelos linfócitos T pela produção de IDO1, IL-10, arginase, óxido nítrico e dióxido nítrico (DRAGHICIU et al., 2015).

Indoleamina-2,3-dioxigenase 1 (IDO1)

A indoleamina-2,3-dioxigenase 1 (IDO1) é uma enzima citosólica com um grupo proteico heme que catalisa a primeira etapa do catabolismo do triptofano, convertendo o triptofano em quinurenina, clivando a ligação 2,3-dupla do anel indol enquanto o oxigênio molecular se funde na molécula não selada. O produto é a N-formilquinurenina, que se transforma em quinurenina, depois convertida nos metabólitos hidroxiquinurenina, ácido antranílico, ácido cinurênico, ácido 3-hidroxiananranílico, ácido quinolínico e ácido picolínico (TSUJINO et al., 2019).

A produção de IDO1 é potencializada pela produção de IFN- γ , IL-10, TGF- β e IL-27; expressão de CTLA4 pelas células Treg e síntese de PGE2. A IDO1 inibe a função citotóxica das células NK e linfócitos TCD8; ativa células Treg; induz a diferenciação de células dendríticas tolerogênicas; e a expansão das MDSC. A presença de IDO1 está associada a resistência a vários quimioterápicos e baixa sobrevida de pacientes com câncer de colo de útero e glioblastoma multiforme (LI et al., 2017).

Macrófagos produzem IDO1 após estimulação com IFN- γ deprivando o triptofano do microambiente tumoral, limitando a proliferação dos linfócitos T. O acúmulo de metabólitos do triptofano induz a diferenciação de linfócitos TCD4 em células Treg; a hidroxiquinurenina causa a supressão dos linfócitos TCD4 e estimula a atividade das

células Treg; o ácido 3-hidroxiantranílico induz a apoptose dos linfócitos T e a proliferação de células Treg; o ácido quinolínico estimula o ciclo celular das células tumorais e contribui para a aquisição de resistência a quimioterápicos; e o ácido picolínico inibe a proliferação dos linfócitos T (HORNYÁK et al., 2018).

Adenosina monofosfato cíclica

A adenosina monofosfato cíclica (AMPc) é formada pela ação da enzima adenilato ciclase que converte a adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclica (AMPc). O AMPc é hidrolisado por fosfodiesterases específicas, sendo convertido em adenosina monofosfato (AMP). O AMPc regula enzimas que atuam no metabolismo intracelular energético, divisão e diferenciação celular, transporte intracelular de íons, ativação de canais iônicos e proteínas celulares contráteis (MASSIMI et al., 2002).

Embora os níveis extracelulares de adenosina sejam muito baixos, a hipóxia do microambiente tumoral induz a produção de adenosina pela ação das ectonucleotidases (CD39, CD73) que promove aumento da produção de IL-10 e TGF- β ; expressão de PD-1 e LAG-3; diminuição da atividade citotóxica dos linfócitos TCD8 e células NK e da síntese de IL-2/IFN- γ (KE DONG, ZHANG, 2014).

Aumento da expressão de moléculas apoptóticas

Na apoptose ocorre a ativação de cisteíno proteases (caspases) pela via extrínseca envolvendo os receptores de morte da superfície celular da família de receptores do fator de necrose tumoral (TNF), ligante de Fas (FasL) e ligante indutor de apoptose relacionada ao TNF (TRAIL), que se liga aos receptores TNFR1, Fas (CD95/Apo-1) e TRAIL, respectivamente (SCHENK, STRASSER, DEWSON, 2017).

Outra via de ativação da apoptose consiste na via intrínseca induzida pelo dano mitocondrial e aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial externa, que ativa proteínas da família B-cell lymphoma 2 protein (BCL-2) e outras proteínas mitocondriais como apoptosis-inducing factor (AIF), endonuclease G, second mitochondria-derived activator of caspase/direct IAP-binding protein with low isoelectric point, pI (Smac/DIABLO), e serine protease Omi/HtrA2 (high-temperature requirement protein A2). Quando o citocromo c extravasa da mitocôndria para o citosol, forma-se o apoptomoma que ativa a caspase-9, e as caspases efetoras -3, -6 e -7, levando a apoptose. Os membros da família BCL-2 (BCL-XL, BCL-W, MCL-1, A1/BFL-1 e BCL-B) promovem a sobrevivência celular, ao passo que BAX, BAK e BOK promovem a morte celular (SCHENK, STRASSER, DEWSON, 2017).

A proteína anti-apoptótica BCL-2 é superexpressa em diferentes células tumorais, e está associada a recorrência, mau prognóstico e quimioresistência no linfoma de células B, linfoma de células do manto, linfoma folicular e mieloma (ADAMS, CORY, 2018).

A proteína inibidora celular FADD-like IL-1 β -converting enzyme-inhibitory protein (c-FLIP) é um regulador anti-apoptótico que inibe a síntese de TNF- α , expressão de FasL e apoptose induzida pelo TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). O c-FLIP se liga ao FADD e/ou caspase-8 ou -10 e ao receptor TRAIL 5 impedindo a formação do complexo de sinalização indutor de morte e ativação das caspases efetoras (SCHENK, STRASSER, DEWSON, 2017). O c-FLIP é superexpresso no carcinoma de pulmão de células não pequenas, carcinoma nasofaríngeo, estômago, colorretal, pâncreas, urotelial, cervical, ovário, mama, próstata, meningioma, leucemia mielóide aguda e linfoma de Burkitt (HUMPHREYS et al., 2019).

Indução de apoptose de linfócitos T

O sistema Fas-FasL é constituído pelo receptor Fas (APO-1/CD95) expresso na maioria das células somáticas e seu ligante FasL (CD95L) expresso na superfície dos linfócitos T ativados. Na interação Fas-FasL os receptores se agregam na forma de trímeros e se ligam a proteína adaptadora Fas-associated death domain (FADD) e a pró-caspase-8 no citoplasma, formando o complexo death inducing signalling complex (DISC) que causa auto-clivagem e ativação das caspase-8, -3 e apoptose (SCHENK, STRASSER, DEWSON, 2017). A expressão anormal de FasL na superfície de células tumorais leva a apoptose de linfócitos T e células NK ativadas (LI et al., 2015; ZEPEDA-NUNO et al., 2017).

A molécula decoy receptor 3 (DcR3) pode ser secretada por células tumorais, e possui a capacidade de se ligar ao FasL, bloqueando a interação Fas/FasL (GE et al., 2018). Células leucêmicas são capazes de secretar FasL solúvel (sFasL), capaz de induzir a apoptose dos linfócitos T (TATE et al., 2019).

FATORES ASSOCIADOS AO MICROAMBIENTE TUMORAL

Células T regulatórias

Existe uma população de linfócitos TCD4 capaz de inibir a atividade dos linfócitos TCD8 e células NK denominadas células Treg, que apresentam o fenótipo CD4/CD25/CTLA4 e o fator de transcrição nuclear FoxP3. Estas células são classificadas em Treg naturais e Treg adaptativas. As células Treg naturais expressam constitutivamente a cadeia alfa do receptor de IL-2 (CD25), CTLA-4, glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor (GITR), tumor necrosis factor receptor-2 (TNFR-2), human leucocyte antigen-DR (HLA-DR), CD27, Fas, CD62L e receptores para quimiocinas (CCR6, CCR7, CCR8 e CD103) (GALLIMORE, QUEZADA, ROYCHOUDHRI, 2019). As células Treg adaptativas são geradas nos tecidos periféricos mediante estímulos antigênicos/tolerogênicos, citocinas (IL-10, TGF- β) e ácido retinóico (OLIVEIRA et al., 2018).

As células Treg exercem seus efeitos supressores através de contato físico (CTLA-4); síntese de citocinas (IL-10, TGF- β); competição pela IL-2; e liberação de perforinas e granzimas (GILLIMORE, SIMON, 2008). As células Treg também exercem ação sobre as células dendríticas ao expressarem LAG3, que bloqueia a maturação e diminuição da expressão de CD80 e CD86, impedindo a ativação dos linfócitos T (GALLIMORE, QUEZADA, ROYCHOUDHRI, 2019).

Células dendríticas tolerogênicas

As células dendríticas surgem a partir de células estaminais hematopoiéticas da medula óssea, e dão origem aos precursores progenitores comuns mielóides (CMPs) e progenitores comuns linfóides (CLPs). Os CMPs dão origem as células dendríticas convencionais ou mielóides, células de Langerhans, células dendríticas intersticiais e células dendríticas derivadas de monócitos. As células dendríticas derivadas de monócitos são caracterizadas pelo seu estado imaturo e encontram-se no tecido epitelial; e após sofrerem estimulação, migram para os linfonodos onde finalizam o processo de maturação. As células dendríticas imaturas expressam os receptores para quimiocinas (CCR), CCR1, CCR5 e CCR6, e baixos níveis de CCR7, CD80, CD86 e CD40. As células dendríticas maduras expressam altos níveis de MHC classe II, CCR7, CD80, CD86 e CD40 (SWIECKI, COLONNA, 2015; TAKENAKA, QUINTANA, 2017).

Em condições de stresse fisiológico e do fator estimulador de colônia de macrófagos e granulócitos (GM-CSF), os monócitos se diferenciam em células dendríticas (TAKENAKA, QUINTANA, 2017). As células de Langerhans se localizam nos tecidos

periféricos em locais de interface como a pele e mucosa; e as células dendríticas intersticiais estão localizadas nos tecidos subepiteliais da derme e interstício dos órgãos sólidos (TAKENAKA, QUINTANA, 2017).

As células dendríticas estão envolvidas no reconhecimento de estruturas bacterianas e síntese de citocinas (TNF- α , IL-6, IL-12) que induzem o padrão Th1 e recrutamento de linfócitos TCD8; expressam os receptores TLR1, TLR2, TLR3, TLR4 e TLR8 e constituem os precursores das células de Langerhans ou células dendríticas intersticiais (TAKENAKA, QUINTANA, 2017).

As células dendríticas linfóides ou plasmocitóides são oriundas dos CLPs, possuem morfologia similar aos plasmócitos e são capazes de produzir interferon do tipo I alfa/beta após infecção viral ou interação com agonistas dos receptores do tipo Toll (TLR) -7 e -9. Estas células expressam TLR endossômicos (TLR-3, TLR-7, TLR-8 e TLR-9), que reconhecem ácidos nucleicos virais internalizados (SWIECKI, COLONNA, 2015).

Nos linfonodos, a imunidade contra tumores é baseada na capacidade das células dendríticas capturarem e apresentar antígenos tumorais, porém as células tumorais podem gerar um microambiente imunossupressor que impede a ativação das células dendríticas pela produção de IL-6, IL-10, TGF- β e VEGF, fazendo com que as células dendríticas adquiram um fenótipo tolerogênico, e passem a produzir IL-6, IL-10 e TGF- β , além de promover uma polarização Th2. As células dendríticas tolerogênicas podem apresentar aumento da expressão e síntese de VEGF, FasL, PD-L1 e IDO-1 que levam a anergia ou apoptose dos linfócitos T, e diminuição da expressão de moléculas do MHC classe II e de moléculas co-estimulatórias (WCULEK et al., 2020).

Macrófagos associados a tumores

Em analogia a subdivisão dos linfócitos T helper (Th) em Th1 e Th2, os macrófagos podem ser classificados em M1 e M2. Os macrófagos se diferenciam em M1 na presença de IFN- γ e produtos microbianos, produzem TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23, e expressam grandes quantidades de moléculas do MHC classe II (SHAPOURI-MOGHADDAM et al., 2018).

Os macrófagos podem se diferenciar em M2 na presença de células fúngicas, complexos imunes, helmintos, células apoptóticas, fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF), IL-4, IL-13, IL-10 e TGF- β . Os macrófagos M2 regulam negativamente a expressão de moléculas do MHC classe II e síntese de IL-12; produzem IL-10, arginase e bloqueiam a resposta Th1. Os macrófagos M2 podem ser subdivididos em M2a (na presença de IL-4, IL-13, fungos e helmintos), M2b (na presença de ligantes do receptor de IL-1, complexos imunes, LPS), M2c (na presença de IL-10, TGF- β , glicocorticóides) e M2d (na presença de IL-6, adenosina). Os macrófagos M2 promovem o recrutamento de linfócitos Th2 e células Treg pela síntese de quimiocinas (CCL-17, CCL-18, CCL-22 e CCL-24) (SHAPOURI-MOGHADDAM et al., 2018).

Uma vez que células tumorais são capazes de secretar o fator estimulador de colônia do tipo 1 (CSF-1) e TGF- β , elas induzem a troca de padrão dos macrófagos M1 para M2. No microambiente tumoral os M2 produzem VEGF que promove aumento local da oxigenação e nutrição, favorecendo o processo de invasão e metástase. Quantidades elevadas de macrófagos M2 estão relacionados com prognóstico desfavorável em tumores de mama, endométrio e esôfago (KELLY et al., 2015; CHOI et al., 2018; YAMAMOTO et al., 2020).

Células supressoras derivadas de linhagem mielóide

As células supressoras derivadas de linhagem mielóide (MDSCs) são constituídas por células mielóides imaturas que se originam na medula óssea a partir de um progenitor mielóide comum. As MDSCs inibem a resposta efetora dos linfócitos TCD8 e células NK

pelo uso de substratos necessários a ativação como arginina, triptofano e cisteína (COLLINGAN, TZETO, ABRAMS, 2020).

As MDSCs são atraídas para o microambiente tumoral por CCL2, CCL5 e CSF-1 onde encontram um ambiente hipóxico com alta concentração de agentes oxidantes, citocinas inflamatórias e suprimento limitado de nutrientes, podendo se diferenciar em macrófagos M2 (TCYGANOV et al., 2018). Além de expressarem PD-1, as MDSCs expressam outro membro da família B7 com atividade inibitória sobre linfócitos T, o V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation (VISTA), descrito no câncer de ovário e de pâncreas (LIAO et al., 2018; LIU et al., 2018).

As MDSCs promovem uma polarização Th2 pela síntese de IL-10; depleção de arginase com produção de espécies reativas do oxigênio e nitrogênio que levam a nitratação do TCR, nitrosilação de proteínas sinalizadoras prevenindo a fosforilação, decréscimo da síntese de IL-2 por instabilidade do mRNA, do reconhecimento antigênico pelo TCR por sub-regulação da cadeia zeta do complexo CD3 e bloqueio da migração dos linfócitos T pela perda de expressão de CD62L (COLLINGAN, TZETO, ABRAMS, 2020). As MDSCs estão associadas a estágios avançados do carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. São capazes de promover angiogênese e metástases pela produção VEGF, fator de crescimento de fibroblastos (FGF), TGF- β e MMP9 (TCYGANOV et al., 2018).

Rede reticular semelhante a tecido linfóide

O microambiente tumoral pode induzir o recrutamento de linfócitos T indutores de tecido linfóide em tumores que expressam chemokine (C-C) motif ligand 21 (CCL21), com a formação de um estroma tumoral semelhante ao tecido linfóide que favorece a manutenção do microambiente tolerogênico. Este tecido possui uma estrutura semelhante ao tecido linfóide, contendo áreas com folículos e vênulas endoteliais (HIRAOKA, INO, YAMAZAKI-ITOH, 2016).

Neste ambiente tolerogênico as células tumorais influenciam o tráfico de linfócitos T através da regulação negativa de moléculas de adesão, como ICAM-1/2, VCAM-1 e CD34. Uma vez que VCAM-1 é expresso na superfície das células endoteliais que medeiam o extravasamento de leucócitos para tecidos inflamados pela ligação com alfa4-integrinas dos linfócitos T, tumores que expressam VCAM-1 com aminoácidos mutados limitam este processo (WU et al., 2015).

Fibroblastos associados a tumores

Os fibroblastos associados a tumores produzem TGF- β , VEGF, fator de crescimento de hepatócitos (HGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator derivado de estroma-1 (SDF-1), CXCL14, IL-1, IL-6, IL-8 (SAHAI et al., 2020). Os fibroblastos associados a tumores produzem componentes da matriz extracelular, MMP1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 e MMP-14 que clivam componentes da matriz extracelular do estroma tumoral, favorecendo o processo de invasão local. Estas células são encontradas no carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço e estão associados a uma densa deposição de colágeno e desmoplasia estromal que favorece o processo de invasão tumoral (SAHAI et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES

Embora o sistema imune apresente potencial de reconhecer antígenos tumor-associados e dirigir uma resposta anti-tumoral efetiva, os tumores são capazes de desenvolver diferentes mecanismos de resistência e evasão da resposta imune gerada pelo hospedeiro.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, J.M.; CORY, S. The bcl-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets. *Cell Death & Differentiation*.v.25, p.27-36, 2018.
- AFSHAR-KHARGHAN, V. The role of the complement system in cancer. *J Clin Invest*. v.127, n.3, p.780-789, 2017.
- AHADI, M. et al., Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in malignancy-related ascites: systematic review and meta-analysis. *Acta Gastroenterol Belg*. v.77, n.4, p.418-24, 2014.
- AL-YASSIN, G.A.; BRESTSCHER, P.A. Does T cell activation require a quorum of lymphocytes? *J Immunol*. v.201, n.10, p.2855-2861, 2018.
- ANDREWS, L.P.; et al., LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target. *Immunol Rev*. v.275, n.1, p.80-96, 2017.
- BAK, S.P.; et al., Differential requirement for CD70 and CD80/CD86 in dendritic cell-mediated activation of tumor-tolerized CD8 T cells. *J Immunol*. v.189, n.4, p.1708-1716, 2012.
- BAZZANI, L.; et al., PGE2 mediates EGFR internalization and nuclear translocation via caveolin endocytosis promoting its transcriptional activity and proliferation in human NSCLC cells. *Oncotarget*. v.9, n.19, p.14939-14958, 2018.
- BECHER, B.; TUGUES, S.; GRETER, M. GM-CSF: from growth factor to central mediator of tissue inflammation. *Immunity*. v.45, n.5, p.963-973, 2016.
- CAI, J.; et al., The role of PD-1/PD-L1 axis in Treg development and function: implications for cancer immunotherapy. *Onco Targets Ther*. v.12, p.8437-8445, 2019.
- CANTONI, C.; et al., NK cells, tumor cell transition, and tumor progression in solid malignancies: new hints for NK-based immunotherapy? *J Immunol Res*. v.2016, n.4684268, p.1-13, 2016.
- CHEN, Y.; et al., Transforming growth factor β signaling pathway: a promising therapeutic target for cancer. *J Cell Physiol*. v.235, n.3, p.1903-1914, 2020.
- CHIOSSONE, L.; et al., Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nat Rev Immunol*. v.18, n.11, p.671-688, 2018.
- CHOI, J.; et al., The role of tumor-associated macrophage in breast cancer biology. *Histol Histopathol*. v.33, n.2, p.133-145, 2018.
- COLLIGAN, S.H.; TZEKO, S.L.; ABRAMS, S.I. Myeloid-driven mechanisms as barriers to antitumor CD8T+ cell activity. *Mol Immunol*. v.118, p.165-173, 2020.
- CRISCITIELLO, C.; CURIGLIANO, G. Immunotherapy of breast cancer. *Prog Tumor Res*. v.42, p.30-43, 2015.
- DRAGHICIU, O.; et al., Myeloid derived suppressor cells. An overview of combat strategies to increase immunotherapy efficacy. *Oncoimmunology*. v.4, n.1, p.e54829, 2015.
- FENG, X.Y.; et al., Ectopic expression of B and T lymphocyte attenuator in gastric cancer: a potential independent prognostic factor in patients with gastric cancer. *Mol Med Rep*. v.11, n.1, p.658-664, 2015.
- FLAVELL, R.A.; et al., The polarization of immune cells, in the tumour environment by TGF β . *Immunology*. v.10, p.554-567, 2010.
- FREEDMAN, A. Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. v.89, n.4, p.429-436, 2014.

- GALLIMORE, A.; QUEZADA, S.A.; ROYCHOUDHURI, R. Regulatory T cells in cancer: where are we now? *Immunology*. v.157, n.3, p.187-189, 2019.
- GAO, W-Z.; DONG, K.; ZHANG, H-Z. The roles of CD73 in cancer. *BioMed Res Intern*. v.2014, p.1-9, 2014.
- GARRIDO, F. MHC/HLA class I loss in cancer cells. *Adv Exp Med Biol*. v.1151, p.15-78, 2019.
- GE, H.; et al., Prognostic value of DcR3 in solid tumors: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. v.481, p.126-131, 2018.
- GILLIMORE, A.M.; SIMON, A.K. Positive and negative influences of regulatory T cells on tumour immunity. *Oncogene*. v.27, p.5886-5893, 2008.
- GONCALVES, P.H.; et al., Cancer prevention in HIV-infected populations. *Semin Oncol*. v.43, n.1, p.173-188, 2016.
- GRULICH, A.E.; VAJDIC, C.M. The epidemiology of cancers in human immunodeficiency virus infection and after organ transplantation. *Semin Oncol*. v.42, n.2, p.247-257, 2015.
- HAO, Y.; BAKER, D.; TEN DIJKE, P. TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis. *Int J Mol Sci*. v.20, n.11, p.pii: E2767, 2019.
- HE, J.; et al., Identification of variants and therapeutic epitopes in HPV-33/HPV-58 and E7 in Southwest China. *Virology*. v.16, n.1, p.72, 2019.
- HIRAOKA, N.; INO, Y.; YAMAZAKI-ITOH, R. Tertiary lymphoid organs in cancer tissues. *Front Immunol*. v.7, p.1-11, 2016.
- HIVROZ, C.; SAITAKIS, M. Biophysical aspects of T lymphocyte activation at the immune synapse. *Front Immunol*. v.7, n.46, p.1-12, 2016.
- HIZAL, M.; et al., A historical turning point for the treatment of advanced renal cell carcinoma: inhibition of immune checkpoint. *Curr Med Res Opin*. doi: 10.1080/03007995.2020.1716705, 2020.
- HONG, I-S. Stimulatory versus suppressive effects of GM-CSF on tumor progression in multiple cancer types. *Exp Mol Med*. v.48, p.e242, 2016.
- HORNYÁK, L.; et al., The role of indoleamine-2,3-dioxygenase in cancer development diagnostics and therapy. *Front Immunol*. v.9, n.151, 2018.
- HUMPHREYS, L.; ESPONA-FIELDLER, M.; LONGLEY, D.P. FLIP as a therapeutic target in cancer. *FEBS J*. v.285, n.22, p.4104-4123, 2018.
- JANAKIRAM, M.; et al., The third group of the B7-CD28 immune checkpoint family: HHLA2, TMIGD2, B7x, and B7-H3. *Immunol Rev*. v.276, n.1, p.26-39, 2017.
- KALETA, E.J.; et al., CEA, AFP and CA 19-9 analysis in peritoneal fluid to differentiate causes of ascites formation. *Clin Biochem*. v.46, n.9, p.814-818, 2013.
- KARAVITIS, J.; et al., Regulation of cox2 expression in mouse mammary tumor cells controls bone metastasis and PGE2-induction of regulatory cell migration. *Plos One*. v.7, n.9, p.e46342, 2012.
- KELLY, M.G.; et al., Type 2 endometrial cancer is associated with a high density of tumor-associated macrophages in the stromal compartment. *Reprod Sci*. v.22, n.8, p.948-953, 2015.
- KRZYSZEK-KORPACHA, M.; et al., Subsite heterogeneity in the profiles of circulating cytokines in colorectal cancer. *Cytokine*. v.110, p.435-441, 2018.

- LAWIXKI, S.; et al., Hematopoietic cytokines as tumor markers in gynecological malignancies. A multivariate analysis in epithelial ovarian cancer patients. *Growth Factors*. v.30, n.6, p.357-366, 2012.
- LEWIS, C.E.; HARNEY, A.S.; POLLARD, J.W. the multifaceted role of perivascular macrophages in tumors. *Cancer Cell*. v.30, n.1, p.18-25, 2016.
- LI, F.; et al., IDO1: an important immunotherapy target in cancer treatment. *Int Immunopharmacol*. v.47, p.70-77, 2017.
- LI, X.B.; et al., Biomarkers predicting pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Am J Clin Pathol*. v.145, n.6, p.871-878, 2016.
- LI, Y.; et al., Significance of Fas and FasL protein in cardiac carcinoma and local lymph node tissues. *Int J Clin Exp Pathol*. v.8, n.9, p.11915-11920, 2015.
- LIAO, H.; et al., Expression of V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation is associated with the advanced stage and presence of lymph node metastasis in ovarian cancer. *Oncol Lett*. v.16, n.3, p.3465-3472, 2018.
- LIU, B.; QU, L.; YAN, S. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell Int*. v.15, n.106, doi: 10.1186/s12935-015-0260-7, 2015.
- LIU, C.C.; et al., Tumour-associated antigens and their anti-cancer applications. *Eur J Cancer Care*. v.26, n.5, doi: 10.1111/ecc.12446, 2017.
- LIU, J.; et al., High-density infiltration of V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation up-regulated immune cells in human pancreatic cancer. *Pancreas*. v.47, n.6, p.725-731, 2018.
- LIU, L.; et al., Interleukin-17 and prostaglandin E2 are involved in formation of an M2 macrophage-dominant microenvironment in lung cancer. *J Thorac Oncol*. v.7, n.7, p.1091-1100, 2012.
- MANNINO, M.H.; et al., The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. *Cancer Lett*. v.367, n.2, p. 103-107, 2015.
- MASSIMI, M.; et al., Targeting cyclic AMP signaling in hepatocellular carcinoma. *Cells*. v.25, n.12, p.E1511, 2019.
- MIAO, D.; VAN ALLEN, E.M. Genomic determinants of cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. v.30, n.41, p.32-38, 2016.
- NAKANISHI, M.; ROSENBERG, D.W. Multifaceted roles of PGE2 in inflammation and cancer. *Semin Immunopathol*. v.35, n.2, p.123-137, 2013.
- OLIVEIRA, L.M.; et al., Impact of retinoic acid on immune cells and inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*. v.2018, p.1-17, 2018.
- PINZONE, M.R.; et al., Epstein-Barr virus and Kaposi sarcoma-associated herpesvirus related malignancies in the setting of human immunodeficiency virus infection. *Semin Oncol*. v.42, n.2, p.258-271, 2015.
- RIVALLAND, G.; LOVELAND, B.; MITCHELL, P. Update on Mucin-1 immunotherapy in cancer: a clinical perspective. *Expert Opin Biol Ther*. v.15, n.12, p.1773-1787, 2015.
- ROTHFELDER, K.; et al., Expression of the immune checkpoint modulator OX40 in acute lymphoblastic leukemia is associated with BCR-ABL positivity. *Neoplasia*. v.20, n.11, p.1150-1160, 2018.
- SAHAI, E.; et al., A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Cancer*. January 2020, p.1-13, 2020.



- SCHENK, R.L.; et al., Induction of NK cell reactivity against B-cell acute lymphoblastic leukemia by an Fc-optimized FLT3 antibody. *Cancers*. v.11, n.12, p.E1966, 2019.
- SCHENK, R.L.; STRASSER, A.; DEWSON, G. BCL-2: long and winding path from discovery to therapeutic target. *Biochem Biophys Res Commun*. v.482, n.3, p.459-469, 2017.
- SHAPOURI-MOGHADDAM, A.; et al., Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*. v.233, n.9, p.6425-6440, 2018.
- STANTON, S.E.; ADAMS, S.; DISIS, M.L. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: a systematic review. *JAMA Oncol*. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1061, 2016.
- SWIECKI, M.; COLONNA, M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. v.15, n.8, p.471-485, 2015.
- TAKENAKA, M.C.; QUINTANA, F.J. Tolerogenic dendritic cells. *Semin Immunopathol*. v.39, n.2, p.113-120, 2017.
- TATE, C.; et al., High serum levels of CD137 (soluble FasL) predict for inferior progression free survival in chronic lymphocytic leukemia treatment with fludarabine-based chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. v.60, n.10, p.2563-2567, 2019.
- TCYGANOV, E.; et al., Plasticity of myeloid-derived suppressor cells in cancer. *Curr Opin Immunol*. v.51, p.76-82, 2018.
- THUAN, L.D.; et al., Novel patterns of the Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA-1) v-val subtype in EBV associated nasopharyngeal carcinoma from Vietnam. *Balkan J Med Genet*. v.22, n.1, p.61-68, 2019.
- TIRAPU, I.; et al. Low surface expression of B7-1 (CD80) is an immunoescape mechanism of colon carcinoma. *Cancer Res*. v.66, n.4, p.2442-2450, 2006.
- TSUJINO, H.; et al., Correlation of indoleamine-2,3-dioxygenase 1 inhibitory activity of 4,6-disubstituted indazole derivatives and their heme binding affinity. *Bioorg Med Chem Lett*. v.29, n.19, p.126607, 2019.
- VINAY, D.S.; et al., Immune evasion in cancer: mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol*. v.35, p.S185-S198, 2015.
- WCULEK, S.K.; et al., Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. v.20, n.1, p.7-24, 2020.
- WEON, J.L.; POTTS, P.R. The MAGE protein family and cancer. *Curr Opin Cell Biol*. v.37, p.1-8, 2015.
- WU, A.A.; et al., Reprogramming the tumor microenvironment: tumor-induced immunosuppressive factors paralyze T cells. *OncoImmunology*. v.4, n.7, p.e1016700-e1016714, 2015.
- XIAO, Y.; et al., Status of external quality assessment on tumor markers in China. *Clin Lab*. v.61, n.10, p.1383-1390, 2015.
- XIE, K.; et al., OX40 expression in hepatocellular carcinoma is associated with a distinct immune microenvironment, specific mutation signature, and poor prognosis. *Oncoimmunity*. v.7, n.4, p.e1404214, 2018.
- XU, Y.; et al., Activated hepatic stellate cells promote liver cancer by induction of myeloid-derived suppressor cells through cyclooxygenase-2. *Oncotarget*. v.7, n.8, p.8866-8876, 2016.

YAMAMOTO, K.; et al., Tumor-infiltrating M2 macrophage in pretreatment biopsy sample predicts response to chemotherapy and survival in esophageal cancer. *Cancer Sci.* v.2020. doi:10.1111/cas.14328, 2020.

YANG, P. et al., Cancer testis antigens trigger epithelial-mesenchymal transition and genesis of cancer stem-like cells. *Curr Pharm Des.* v.21, n.10, p.1292-300, 2015.

ZEPEDA-NUNO, J.S.; et al., Expression of ADAM10, Fas, FasL and soluble FasL in patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) and their association with clinical-pathological parameters. *Pathol Oncol Res.* v.23, n.2, p.345-353, 2016.