

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

GIOVANA GIACOMINI

**TÉCNICAS E PERSPECTIVAS DE
TRATAMENTOS IMUNOTERÁPICOS EM
CÂNCER**



Rio Claro
2009

GIOVANA GIACOMINI

**TÉCNICAS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTOS
IMUNOTERÁPICOS EM CÂNCER**

Orientador: PROF. DR. HÉCULES MENEZES

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto de Biociências da
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho” - Campus de Rio Claro, para
obtenção do grau de Bacharel e Licenciado
em Ciências Biológicas.**

**Rio Claro
2009**

616.994 Giacomini, Giovana
G429t Técnicas e perspectivas de tratamentos imunoterápicos
em câncer / Giacomini, Giovana. - Rio Claro : [s.n.], 2009
74 f. : il., figs., gráfs., tabs.

Trabalho de conclusão (Licenciatura e Bacharelado -
Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Biociências

Orientador: Hércules Menezes

1. Câncer. 2. Carcinogênese. 3. Imunoterapias. 4.
Vacinas. 5. Células dendríticas. I. Título.

Ficha Catalográfica elaborada pela STATI - Biblioteca da UNESP
Campus de Rio Claro/SP

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, ao meu orientador, Prof. Dr. Hércules Menezes por seu incentivo, paciência e orientação, e cuja ajuda foi de fundamental importância para a produção deste trabalho e de minha continuidade na vida acadêmica.

Também gostaria de agradecer algumas pessoas diretamente:

Meus pais, Antonio e Selma Giacomini, pelo amor, carinho e apoio para que eu pudesse concluir este curso.

Minha irmã Vanessa, que sempre esteve ao meu lado quando precisei e por quem, assim para com meus pais, tenho um amor muito grande.

Minhas amigas: Adriana, Rafaela, Maíra, Daniela e Carolina, que desde o início da graduação formamos o grupo “seis em um” e que continuará ao longo dos anos mesmo com a distância. Em especial a Dri, Rafa e Má pelos momentos divertidos, estressantes, alegres e tristes proporcionados nestes cinco anos; pelo companheirismo e qualidades especiais que cada uma tem e que as fazem únicas e muito queridas.

À Ismênia Tupy, pela enorme paciência e por ter ajudado tanto na produção deste trabalho.

E ao meu namorado Cadu, por me apoiar sempre com muito carinho, dedicação e amor.

São gestos de carinho, atenção e delicadeza que nos fazem perceber quanto algumas pessoas são especiais na forma de ser e como são bem-vindas suas ações.

Muito obrigada a todos!

“O homem é um animal racional que perde sempre a cabeça quando é chamado a agir pelos ditames da razão”.

Oscar Wilde

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS	7
3. METODOLOGIA	8
4. HISTÓRICO	9
5. ESTIMATIVAS	13
5.1. O câncer em números no Brasil	13
5.2. Tipos de câncer e estimativas	15
6. BIOLOGIA DO CÂNCER	20
6.1. Definição e descrição	20
6.2. O processo de carcinogênese e suas causas	21
7. TRATAMENTOS	33
7.1. Cirurgia	33
7.2. Quimioterapia	35
7.3. Radioterapia	36
7.4. Terapia Hormonal	38
8. IMUNOTERAPIAS	41
8.1. Inflamações	42
8.2. Anticorpos monoclonais	44
8.3. Vacinas	47
8.3.1. Vacinas terapêuticas	49
8.3.2. Infecções	49
8.3.3. Células dendríticas	54
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

1. INTRODUÇÃO

O câncer atinge todas as classes etárias e sociais, sem distinção de sexo. É uma das maiores causas de morte em todo o mundo, devendo superar as doenças cardiovasculares em 2010 (TERRA, 2008).

As células normais de um organismo vivem, dividem-se e morrem de forma controlada (HOSPITAL A. C. CAMARGO, 2009). No entanto, algumas podem não obedecer a este controle e dividirem-se rápido e desordenadamente devido um defeito na sua maquinaria, que acomete, principalmente, o seu material genético. Uma vez com danos, ela utiliza-se de mecanismos de reparo para tentar consertá-los. Contudo, estes recursos podem não funcionar, originando-se, assim, as células cancerosas (MALUMBRES; BARBACID, 2009).

Uma vez fora do controle, o que conseqüentemente leva a produção cada vez maior de células anormais, estas formam uma massa denominada tumor ou neoplasia maligna. Essas células atípicas podem também invadir tecidos e órgão vizinhos ou distantes, caracterizando a metástase. Porém, elas também podem se dividir lentamente assemelhando-se ao tecido original, formando chamadas neoplasias benignas, não constituindo risco de morte (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2009c).

Os danos ao DNA celular podem ser causados por fatores externos, como os ambientais e os ocupacionais. Alguns podem também ser causados por fatores internos como os geneticamente pré-determinados, e outros podem apresentar estes fatores inter-relacionados; além de fatores como idade, alterações hormonais, vida sedentária, dentre outros (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008).

Como tratamentos para as neoplasias têm-se a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia, os quais são amplamente usados separadamente ou de forma combinada. No entanto, em alguns casos, o câncer provém de um fator que não pode ser evitado, a hereditariedade. Dessa forma, um dos tratamentos utilizado é a cirurgia preventiva, uma prática comum nos Estados Unidos dentre os pacientes que obtém a confirmação a partir de um teste genético, de pertencerem a um grupo de risco, o que agora começa a ganhar foco no Brasil (COLLUCCI, 2009).

É sobre este prisma que pesquisadores estão utilizando vacinas como uma nova arma contra o câncer, e assim, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e evitar que cirurgias preventivas desarmem a bomba relógio que muitos acreditam ter dentro de si (COLLUCCI, 2009).

Além de serem largamente estudadas, as vacinas já existentes estão sendo aperfeiçoadas. Uma célula do sistema imune em especial está sendo testada nesta imunoterapia: as células dendríticas (SCHNURR et al., 2005).

Estas células fazem parte da classe de células brancas presente no organismo, e possuem uma característica única, pois permitem que o sistema imune diferencie células próprias das células estranhas e perigosas. Enquanto imaturas, as células dendríticas capturam um invasor, quebram esta molécula em pequenos fragmentos chamados antígenos, e os apresentam ao sistema imune ligados as moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC, do inglês Major Histocompatibility Complex) presentes em sua superfície às células T auxiliares puras. Estas, juntamente com as células dendríticas, ativam as de memória e as T matadoras. O combate a uma invasão pode ocorrer através de células T matadoras ou anticorpos, ou mesmo através destas duas estratégias simultaneamente (BANCHEREAU, 2008).

É pelo mecanismo de ativação das células T auxiliares puras que vacinas estão sendo buscadas. Após a apresentação de antígenos das células cancerígenas pelas dendríticas, estas são novamente injetadas na expectativa de uma resposta contra o tumor. (ENGELL-NOERREGAARD et al., 2009).

Apesar de ser uma opção de tratamento para os pacientes com câncer, as vacinas apresentam seu lado negativo, uma vez que podem provocar o ataque às células saudáveis, além de exigirem um alto custo para a sua produção, bem como na demanda de tempo de elaboração (PAZDUR; JONES, 2007).

2. OBJETIVOS

O presente Trabalho de Conclusão de Curso tem como objetivo apresentar uma revisão bibliográfica geral sobre o câncer e os recentes progressos ocorridos na compreensão da sua biologia, enfocando, principalmente e dentro das imunoterapias, o papel das células dendríticas para o desenvolvimento de vacinas anti-câncer.

3. METODOLOGIA

Efetuar um levantamento bibliográfico nas bases de dados disponibilizados no Portal Periódicos (CAPES) e sites relacionados disponíveis na World Wide Web, confrontar as informações obtidas sobre a biologia do câncer e seus tratamentos, bem como a estratégia de produção e utilização de vacinas contra diferentes tipos de neoplasias, enfocando o papel exercido pelas células dendríticas nesta nova terapia e profilaxia.

4. HISTÓRICO

As primeiras descrições de tumores foram encontradas em papiros e remontam a 1.600 a.C., no antigo Egito, onde se acreditava que o câncer era causado pelos deuses. Além disso, indícios a favor destas descrições apontam tumores ósseos fossilizados em múmias. Um dos papiros encontrados, chamado *Edwin Smith*, descreve oito casos de tumores ou úlceras de mama que foram tratados por cauterização com um instrumento denominado “prática de incêndio” (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

Alguns documentos na Índia, datados de 600 a.C., descrevem lesões na cavidade bucal que eram parecidas com câncer, em uma determinada população. O que credita esta teoria é que se sabe que estas pessoas se alimentavam de sementes cancerígenas (PORTAL FISIOTERAPIA, s/d).

Porém, foi Hipócrates (460 e 370 a.C.), reconhecido como pai da medicina, quem utilizou pela primeira vez o termo “carcino” e “carcinoma”, que significa caranguejo em grego. Esta associação se deve a semelhança entre as patas do animal e a vascularização em torno do tumor. Contudo, o médico romano Celsus (28 a 50 a.C.) posteriormente traduziu o termo para o latim: câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b). Hipócrates acreditava que o corpo humano era formado por quatro fluídos: sangue, fleuma, bile amarela e bile negra, e que um excesso de bile negra em determinados locais do corpo causaria o câncer, curável apenas nos estágios iniciais – teoria humoral (FAYED, 2009).

Entre 130 e 200 d.C., o médico romano Galeno, considerado uma autoridade na área durante muitos séculos, abraçou a teoria de Hipócrates e determinou que a doença era incurável e a sentença de morte irrevogável. Galeno produziu cerca de 500 tratados cujos conteúdos foram incontestados por 1.500 anos (NACIONAL CANCER INSTITUTE, 2009b).

No período da Renascença (século XV), Ambroise Paré, se tornou o maior cirurgião e escritor na área médica. Educado na prática, em campos de batalha pelo exército, ele recomendava a cirurgia nos casos de câncer, se este pudesse ser totalmente removido (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2009b).

Com a descoberta do sistema linfático, a teoria da linfa, desenvolvida no século XVII, substituiu a teoria humoral. Acreditava-se, então, que anormalidades neste sistema eram as causas do câncer (FAYED, 2009).

A partir do século XVIII, a medicina começou a apresentar avanços significativos na compreensão do câncer e foram abertos hospitais especializados no seu tratamento. O médico francês Claude Gendron (1663 – 1750) concluiu após oito anos de pesquisa que o câncer era “[...] uma massa dura e crescente, não tratável com drogas, e que deveria ser removida com todos os seus ‘filamentos’”. Naquele mesmo século foi estabelecida a relação do câncer com riscos ambientais, tal como exposição a agentes cancerígenos, a qual seria confirmada em 1915 (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2009b).

O médico cirurgião escocês John Hunter (1723 – 1792) sugeriu que certos tumores poderiam ser removidos com cirurgia se estes não tivessem invadido tecidos adjacentes (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

Já no século XIX, o uso de melhores microscópios revelou que as células cancerosas são diferentes na aparência das células normais. Foi também nesta época que os primeiros dados estatísticos sobre a doença foram coletados. A radioterapia foi estudada e observou-se que os raios-X danificavam apenas as células cancerígenas, podendo assim, com níveis seguros, ser utilizada como terapia padrão. A microscopia também permitiu a compreensão dos danos causados pelo câncer, bem como a análise do material retirado na cirurgia auxiliando a obtenção de um diagnóstico mais preciso (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2009b).

A partir do século XX, a oncologia pôde entender o câncer e avançar no desenvolvimento de técnicas para seu tratamento, como cirurgia, radioterapia, quimioterapia, medicina nuclear e imunoterapia (VIVA SAÚDE, 2006).

De fato, descobertas realizadas em 1940 demonstraram que o câncer não era invulnerável às drogas e compostos químicos, com isso um terceiro procedimento foi estabelecido: a quimioterapia. Desde momento em diante estabeleceu-se a era dos tratamentos quimioterápicos, e a primeira cura de câncer metastático foi obtida, em 1956, com o uso de metotrexato em um coriocarcinoma (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b). No final de 1970, cerca de 45 produtos químicos foram descobertos e considerados eficazes contra 29 tipos de cânceres (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2009b).

Com a revolução que James Watson e Francis Crick obtiveram, em 1953, com a descoberta da estrutura do Ácido Desoxirribonucléico (DNA), foi possível compreender como os genes trabalham e como podem ser danificados por mutações (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b). Com o avanço da engenharia genética, em 1970, Peter Duesberg e Hidesaburo Hanafusa conseguiram identificar o primeiro oncogene¹ em frangos, e posteriormente, outros grupos de investigação conseguiram identificar o primeiro oncogene humano e o primeiro proto-oncogene. César Milstein e George Kohler, em 1975, desenvolveram, a partir da tecnologia de hibridomas, os anticorpos monoclonais, usados nas atuais pesquisas em imunoterapias (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2009b).

Por sua vez, foi o cirurgião inglês Stephen Paget (1855 - 1926) que entendeu a metástase, concluindo de seus trabalhos que as células cancerígenas espalham-se no corpo pelo sangue, mas só são capazes de crescer em alguns órgãos. A compreensão da metástase foi o elemento chave para definir as limitações das cirurgias de câncer, e permitiu o desenvolvimento de tratamentos sistêmicos utilizados até hoje (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

Por volta de 1970, os progressos no ultra-som, tomografia computadorizada, ressonância magnética e tomografia de emissão de pósitrons substituíram procedimentos mais invasivos na detecção do câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

Em 1980, Robert Gallo provou que o Ácido Ribonucléico (RNA) viral poderia causar câncer em humanos, como a leucemia provocada pelo vírus HTLV-1. Victor Ling e seus colaboradores, em 1983, descobriram na membrana celular a glicoproteína-P, que é capaz de bombear drogas anti-câncer para fora das células cancerosas. A identificação do gene que codifica esta proteína tem permitido examinar possibilidades de contorná-la, na expectativa de aumentar o resultado da terapia medicamentosa (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2009b).

Com a identificação de oncogenes, outros pesquisadores isolaram e clonaram o primeiro gene supressor de tumor, em 1986, aferindo que o câncer poderia se desenvolver quando estes supressores estivessem danificados ou ausentes. Além disso, outras pesquisas mostraram que hormônios, como fatores de crescimento, desempenham papel no desenvolvimento do câncer (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2009b).

Segundo o National Cancer Institute (2009b), os avanços na terapia gênica que substitui genes defeituosos ou a falta de genes normais levaram, na década de 90, a mais de 40 propostas de pesquisas aprovadas pelo Comitê Consultivo Recombinante, do National Institute for Human Genome Research.

A partir de 2008, a Agência Internacional para Pesquisa e Desenvolvimento sobre Câncer (IARC), componente da Organização Mundial de Saúde, identificou mais de 100 agentes químicos, físicos, biológicos e substâncias cancerígenas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

A cada dia novas armas contra o câncer estão sendo pesquisadas, tendo por base as necessidades de pacientes e populações de risco. A forte ligação entre o estilo de vida e o desenvolvimento de tumores, o rastreamento em pacientes de risco, as vacinas, o uso de laser, o gene supressor de tumor p53, além de tratamentos com nanotecnologia, cirurgia robótica, expressão de RNA e proteômica são apenas alguns dos métodos que vem sendo estudados para uma melhor qualidade de vida da humanidade (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2009b).

5. ESTIMATIVAS

Responsável por cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo, em 2005, o câncer representou 13% do total de óbitos ocorridos. O Instituto Nacional do Câncer (2007) indica que, neste mesmo ano, os principais tipos de câncer com maior mortalidade foram: de pulmão (1,3 milhão); de estômago (cerca de 1 milhão); de fígado (662 mil); de cólon (655 mil); e de mama (502 mil).

Além disso, esta instituição aponta que um terço dos novos casos diagnosticados poderiam ser evitados. Dentre os mais frequentes temos os tumores de pulmão e próstata no sexo masculino, e o de mama e colo do útero no sexo feminino (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Dados obtidos da World Health Organization – WHO apontam que mais de 70% das mortes ocorreram em países de média ou baixa renda. Mantidos os mesmos parâmetros a estimativa é que, em 2030, atinja-se a marca de 12 milhões de novos casos anuais, dos quais 60% estarão nos países em desenvolvimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

O relatório intitulado Global Cancer Facts & Figures 2007, da American Cancer Society, indica que os tipos de câncer mais comuns em países em desenvolvimento estão relacionados com alguma infecção, e seus números são três vezes maiores do que em países ricos. Segundo este estudo, a predominância de fatores de risco, a disponibilidade de tratamentos e a qualidade de práticas médicas, seriam contribuintes para as diferenças observadas na incidência do câncer (BBCBRASIL.COM, 2007).

5.1. O câncer em números no Brasil

Estimava-se que, no ano de 2002, haveria 337.535 casos novos e 122.600 óbitos provocados pelo câncer em todo o país (KLIGERMAN, 2002). Dados da WHO apontavam que, em 2005, aproximadamente 190.000 brasileiros morreriam devido a essa enfermidade, sendo que 113.000 antes dos 70 anos de idade. Neste período o câncer ocupava o quarto lugar na lista de principais causas de mortes por doenças

no país; no entanto, a projeção para 2030 é que esta neoplasia ocupe o terceiro lugar na lista nacional de morbidade, atrás de doenças cardiovasculares e outras doenças crônicas (Figuras 1a e 1b) (GARCIA et al., 2007).

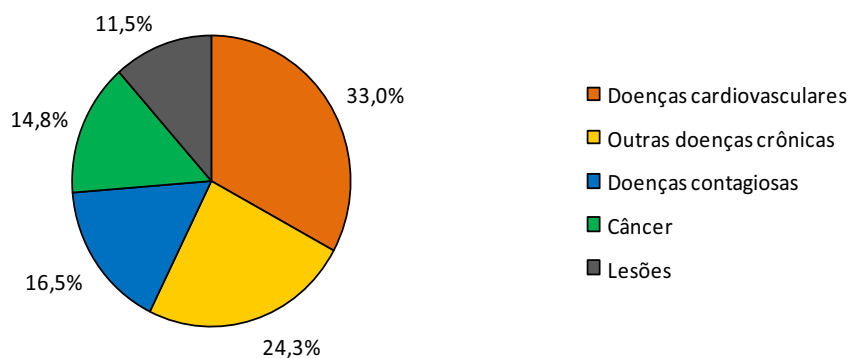


Figura 1a. Projeção para as principais causas de mortes no Brasil, em 2005. **Fonte:** Adaptado de WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008.

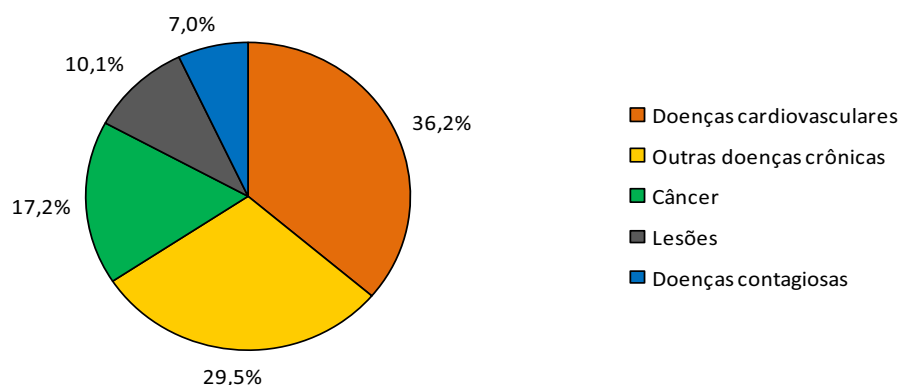


Figura 1b. Projeção para as principais causas de mortes no Brasil, em 2030. **Fonte:** Adaptado de WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008.

As estimativas apresentadas pelo Instituto Nacional do Câncer também apontam dados que abrangem os anos de 2008 e 2009, quando ocorreriam aproximadamente, 466.730 novos casos da doença; sendo que o tipo mais incidente será o câncer de pele do tipo não melanoma (115 mil), seguido pelo da próstata (49 mil), mama feminina (49 mil), pulmão (27 mil), cólon e reto (27 mil), estômago (22 mil) e colo do útero (19 mil) (Figura 2) (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Os resultados também são apresentados para os diferentes sexos. Dessa forma, os tipos de neoplasias malignas mais incidentes para o sexo masculino podem ser assim classificados: de pele não melanoma (56 mil), de próstata (49 mil),

de pulmão (18 mil), de estômago (14 mil) e de cólon e reto (12 mil). Já para o sexo feminino os tumores de pele não melanoma (59 mil), de mama (49 mil), de colo do útero (19 mil), de cólon e reto (14 mil) e de pulmão (9 mil) ocorrem com maior frequência (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Esta pesquisa também aponta que a distribuição dos novos casos dentre as regiões brasileiras é heterogênea, da mesma forma quando comparado os Estados e suas Capitais. As regiões Sul e Sudeste apresentavam as maiores taxas, com 341.640 novos casos estimados para o ano de 2008, em valores aproximados; enquanto que nas regiões Norte e Nordeste as previsões atingiram cerca de 96.580 pessoas, e para a região Centro-Oeste 28.510 novos casos foram estimados (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

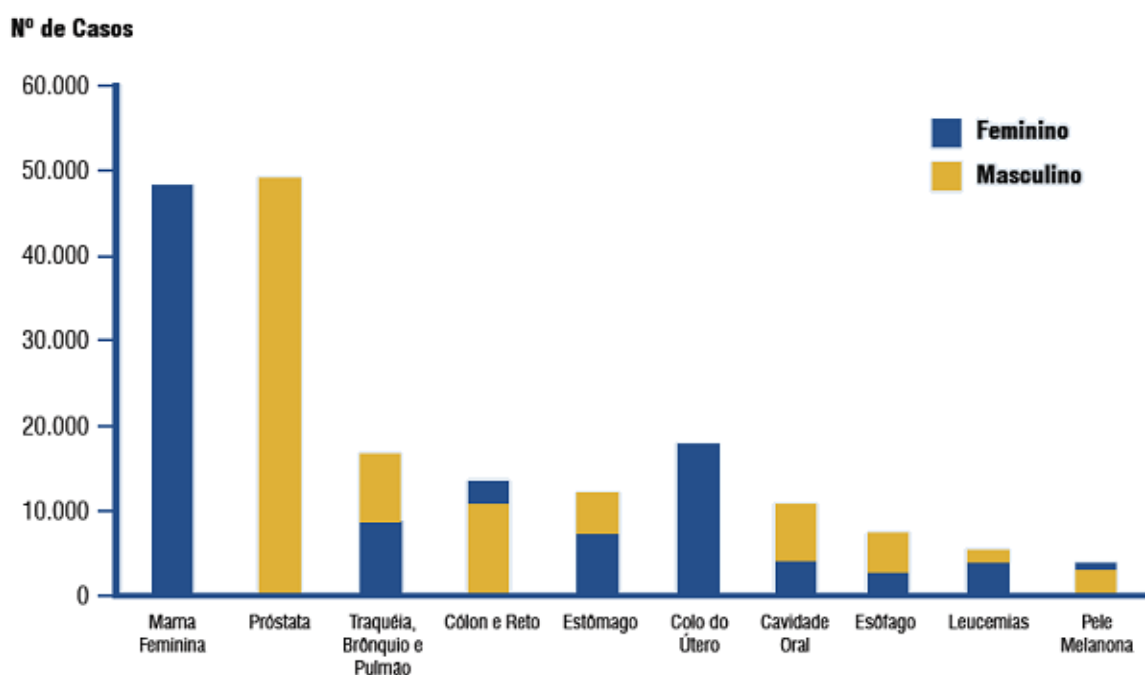


Figura 2. Número de casos de câncer estimados para a população brasileira, em 2008, de acordo com o tipo de câncer, exceto câncer de pele do tipo não melanoma. **Fonte:** INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007.

5.2. Tipos de câncer e estimativas

O Instituto Nacional do Câncer (2007) apresenta uma síntese dos tipos de câncer de maior magnitude, bem como os resultados de pesquisas realizadas de acordo com o tipo específico de neoplasia.

Câncer de mama

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo, e sua existência está relacionada, principalmente, à vida reprodutiva da mulher como, por exemplo, menarca precoce, nuliparidade, anticoncepcionais orais, reposição hormonal e menopausa tardia. Além destes fatores de risco, a idade ainda permanece no topo desta lista, uma vez que a incidência aumenta rapidamente até os 50 anos e posteriormente progride de forma mais lenta (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Apesar do bom prognóstico que o câncer de mama apresenta quando detectado e tratado em seu estágio mais inicial, a taxa de mortalidade das brasileiras continua elevada, provavelmente pelo diagnóstico tardio. Em 2005, o câncer de mama era o tipo mais comum diagnosticado nas mulheres no Brasil, e liderava as causas de mortes causadas por tumores (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

Câncer de pulmão

Os números estimados de novos casos de câncer de pulmão no Brasil, em 2000, eram de 14.460 para os homens e 5.622 para as mulheres. Atualmente, com cerca de 1.200.000 novos casos, apenas em 2005, o câncer de pulmão é o tipo mais comum no mundo e seu padrão segue a exposição ao tabagismo, sendo que 90% dos casos em homens estão relacionados com o tabaco (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

O risco de desenvolver câncer de pulmão é, aproximadamente, 20 a 30 vezes maior em fumantes do que em não fumantes. Cerca de 30% das 5 milhões de pessoas que morreram em 2000, devido doenças causadas pelo tabaco, foram vítimas de câncer. Além do alto número de casos, a sobrevida estimada em cinco anos dos pacientes é mais baixa, variando entre 13% a 21% em países desenvolvidos, e 7% a 10% nos países em desenvolvimento (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Porém, há outros agentes carcinogênicos que contribuem para o primeiro lugar que este tipo de neoplasia ocupa. Outros fatores de risco como a exposição ao urânio, arsênio, poluição do ar, carvão mineral, gás mostarda; além de infecções pulmonares repetidas e deficiência ou excesso de vitamina A, dentre outros, são considerados agentes carcinogênicos importantes no desenvolvimento deste tipo de patologia (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Câncer de estômago

Apesar de estar na quarta posição da lista dos tipos de neoplasias malignas no mundo, o câncer de estômago ocupa o segundo lugar no número de óbitos. No entanto, estratégias para a sua prevenção estão sendo adotadas e os fatores de risco reduzidos, levando à diminuição de sua incidência em muitos países. Algumas destas estratégias incluem melhorias no saneamento básico, mudanças no estilo de vida e no consumo alimentar da população, manutenção do peso corporal e não fumar (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Mesmo com meios de prevenção cada vez mais eficazes e ao alcance da população, a sobrevida em cinco anos é baixa, atingindo cerca de 20% dos doentes. A exceção é o Japão, com taxas de 60%, em virtude da presença de programas de rastreamento populacional, sistemas de diagnóstico e tratamentos bem estruturados devido à alta incidência da doença (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Câncer do colo do útero

Este tipo de câncer leva, anualmente, a 230 mil óbitos em todo o mundo, sendo o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres. A sua incidência é muito elevada na faixa etária de 20 a 29 anos, com o aumento de risco até o seu pico, geralmente na faixa etária de 45 a 59 anos, principalmente em países menos desenvolvidos, onde a incidência é duas vezes maior. A sobrevida média mundial é de 49% (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Atualmente se tem o conhecimento que o principal fator desencadeante do câncer de colo do útero é a infecção por um dos 15 tipos oncogênicos do vírus papiloma humano (HPV); além da contribuição do tabagismo, baixa ingestão de vitaminas, multiplicidade de parceiros sexuais, iniciação sexual precoce e uso de contraceptivos orais (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

A detecção deste tumor se dá, em sua maioria, através de um exame citopatológico denominado Papanicolau, para mulheres de 25 a 59 anos de idade, recomendando nacionalmente pelo Ministério da Saúde. Vacinas contra os vírus que levam às infecções mais comuns, como a condilomatose genital (HPV 6 e 11) e o câncer do colo do útero (HPV 16 e 18), foram desenvolvidas e aprovadas pelas agências de regulamentação de medicamentos: Food and Drug Administration – FDA, nos Estados Unidos, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa,

no Brasil, e diversas agências em outros países (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Câncer de próstata

O câncer de próstata é o mais prevalente entre os homens e representa o sexto tipo de câncer mais comum no mundo. A sua mortalidade é relativamente baixa, apontando um bom prognóstico; e as taxas de incidência nos países desenvolvidos são maiores que nos em desenvolvimento (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Estudos apontam que uma dieta rica em gordura animal, carne vermelha, cálcio, e o sedentarismo, contribuem para aumentar o risco de desenvolver câncer de próstata. No entanto, para a sua prevenção indica-se a ingestão de uma dieta rica em vitaminas D e E, selênio, licopeno, ômega-3 e vegetais (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Câncer de cólon e reto

Considerada uma neoplasia com bom prognóstico, esse tipo de patologia é o segundo tipo de câncer mais prevalente no mundo, com cerca de 2,4 milhões de pessoas diagnosticadas (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Dentre os fatores de risco estão: a idade, a predisposição genética, a história familiar, o desenvolvimento de doenças crônicas do intestino, uma dieta rica em gorduras animais, baixa ingestão de frutas, vegetais e cereais, o consumo excessivo de álcool, o tabagismo e a ausência de atividades físicas. A detecção de pólipos adenomatosos colorretais, os precursores do câncer de cólon e reto, é feita pela pesquisa de sangue oculto nas fezes e por métodos endoscópios (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Câncer de pele

Cerca de 115.010 foram os números de novos casos de câncer de pele estimados no Brasil, para o ano de 2008, sendo o tipo mais incidente para ambos os sexos. Apesar de sua baixa letalidade, se não diagnosticado nos primeiros estágios, pode levar a ulcerações e deformações físicas. O câncer de pele pode ser do tipo melanoma, menos freqüente, mas com uma letalidade mais alta, e os não melanomas (basocelulares e de células escamosas). Quando se trata do melanoma

de pele, a sobrevida média estimada é de 73% em países desenvolvidos, e de 56% nos países em desenvolvimento (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

A American Cancer Society estimou que, em 2007, mais de 1 milhão de casos basocelulares e células escamosas, e cerca de 60 mil casos de melanoma estariam associados á radiação ultravioleta - UV (GARCIA et al., 2007). Além disso, fatores como sensibilidade da pele ao sol, história de exposição solar excessiva, doenças imunossupressoras e exposição ocupacional (no caso de melanoma, a história pessoal ou familiar de melanoma), contribuem com o desenvolvimento da neoplasia (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

A educação em saúde tem o objetivo de conscientizar a população mundial, alertando para a possibilidade do desenvolvimento do câncer de pele e o reconhecimento de alterações precoces que sugerem malignidade (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

Tumores pediátricos

O Instituto Nacional do Câncer (2007) estimou que, em 2008, ocorreram cerca de 9.890 novos casos de câncer em crianças e adolescentes até os 18 anos de idade. No entanto, apesar de apresentarem períodos menores de latência, crescendo mais rapidamente e mais invasivos, esses tipos de cânceres respondem melhor ao tratamento e são considerados com bom prognóstico.

Em geral, os tumores malignos na infância acometem mais o sexo masculino. Porém, em toda população mundial, eles representam de 0,5% a 3% do total de neoplasias. O tipo mais freqüente de câncer infantil é a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) e de maior ocorrência na população infantil mundial; o linfoma com maior incidência é o linfoma não Hodgkin; já os tumores do sistema nervosos acometem, principalmente, as crianças do sexo masculino e representam cerca de 20% dos tumores infantis; e o retinoblastoma apresenta um índice de 2% dentre os tumores infantis (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

6. BIOLOGIA DO CÂNCER

6.1. Definição e descrição

O câncer pode ser definido como uma doença no qual há o crescimento desordenado de células anormais em um determinado tecido ou órgão, sendo que estas podem se desprender e invadir outras regiões do corpo crescendo sobre o tecido sadio, um processo chamado metástase. A leucemia é uma exceção, pois as células doentes estão presentes no sangue percorrendo todo corpo (HOSPITAL A. C. CAMARGO, 2009).

A maioria dos cânceres é nomeado de acordo com o órgão atingido ou o tipo celular onde se inicia (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO CÂNCER, 2008). Todas as neoplasias são diferentes e necessitam de tratamento diferenciado, mesmo quando atingem o mesmo órgão, como acontece com cânceres de próstata extremamente agressivos e outros com desenvolvimento mais lento (HOSPITAL A. C. CAMARGO, 2009).

As células normais de um indivíduo crescem, dividem-se e morrem de forma controlada, estando todo o ciclo celular sob este controle (Figura 3). No entanto, as células atípicas não obedecem este domínio e dividem-se sem parar, acarretando um acúmulo destas células, denominado tumor ou neoplasia (HOSPITAL A. C. CAMARGO, 2009).

Quando uma célula normal sofre uma alteração no seu código genético, mecanismos de reparo são acionados para consertar estes danos; nas células cancerosas isto não ocorre, pois estes mecanismos não funcionam e elas dividem-se sem a necessidade do organismo (HOSPITAL A. C. CAMARGO, 2009).

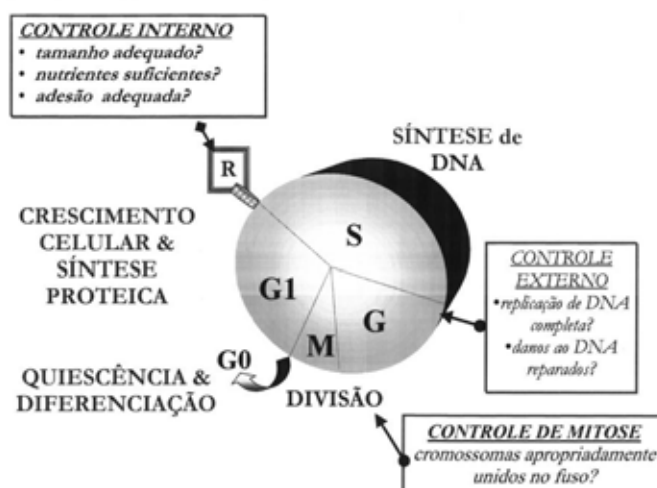


Figura 3. O controle do ciclo celular é composto por uma seqüência ordenada de fases. **Fonte:** WARD, 2002.

Ao contrário da neoplasia maligna no qual as células são cancerosas, dividem-se rapidamente, sofrem um processo de angiogênese¹ e possui grande capacidade de invasão; a benigna é simplesmente uma massa localizada de células que se assemelham ao tecido original e que se multiplicam vagarosamente, raramente constituindo risco de morte; apesar disto merecem atenção e podem exigir tratamento dependendo do local onde aparecerem (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009c).

6.2. O processo de carcinogênese e suas causas

O processo de formação de câncer, ou carcinogênese, ocorre em vários estágios até que se torne um tumor, podendo levar anos até as células cancerosas proliferarem e atingirem um estágio visível (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009a). Este processo pode iniciar-se de forma espontânea (por danos oxidativos, erros de ação das polimerases e das recombinases e redução e reordenamento cromossômico) ou por meio de agentes carcinogênicos (químicos, físicos ou biológicos), nos quais, em ambas as condições, incidem alterações mutagênicas e não mutagênicas ou epigenéticas nas células (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008).

¹ Angiogênese é o processo no qual as células tumorais estimulam a formação de novos vasos sanguíneos para o fornecimento necessário de nutrientes essenciais para seu crescimento acelerado (PINHO, 2005).

O processo de carcinogênese acontece seguindo os seguintes passos:

- O primeiro estágio é o de iniciação. Neste momento as células sofrem a ação dos agentes carcinogênicos que provocam modificações em alguns de seus genes, mas permanecem latentes aguardando a ação de agentes promotores no próximo estágio (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009a).

- A segunda etapa é a promoção. Nesta fase as células modificadas no passo anterior sofrem o efeito de agentes promotores, denominados oncopromotores, e transformam-se, lenta e gradualmente, em células malignas (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009a). Contudo, para que a transformação aconteça é necessário um contato longo e permanente das células transformadas com o agente promotor para que o processo não seja interrompido, sendo esta a grande diferença entre ele e o agente cancerígeno (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008).

- O estágio de progressão é a última etapa da carcinogênese, e as células alteradas multiplicam-se descontroladamente e de forma irreversível; nesta fase o tumor já está instalado com o aparecimento das primeiras manifestações clínicas (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009a).

O câncer é o resultado da ação de agentes carcinogênicos externos, internos ou inter-relacionados ao organismo. As causas externas podem ser relacionadas ao meio ambiente e hábitos sociais e culturais; já as causas internas são geneticamente pré-determinadas e ligadas à capacidade do organismo de se defender de agentes externos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009b).

Dentre os casos de cânceres, cerca de 80% estão pautados com fatores ambientais como o meio em geral (ar, terra e água), o ambiente ocupacional (local de trabalho), o de consumo (alimentos, medicamentos) e o ambiente social e cultural (hábitos de vida) (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009b).

A radiação UV é um fator mutagênico ambiental, provocando danos ao DNA com a formação de dímeros de bases e imunossupressão. Assim como as radiações ionizantes provenientes de raios-X, gás Radon e partículas radioativas de acidentes nucleares como em usinas nucleares e armas atômicas (MEDICINENET, 2009).

Alguns produtos químicos e substâncias, que freqüentemente são manipulados em ambientes de trabalho, aumentam o risco de uma pessoa, que tem contato direto e não toma as devidas precauções, de desenvolver câncer. Estudos têm demonstrado que a exposição ao amianto, benzeno, benzydina, cádmio, níquel e

cloreto de vinila podem favorecer o desenvolvimento de neoplasias (MEDICINENET, 2009). Este tipo de degenerescência geralmente atinge áreas do corpo com contato direto com as substâncias cancerígenas, como pele e aparelho respiratório, na absorção do agente, ou no aparelho urinário quando da sua excreção (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009b).

Os vírus também podem causar alterações no material genético permitindo uma susceptibilidade maior às células; pela incorporação do material genético viral ao da célula hospedeira, pode haver a ativação de genes que estimulam a replicação celular ou inibem a apoptose (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008).

Alguns tipos de cânceres relacionados aos vírus são: o câncer de colo de útero, devido infecção com o vírus do papiloma humano (HPV); o câncer hepático pela infecção com o vírus da hepatite B e C; linfomas podem estar relacionados com infecções pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV); e a leucemia de célula T devido o vírus linfoma (HTLV-1). Além disso, infecções bacterianas, como no caso da bactéria *Helicobacter pylori* que causa úlceras estomacais, pode causar câncer gástrico e linfoma (MEDICINENET, 2009).

O tabagismo é a principal causa evitável de morte relacionado ao câncer. Os fumantes estão mais susceptíveis do que os não fumantes a desenvolver câncer de boca, laringe, garganta, esôfago, estômago, pulmão, rim, pâncreas e bexiga. Assim como o tabagismo, o álcool aumenta as chances de desenvolver câncer de boca, garganta, esôfago, laringe, fígado e mama. Estes dois fatores de promoção de câncer aliados à falta de hábitos saudáveis (dieta equilibrada e prática de exercícios físicos) podem levar ao câncer de cólon, útero e próstata, devido o alto consumo de gordura (MEDICINENET, 2009).

Com o avanço da idade, há um aumento na possibilidade da ocorrência de mutações no material genético de uma célula, devido a uma predisposição maior do indivíduo (CANCER RESEARCH, 2009). E como o câncer é causado por mutações, isto pode ser herdado pelos indivíduos ao longo de gerações em uma família. Melanoma, câncer de mama, ovário, próstata e cólon são os mais encontrados nesta ocasião (MEDICINENET, 2009).

Algumas pessoas apresentam uma predisposição genética ao câncer, isto é, já nascem apresentando mutações genéticas; em famílias com esta predisposição, a identificação do gene defeituoso permite o diagnóstico pré-clínico e o tratamento

profilático (WARD, 2002). No entanto, isto não significa que estas pessoas, certamente, desenvolverão câncer; porém, estatisticamente, é mais provável que haja o desenvolvimento, a partir da mutação já existente, ao longo da vida; como, por exemplo, o câncer de cólon. Além disso, pessoas com problemas imunológicos são mais susceptíveis a alguns cânceres, como os que possuem órgãos transplantados e que usam drogas para suprimir o efeito do sistema imune na rejeição do órgão, portadores do vírus HIV, e os nascidos com síndromes médicas raras que afetam a imunidade (CANCER RESEARCH UK, 2009).

Qualquer variação herdada no código genético que altera a expressão, função ou localização proteica pode aumentar a susceptibilidade ao câncer. A presença de polimorfismos em genes ligados ao controle de importantes funções como, por exemplo, a reparação de DNA, apoptose e ciclo celular, pode afetar o risco de câncer em um indivíduo (HUSSAIN; HOFSETH; HARRIS, 2003).

Mutações, oncogenes e genes supressores de tumor

Toda a informação genética de uma célula está contida nos genes presentes no DNA que guarda e fornece instruções para a organização de estruturas, formas e atividades celulares no organismo. No entanto, mutações nos genes levam as células a se multiplicarem independentemente das necessidades do organismo, e as proteínas codificadas por estes genes serem ativadas quando deveriam estar inativas, ou vice-versa (CANCER RESEARCH UK, 2008a). Os danos causados ao material genético podem ser consertados por mecanismos de reparo da própria célula que os detecta e corrige, mas nas células cancerosas este mecanismo não funciona, levando, assim, à divisão descontrolada (Figura 4) (HOSPITAL A. C. CAMARGO, 2009).

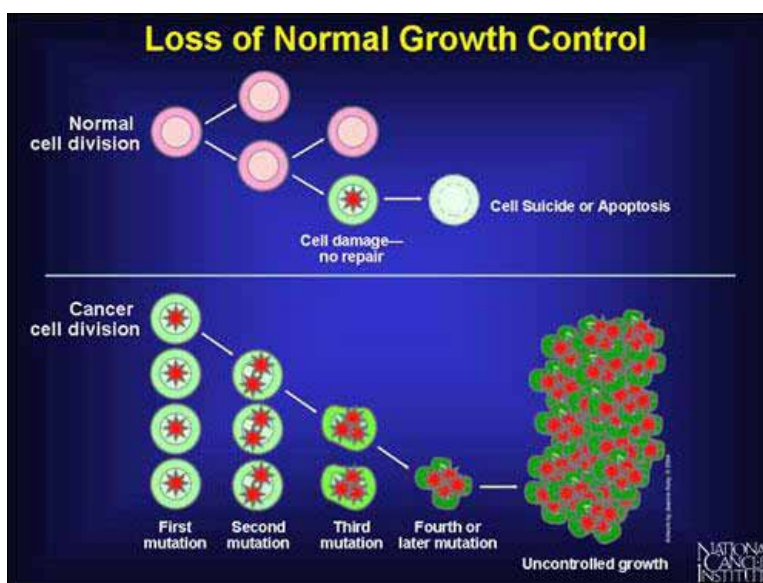


Figura 4. Divisão de células normais com uma célula danificada sofrendo apoptose (superior); divisão de células cancerosas (inferior). **Fonte:** NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2009c.

Existem diferentes tipos de genes importantes na carcinogênese de uma célula: os oncogenes e os genes supressores de tumor são os de maior importância (CANCER RESEARCH UK, 2008a).

Os oncogenes, ou genes promotores de tumor, são derivados de proto-oncogenes que inicialmente estão presente nas células normais e relacionados ao crescimento, divisão e diferenciação (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2008). Quando alterações no DNA ocorrem em um proto-oncogene, eles são ativados e se transformam em genes promotores de tumor, codificando proteínas que promovem a perda do controle sobre o ciclo mitótico durante a divisão celular e permitem que as células se tornem cancerosas (LOPES; OLIVEIRA; PRADO, 2002).

A mutação de um único alelo é suficiente para ativação de um proto-oncogene, que pode ocorrer por inserção de DNA viral, mutações pontuais, amplificação gênica, deleções, translocações e inversões (Figura 5) (LOPES; OLIVEIRA; PRADO, 2002; WARD, 2002).

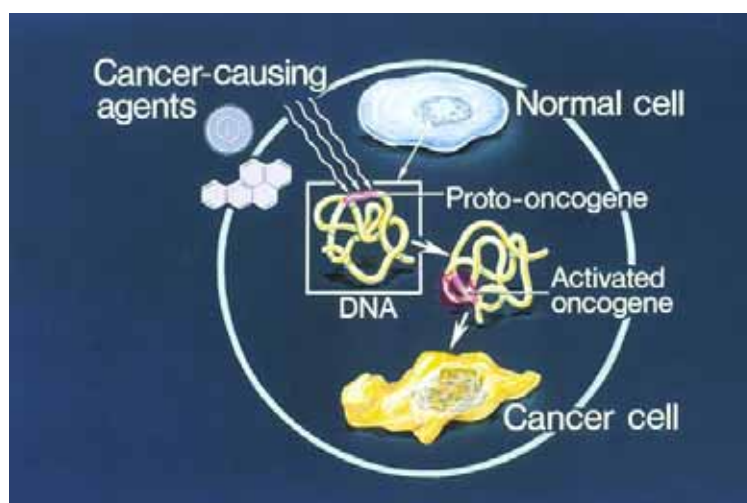


Figura 5. Célula normal convertendo-se em cancerosas após ativação de oncogene. **Fonte:** NATIONAL CANCER INSTITUTE, s/d.

O oncogene MYC (fator de transcrição nuclear pró-proliferativo) é um exemplo; acredita-se que ele seja responsável pela regulação da expressão de 15% de todos os genes, incluindo divisão, crescimento e apoptose celular. Uma expressão aberrante deste gene pode levar a uma divisão sem controle, acumulando danos genéticos a cada geração, e está presente em muitos cânceres humanos (GEARHART; PASHOS; PRASAD, 2007).

Já o proto-oncogene RET codifica um receptor tirosina quinase nas células neurais e neuroepiteliais com suas funções (crescimento, diferenciação ou resposta à sobrevivência) mediadas por uma série de complexos que, interligados por diversos receptores, sofrem influência tanto de mutações quanto de inversões, translocações ou alterações cromossômicas (OLIVEIRA et al., 2008).

A proteína codificada pelo oncogene *ras* participa da transmissão de sinais a partir de receptores de superfície, como os receptores de fatores de crescimento. Estes sinais são passados de proteínas a proteínas, por diferentes caminhos, até o núcleo. Quando sofrem uma mutação, estas proteínas permanecem continuamente na forma ativa, isto conduz a proliferação desordenada das células mesmo na ausência de estímulo de fator de crescimento (GOODSELL, 1999).

Em direção contrária estão os genes supressores de tumor, os quais inibem a proliferação celular, logo, o crescimento tumoral (LOPES; OLIVEIRA; PRADO, 2002). Para que a inativação destes anti-oncogenes ocorra, são necessárias duas mutações, uma em cada cópia do gene, já que um é capaz de funcionar mesmo se o outro estiver inativado (WARD, 2002).

Os genes supressores de tumor Rb e p53 atuam regulando a transcrição do DNA; o primeiro anti-oncogene descoberto foi o Rb em estudos de retinoblastoma. A proteína (pRb) produzida por este gene é responsável pela regulação da passagem das células da fase G1 para a S, controlando a proliferação, a diferenciação e a sobrevivência da célula (LOPES; OLIVEIRA; PRADO, 2002). Na fase G1 a pRb encontra-se ativa e em quantidade elevada no núcleo das células de mamíferos; quando ativa, inibe a função de uma série de proteínas regulatórias que favorecem a progressão do ciclo (QUEIROZ, 2006).

O anti-oncogene mais bem conhecido é o p53 e é acionado em respostas a sinais de dano celular (FETT-CONTE; SALLES, 2002). Caso exista algum dano no material genético, o p53 ativo produz uma proteína que estimula a síntese de outras proteínas que param o ciclo celular na fase G1, permitindo, assim, o reparo do DNA danificado antes da progressão do ciclo (LOPES; OLIVEIRA; PRADO, 2002). No entanto, se os danos forem demasiadamente severos, cabe ao p53 impedir que a célula complete sua divisão pelo mecanismo de apoptose (FETT-CONTE; SALLES, 2002).

Contudo, o gene supressor de tumor p53 também pode sofrer mutações, e o produto do único alelo mutado inativa o alelo normal; com isso, exerce efeitos negativos atuando como um oncogene induzindo o câncer (FETT-CONTE; SALLES, 2002).

Cientistas da Universidade de Cambridge localizaram o gene NRG1 que pode ser “[...] o gene supressor de tumor mais importante descoberto nos últimos 20 anos [...]”, segundo o Dr. Paul Edwards. Este gene, localizado no cromossomo 8, auxilia na supressão do crescimento do câncer e foi observado que nas células cancerígenas da neoplasia de mama há perda de uma parte deste gene. Todas as pessoas nascem com o gene intacto, mas em alguns casos ele pode sofrer algum dano permitindo o sucesso do câncer de mama (BBCNEWS, 2009).

Eventos epigenéticos

Segundo evidências, uma das ligações existentes entre a epigenética e o câncer está relacionada à metilação do DNA; esta poderia levar a uma desregulação na função de genes supressores de tumor. Além disso, anormalidades de metilação podem aumentar a expressão de proto-oncogenes levando a um ampliação na frequência de mutações e a instabilidade genômica (WARD, 2002).

A herança epigenética é importante para as condições fisiológicas e patofisiológicas, e pode ser a chave do entendimento de muitas questões presentes na diferença de células normais e cancerosas. Os mecanismos epigenéticos envolvem, além da metilação do DNA, silenciamento de genes, modificações nas histonas, *imprinting* gênico e micro RNAs (GARCIA, 2005).

Inflamações

Durante uma inflamação aguda é desencadeado um processo no qual mediadores químicos são induzidos em uma seqüência de eventos regulada, e as células imunes se movem pela área afetada destruindo os agentes infectantes, reparando tecidos danificados, e iniciando uma resposta imune longa e específica ao patógeno (BALKWILL; CHARLES; MANTOVANI, 2005).

Nos últimos 15 anos têm-se observado que a inflamação é um contribuinte para doenças crônicas, e a possibilidade de sua ligação com o câncer está sendo analisada minuciosamente (STIX, 2008). Algumas relações já foram elucidadas, como pode ser observado na tabela abaixo que aponta as relações entre câncer e inflamação (BALKWILL; CHARLES; MANTOVANI, 2005).

Tabela 1. Evidências da importância do papel da inflamação na progressão maligna.

-
- Inflamação crônica aumenta o risco de câncer, e muitos cânceres podem surgir em locais de inflamação crônica.
 - As células imunes que mediam a inflamação crônica são encontradas em cânceres e promovem o crescimento do tumor em experimentos de transferências de células.
 - Os mediadores químicos que regulam a inflamação são produzidos por cânceres.
 - Deleção ou inibição de mediadores inflamatórios inibe o desenvolvimento de cânceres experimentais.
 - Variações genéticas em genes inflamatórios alteram a susceptibilidade e severidade do câncer.
 - O uso em longo prazo de agentes antiinflamatórios não-esteroidais reduz o risco de alguns tipos de câncer.
-

Fonte: Adaptado de BALKWILL; CHARLES; MANTOVANI, 2005.

Estima-se que inflamações crônicas contribuam para um em cada quatro casos de câncer no mundo (HUSSAIN; HOFSETH; HARRIS, 2003). Segundo Robert

A. Weinberg, autor do livro *The Biology of Cancer*, “[...] a conexão entre inflamação e câncer mudou-se para o centro do palco na arena de pesquisa.” (STIX, 2008).

A progressão do câncer requer células que normalmente participam da cura de lesões como cortes e arranhões, e que neste caso são desviadas para tecidos pré-malignos onde são seqüestradas e se tornam conspiradoras que ajudarão na carcinogênese; em analogia, é como se o dano genético celular fosse o fósforo que acende a chama, e a inflamação, o combustível que a alimenta (STIX, 2008).

O microambiente dos tecidos neoplásicos é caracterizado pela presença de leucócitos hospedeiros (principalmente os macrófagos associados a tumores (TAMs)) no estroma e entre as células do tumor, com macrófagos, células dendríticas, mastócitos, e células T estando diferencialmente distribuídos. TAMs são recrutados por quimiocinas inflamatórias e, em resposta às citocinas, adquirem propriedades M2² promovendo a proliferação e progressão do tumor, depósito de estroma, remodelação e inibição da imunidade adaptativa (BALKWILL; CHARLES; MANTOVANI, 2005).

Uma inflamação crônica pode conduzir as mutações iniciais para o desenvolvimento do câncer. Em experimentos com ratos, o ambiente de uma inflamação crônica na mucosa gástrica, devido à bactéria promotora de câncer gástrico *Helicobacter pylori*, induz o repovoamento do estômago com células-tronco derivadas da medula óssea (HOUGHTON, et al., 2004), e estas células sofrem uma progressão maligna para dar origem a tumores gástricos. Já nos casos de câncer hepático, cólon e pele, não há evidências da origem dos tumores a partir de células-tronco da medula óssea (BALKWILL; CHARLES; MANTOVANI, 2005).

A promoção de inflamações crônicas pode envolver células iniciadas que darão origem ao câncer e células inflamatórias no estroma circundante. Como descrito por Caroline Arnott e seus colaboradores em um de seus trabalhos, a ausência da citocina pró-inflamatória TNF- α e seu receptor TNFR1 conferem resistência à carcinogênese de pele. TNF- α não influencia a fase de iniciação da carcinogênese; no entanto, pedaços de DNA covalentemente ligados a outras estruturas químicas que causam câncer, e a iniciação da mutação *h-ras* ocorrem em sua ausência (BALKWILL; CHARLES; MANTOVANI, 2005).

² Células M2 adaptam-se a inflamação e imunidade adaptativa, promovendo proliferação celular pela produção de fatores de crescimento e produtos da via arginase (ornitina e polamina), provocando angiogênese, remodelamento tecidual e reparo (BALKWILL; CHARLES; MANTOVANI, 2005).

Outra possível forma para inflamações crônicas serem um fator inicial de malignidade é através da geração de radicais livres e seus danos subseqüentes ao DNA. Um dos primeiros estudos ligados à ação destes radicais danosos ao DNA provém de observações no qual o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), na presença de um ativador de peroxidação ($Fe_2(SO_4)_3$), induz a fragmentação cromossômica. Desde então, muito se tem estudado para um melhor entendimento desta relação (PHILLIPS, 1956).

Durante uma inflamação crônica e em tecidos tumorais malignos, há uma demanda excessiva de oxigênio pelas células inflamatórias que, conseqüentemente, leva a um aumento na liberação dos radicais livres (HUSSAIN; HOFSETH; HARRIS, 2003). Estes, por sua vez, podem acarretar mutações em genes relacionados ao câncer ou modificação em proteínas. Além disso, os radicais livres podem modular o crescimento celular e a promoção de tumores pela ativação de vias de transdução de sinal que resultam na indução de proto-oncogenes (HUSSAIN; HOFSETH; HARRIS, 2003).

Os macrófagos são células defensoras do sistema imune, presentes em inflamações, que engolfam e consomem patógenos invasores, matam células cancerosas ou enviam um alerta às células T do sistema imune adaptativo que algo está errado (STIX, 2008).

No entanto, Claire Lewis e Jeffrey Pollard detalharam como macrófagos podem ser “reeducados”, por ordem das células cancerosas, para se tornarem fatores para citocinas e fatores de crescimento que alimentam o desenvolvimento dos tumores; sendo, assim, denominados macrófagos associados a tumor (LEWIS; POLLARD, 2006).

Através de sinais de ajuda enviados pelas células cancerosas, células são atraídas e se tornam macrófagos uma vez alcançada a região do tumor; neste local, a proliferação celular ocorre tão rapidamente que as células morrem pela falta de oxigênio. A combinação de hipóxia e mensagens das células cancerosas iniciam um processo no qual os macrófagos recém chegados assumem sua identidade maligna como promotores de tumor (STIX, 2008).

Segundo Gary Stix (2008), “A rede de moléculas e células [...] remete a um paradoxo: algumas vezes elas promovem o câncer; outras vezes elas dificultam a doença.”

Infecções

Diferentes vírus causam diferentes doenças, em parte devido a seletividade dos receptores em sua superfície e os das células-alvo. Os hepatócitos, por exemplo, apresentam um tipo de receptor em sua superfície usado por uma família de vírus, enquanto que as células nervosas apresentam outros tipos de receptores utilizados por uma família viral diferente (NETTELBECK; ALVAREZ; CURIEL, 2008).

De acordo com a tabela abaixo, existem quatro tipos de vírus e um tipo de bactéria considerados agentes infecciosos oncogênicos e responsáveis por mais de 90% da carga mundial de cânceres atribuídos a tumores; sendo que a incidência é muito maior nos países em desenvolvimento do que nos desenvolvidos (FRAZER; LOWY; SCHILLER, 2007).

Tabela 2. Agentes infecciosos carcinogênicos e estimativas anuais.

Agente	Tipos de tumor	Casos anuais no mundo (estimativas)
Bactéria		
<i>Helicobacter pylori</i>	Câncer de estômago, linfoma gástrico	603.000
Vírus		
HPV	Cânceres do colo do útero, anal, vaginal e outros	561.000
HBV	Câncer de fígado	330.000
HCV	Câncer de fígado	195.000
EBV	Carcinoma nasofaríngeo, linfomas (Hodgkin, não-Hodgkin, Burkitt)	137.000
HHV-8	Sarcoma de Kaposi	66.000
HTLV-1	Leucemia de células T do adulto	3.000

Fonte: Adaptado de FRAZER; LOWY; SCHILLER, 2007.

Nos tumores causados por vírus há a apresentação de antígenos virais que funcionam como antígenos tumorais, como são os produtos dos genes E6 e E7 do papilomavírus. Neste caso, o sistema imune pode responder às células cancerosas reagindo contra este antígeno tumoral (FINN, 2008).

O câncer do colo do útero é associado a um dos 15 subtipos do vírus do papiloma humano (HPV) denominados de alto-risco, sendo que destes, o HPV16 e HPV18 são responsáveis por 70% da ocorrência deste tipo de câncer e os mais associados a cânceres em outros locais; a resposta imune natural do organismo contra a infecção deste vírus é fraca (MUNOZ et al., 2004).

O câncer hepatocelular pode ser adquirido através de infecções persistentes do vírus da hepatite B (HBV) combinado com hepatotoxinas³. A persistência de uma infecção com este vírus é mais comum quando é adquirida na infância (30%) do que em um adulto (5%); contudo, o mecanismo de carcinogênese ainda não é claro. Possivelmente um produto gênico viral não-estrutural (proteína X) pode estar envolvido, além da inflamação crônica induzida por vírus e reparação, como um resultado da necrose de hepatócitos mediada imunologicamente, podem promover a transformação celular (LUPBERGER; HILDT, 2007).

Tumores da linhagem de células B incluindo linfoma de Burkett, alguns linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, e linfomas agressivos com supressão imunológica, além do carcinoma nasofaríngeo, são alguns dos tumores que parecem estar relacionados à infecção do vírus Epstein Barr (EBV) e da contínua expressão de proteínas virais não-estruturais (FRAZER; LOWY; SCHILLER, 2007).

Outro tipo de infecção relacionado ao desenvolvimento de câncer ocorre devido à bactéria Gram-negativa *Helicobacter pylori*, que coloniza a porção superior do trato gastrointestinal. Uma resposta inflamatória associa-se a infecção aguda ou a persistência desta, e isto promove uma ulceração e malignescência gástrica, apesar dos mecanismos da inflamação crônica e oncogênese estarem incertos (WILSON; CRABTREE, 2007).

A bactéria *H. pylori* carrega um complexo, CagA, que codifica um mecanismo de secreção e uma toxina VacA, particularmente associados ao câncer. Respostas imunes diretas à bactéria e às proteínas secretadas por ela desempenham um papel complexo na patogênese das doenças gástricas (FRAZER; LOWY; SCHILLER, 2007).

³ Hepatotoxinas podem ser representadas por aflatoxinas (micotoxinas produzidas por espécies do fungo *Aspergillus*), infecção com o vírus da hepatite C, parasitas (FRAZER; LOWY; SCHILLER, 2007).

7. TRATAMENTOS

7.1. Cirurgia

Esta técnica é considerada a mais antiga para tratamento do câncer em virtude de ser a única possibilidade existente quando esta neoplasia maligna foi identificada, remotamente, em 1.600 a.C. No entanto, as primeiras cirurgias eram feitas de modo primitivo e traziam muitas complicações ao paciente. Foi a descoberta da anestesia, somente em 1846, que permitiu um grande avanço neste procedimento, e os cem anos seguintes foram chamados de “o século do cirurgião” (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

Com isso, alguns cirurgiões se destacaram em suas contribuições ao desenvolvimento desta técnica. De acordo com a American Cancer Society (2009b), William Stewart Halsted foi um professor de cirurgia o qual, por não ter observado a ocorrência de metástase em câncer de mama, acreditava que se o câncer reaparecesse em qualquer outro lugar do corpo, tratava-se de uma nova manifestação da doença. Esta crença o levou a desenvolver a mastectomia radical, ao final do século XIX (KEYNES, 1937). Por volta de 1970, modernos tratamentos clínicos demonstraram que uma cirurgia de proporções reduzidas que trouxesse menores danos poderia ser igualmente eficiente em casos de câncer de mama (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

Durante as últimas décadas do século XX, cirurgiões desenvolveram melhores técnicas especializadas na diminuição da quantidade de tecido normal removido durante a cirurgia. Além disso, neste mesmo momento, progressos no ultra-som, tomografia computadorizada, ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons, reduziram o número de cirurgias exploratórias, realizadas abrindo-se o abdômen ou peito de pacientes para a retirada de amostras do tecido anormal para serem examinados. Atualmente, câmeras de vídeo em miniaturas auxiliam os cirurgiões a ver o interior do corpo humano; além de existirem instrumentos cirúrgicos especiais que permitem um tratamento menos agressivo. (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

No entanto, a cirurgia não é considerada apenas um meio de tratamento para essa doença. No caso de pacientes que possuem uma predisposição genética a um determinado tipo de câncer, poderá ser recomendada a cirurgia para a prevenção do desenvolvimento desta neoplasia no tecido ou órgão passível de ser afetado, ou seja, uma cirurgia profilática (BBC, 2009).

A cirurgia também pode ser considerada como diagnóstica, pois a retirada de todo ou apenas uma porção do tumor, permite seu estudo e determinação de sua malignidade ou não. Normalmente as técnicas cirúrgicas são combinadas com outros meios de tratamento, como quimioterapia e radioterapia (CANCER RESEARCH UK, 2002).

Algumas técnicas estão sempre sendo desenvolvidas na busca por um tratamento menos invasivo; a criocirurgia ou crioterapia é uma delas. Trata-se de utilizar nitrogênio líquido pulverizado ou uma sonda muito fria para congelar e matar células anormais (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

A terapia de remoção por radiofreqüência emprega uma agulha especial que é direcionada até o tumor por meio de tomografia computadorizada. Uma corrente de radiofreqüência é então transmitida pela agulha até o tecido canceroso, o queimando e destruindo, ao mesmo tempo em que pára qualquer sangramento (BBC, 2009).

Outra técnica envolve o uso de laser para cortar através dos tecidos, substituindo o bisturi convencional ou, ainda, para vaporizar câncer de cervix, laringe, fígado, reto, pele e outros órgãos. (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009).

A cirurgia Micrográfica de Mohs, desenvolvida por volta de 1930, por Frederic Mohs, é usada para remoção da neoplasia em áreas sensíveis da pele, como próximo aos olhos, e para avaliar a profundidade do câncer. Esta técnica é utilizada geralmente para a remoção de tumores de pele, retirando o mínimo de tecido ao seu redor; além disso, ela é considerada altamente eficiente, pois, uma vez que exames são feitos antes do final do procedimento, garante a remoção de todo o tumor (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA DERMATOLÓGICA, 2008).

Apesar das pequenas incisões feitas para a colocação de uma microcâmera e de instrumentos pertinentes, a cirurgia laparoscópica permite uma visão do interior do corpo sem ser tão invasiva como a técnica convencional. Ao contrário desta última, as pequenas incisões do processo laparoscópico são rapidamente recuperadas e o risco de complicações reduzidas. Este tipo de procedimento é

utilizado no diagnóstico, estadiamento, tratamento e alívio de sintomas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

Atualmente, desenvolveu-se a cirurgia robótica, a qual, como o próprio nome indica, é realizada por meio de um robô. Ao ser manipulado pelo cirurgião, que o comanda através de projeções em terceira dimensão (imagens 3D) e controles manuais, torna-se possível fazer procedimentos em áreas de difícil acesso. Contudo, a cirurgia robótica é cara e requer treinamento especializado, estando disponível somente em centros de referência (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

7.2. Quimioterapia

A quimioterapia antineoplásica é usada no tratamento de neoplasias malignas, contra doenças causadas por agentes biológicos (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2009d).

Os compostos químicos utilizados neste procedimento afetam tanto as células normais quanto as neoplásicas; contudo, devido às diferenças nos processos metabólicos entre estes dois tipos celulares, os quimioterápicos acarretam danos maiores às células malignas interferindo na mitose, já que possuem uma rápida divisão, bloqueando-as. O principal meio de sua administração é por via oral ou intravenosa, e atingindo a corrente sanguínea se desloca por todo o corpo em busca das células cancerosas (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009d).

Mesmo as células normais possuindo mecanismos de reparos, a quimioterapia também traz efeitos negativos a elas, como a diminuição da produção de células sanguíneas (mielossupressão), inflamações na mucosa intestinal (mucosite) e queda de cabelo (alopecia), nas células da medula óssea, do aparelho digestório e nos folículos pilosos, respectivamente. Outros efeitos secundários como problemas cardíacos, renais e infertilidade são duradouros (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009d).

Estas drogas foram classificadas conforme sua atuação sobre o ciclo celular e operam da seguinte forma:

- as drogas ciclo-inespecíficas atuam nas células que podem ou não estar no ciclo proliferativo;
- as ciclo-específicas agem somente nas células que estão em proliferação; e

- as fase-específicas em determinadas fases do ciclo celular, como por exemplo, o metotrexano na fase S, o etoposídeo na fase G2 e a vincristina na fase M (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009d).

Sabe-se que o uso de apenas um quimioterápico é praticamente ineficaz, por isso o tratamento com diversas drogas, chamado então de poliquimioterapia, é freqüentemente utilizado e tem sua eficácia comprovada (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009d). Atualmente, existem mais de 50 tipos de compostos quimioterápicos neoplásicos (MACMILLAN, 2007) divididos em agentes alquilantes, antimetabólitos, plantas alcalóides e terpenóides, inibidores mitóticos, antibióticos anti-tumorais, inibidores da topoisomerase, dentre outros (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009d).

Empregada juntamente com outros tratamentos como cirurgia, radioterapia, terapia hormonal, biológica e imunoterapias, a quimioterapia neoplásica é classificada em quatro tipos, de acordo com sua finalidade. A primeira é a curativa, usada com o objetivo de controlar totalmente o tumor; seguida pela adjuvante adotada após a cirurgia curativa, com o objetivo de eliminar todas as células malignas residuais, diminuindo a incidência de metástase. O terceiro tipo é a neoadjuvante ou prévia, realizada com a intenção de reduzir o tamanho do tumor, complementada pela cirurgia ou radioterapia; e por fim a paliativa, cuja intenção é melhorar a qualidade de sobrevivência do paciente, sem prever-se um desfecho curativo (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009d).

No entanto, apesar das diferentes drogas e tipos utilizados de quimioterapia neoplásica, a escolha do melhor tratamento depende primeiramente da avaliação das seguintes particularidades: o tipo do câncer, onde se localiza, a aparência de suas células ao microscópio, e a existência ou não de metástase (BUPA, 2009).

O pesquisador J. Manuel Perez e seus colaboradores, da Universidade da Flórida, criaram em laboratório nanopartículas que carregam uma droga quimioterápica comumente usada, o Taxol. Em virtude de estas nanopartículas apresentarem ácido fólico, uma vitamina consumida por células cancerosas, elas são atraídas pelo tumor. Assim, elas não seriam utilizadas apenas como auxiliares no tratamento do câncer reduzindo os efeitos às células normais, mas também na sua identificação (SCIENCEDAILY, 2009).

7.3. Radioterapia

Em 1896, o professor alemão de física Wilhelm Conrad Roentgen, apresentou em uma palestra um novo tipo de radiação o qual denominou de raio-X, sendo o X utilizado para identificar uma quantidade desconhecida. Em alguns meses, sistemas de diagnósticos foram desenvolvidos utilizando sua descoberta, e em 3 anos, a radiação era usada para o tratamento do câncer com o elemento rádio e equipamentos de diagnósticos de baixa voltagem (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

Na França, um importante fato veio à tona: concluiu-se que doses diárias de radiação, ao longo de algumas semanas, poderiam melhorar a resposta terapêutica. Com isso, os métodos e equipamentos foram aperfeiçoados e, atualmente, a radiação é aplicada com grande precisão com o intuito de destruir tumores malignos, minimizando os efeitos prejudiciais ao tecido normal adjacente (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

A sensibilidade do tumor a este tipo de terapêutica depende de sua origem celular, do grau de diferenciação, da oxigenação e da forma que se apresenta. No entanto, algumas neoplasias não são tão facilmente atingidas, pois podem sofrer metástase, ou apresentam uma sensibilidade tão próxima dos tecidos normais que dificulta a aplicação de uma dose adequada para erradicação (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2009e).

Além de sua função primária, a radioterapia também pode ser paliativa, permitindo aliviar os sintomas desagradáveis que certos tipos de degenerescências podem causar. Estudos apontam que pequenas doses de radiação podem aliviar estes sintomas e aumentar a sobrevivência de pacientes com um tipo incurável de câncer de pulmão (SAÚDE, 2006).

De acordo com a necessidade de um paciente são empregados diferentes tipos de tratamento radioativos. A radioterapia conformacional (CRT, conformal radiation therapy) usa imagens de tomografia computadorizada para localizar precisamente o câncer em três dimensões; os feixes de radiação emitidos são então compatíveis com o formato do tumor e transmitidos a ele de diversas direções (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

A radioterapia de intensidade modulada é semelhante à CRT, no entanto a intensidade dos feixes pode ser ajustada atingindo em menores quantidades tecidos normais enquanto chega ao câncer com altas dosagens. O mesmo enfoque dado a

estes tratamentos é utilizado pela radioterapia com feixe de prótons conformacional; aqui, porém, ao invés de raio-X, são usados feixes de prótons uma vez que estes causam menos danos aos tecidos enquanto os atravessam e são muito efetivos em matar células no final de seu caminho. Dessa maneira, eles podem ser direcionados ao câncer com mais radiação, diminuindo os efeitos secundários nos tecidos normais ao redor (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

Na radioterapia estereotáxica é administrada uma fração de alta e precisa dosagem de radiação em um tumor definido radiograficamente e com sua localização devidamente mapeada. Comumente, este tipo de terapêutica é usado em tumores e doenças benignas no cérebro, além de outras regiões da cabeça e do pescoço (MACMILAN, 2009). Por não se tratar de um procedimento invasivo e com baixos níveis de complicações, pode ser administrado em uma dose única, designada radiocirurgia, ou em frações; além disso, capacita o uso como complemento da cirurgia e como alternativa à pacientes com elevado risco de morbidade e mortalidade. Neste caso, quando ela é aplicada em locais com tecidos vitais normais difíceis de serem protegidos, substâncias radioprotetoras são administradas para preservarem estas células da radiação (HOSPITAL DA LUZ, s/d).

Denominada radioterapia intra-operatória (IORT, intraoperative radion therapy), este tipo de tratamento transmite a radiação no momento da cirurgia diretamente ao câncer ou aos seus tecidos adjacentes, após a neoplasia ter sido removida. Essa técnica minimiza a quantidade de tecido normal expostos à radiação, uma vez que estes podem ser movidos durante a cirurgia. Ela é geralmente aplicada em cânceres abdominais, pélvicos ou nos que possuem uma tendência a reincidência (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

E por fim, segundo a American Cancer Society (2009b), existem substâncias que estão sendo pesquisadas para tornarem o câncer sensível à radiação sem afetar os tecidos normais, como os radiosensibilizadores e os modificadores químicos.

7.4. Terapia Hormonal

No final do século XIX, o médico George Thomas Beatson, se interessou pela relação entre o ovário e a formação de leite nas mamas em alguns animais de fazendas próximas de onde morava (STOCKWELL, 1983).

Beatson, comparando as mudanças histológicas ocorridas nas mamas durante a lactação com as vistas em carcinoma, propôs que a lactação é um ponto perigosamente próximo de ser tornar um processo canceroso. Dessa maneira, ele decidiu remover os ovários (ooforectomia) de pacientes com câncer de mama em estágio avançado; sendo que os resultados mostraram que houve melhora no quadro de algumas destas pacientes. Estes estudos o levaram a descobrir o estímulo que os ovários exerciam nesse tipo de neoplasia, graças à presença do hormônio feminino ovariano, o estrogênio (STOCKWELL, 1983).

Cerca de meio século depois, o urologista Charles Huggins identificou a regressão do câncer de próstata metastático após a remoção dos testículos, indicando a relação desse tipo de patogenia com o hormônio masculino testosterona (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009b).

Os hormônios são substâncias liberadas na corrente sanguínea em pequenas concentrações em um determinado local do corpo, por uma glândula ou órgão, mas que exerceram sua atividade em outro local. Estes mensageiros químicos controlam o crescimento, desenvolvimento, a reprodução, os processos metabólicos, e a homeostase (MERCK SHARP & DOHME, s/d).

Assim, a terapia hormonal utiliza-se de hormônios ou drogas que os bloqueiam para o tratamento do câncer. Alguns tumores necessitam de hormônios para crescer ou de seus estímulos para se desenvolver mais rapidamente e são identificados como “hormônio sensível” ou “hormônio dependente”; essa é a situação do câncer de mama, de próstata, de útero e de ovário. Neste caso, esta terapêutica impede que os hormônios atinjam o câncer, diminuindo ou bloqueando seu crescimento (CANCER RESEARCH UK, 2008b).

Através de experimentos, drogas foram e estão sendo desenvolvidas para o tratamento e prevenção de tipos de câncer relacionados a estes hormônios. No câncer de mama, por exemplo, existem as degenerescências com receptores positivos para estrogênio e as com receptores positivos para progesterona, ou ambos; neste caso, o tratamento é utilizado com a intenção de bloquear a ação destes hormônios nas células cancerosas, de acordo com o tipo de receptor que possuem (CANCER RESEARCH UK, 2008b).

Há diferentes tipos de terapias hormonais que são utilizadas. Uma das mais comuns emprega o Tamoxifeno⁴, um antiestrogênico reinventado de suas origens, um contraceptivo sem sucesso, que se tornou uma droga com aplicações para o tratamento de todos os estágios do câncer de mama e como um medicamento de vanguarda para a prevenção do câncer de mama hormônio responsivo (JORDAN, 2006). Esta substância age nos receptores de estrogênio inibindo a ligação desse hormônio nestes receptores, podendo ser administrada a mulheres pré ou pós-menopáusicas, reduzindo a incidência do câncer de mama nas que apresentam alto risco de desenvolvimento da doença (JORDAN, 2003).

⁴ O Tamoxifeno pertence à classe dos moduladores seletivos do receptor de estrógeno (SERMs, em inglês), pois uma característica que o diferencia de substâncias agonistas e antagonistas é que sua ação é diferente dependendo do tecido que irá atuar, ou seja, há a possibilidade de seletivamente inibir ou estimular a ação de estrógenos em vários tecidos. Primeiramente o Tamoxifeno foi identificado como ICI46,474, o *trans* isômero do trifeniletileno (JORDAN, 2006).

8. IMUNOTERAPIAS

Considerada uma nova geração de tratamentos contra degenerescências tem por finalidade clínica é prover imunidade passiva ou ativa contra malignescências (KING; WAXMAN; STAUSS, 2008).

O sistema imune pode responder às células cancerosas de duas maneiras: reagindo contra antígenos tumorais específicos (moléculas que são originais de células cancerosas), ou contra antígenos associados a tumor (TAA) (moléculas que são expressas diferentemente pelas cancerosas e normais) (FINN, 2008).

Este sistema de defesa possui dois tipos de células T: as auxiliares CD4⁺ que reconhecem antígenos ligados às moléculas de classe II do complexo MHC; e as citotóxicas CD8⁺, que distinguem antígenos tumorais pelas moléculas do MHC de classe I e matam as células cancerosas (ZITVOGEL; ANGEVIN; TURSZ, 2000).

O desenvolvimento de métodos de propagação de células T humanas de pacientes com câncer levou a identificação do antígeno específico do melanoma: MAGE-1. Estudos com este antígeno apontaram que o sistema imune poderia responder aos antígenos tumorais, proporcionando a identificação de uma vasta lista de antígenos conhecidos atualmente (FINN, 2008).

No entanto, o desenvolvimento de terapias à base de antígenos deve ser feito com critérios rigorosos e seguros, como:

- garantir que respostas imunes contra tumores destruirão células cancerosas;

e

- a condição do antígeno no tumor: uma resposta imune contra um antígeno tumoral específico poderia ser irrelevante se uma célula cancerosa mutasse de tal forma que já não expressasse o antígeno em questão (FINN, 2008).

Os tumores podem eliminar a imunidade por moléculas imunossupressivas modificando fatores de crescimento (TGF- β) e pela enzima idolamina-2,3-dioxigenase (IDO). Esta enzima, conhecida primeiramente como um fator de tolerância maternal ao feto, é também um regulador de autoimunidade mediando a inibição da ativação de células T. Quando a atividade da IDO é bloqueada, em

experimentos com ratos, eles recuperaram a imunidade e, assim, o poder de rejeição ao tumor (FINN, 2008).

Recentes avanços tecnológicos permitiram o desenvolvimento de abordagens na imunoterapia passiva que utilizam a especificidade de anticorpos e receptores de células T (TCR, do inglês T cell receptor) para marcar antígenos selecionados nas células tumorais (KING; WAXMAN; STAUSS, 2008).

Além disto, a descoberta do genoma de um tipo de tumor de mama permitiu aos pesquisadores da Agência do Câncer da Columbia Britânica identificar as mutações que tornam possível a sua propagação no organismo. Segundo os cientistas canadenses responsáveis pela descoberta “[...] apenas cinco das 32 mutações estavam presentes em todas as células do tumor de origem, e foram identificadas como as responsáveis por deflagrar a doença” (FOLHAONLINE, 2009).

Os mais modernos estudos, que renderam o Prêmio Nobel de Medicina este ano a três pesquisadores, apontam que a telomerase, uma enzima reguladora dos telômeros que protegem os cromossomos durante a divisão celular, também tem sérios efeitos negativos, pois está presente nas células cancerígenas, permitindo sua reprodução descontroladamente. No entanto, desde 1999, cientistas conseguiram matar células tumorais inibindo a telomerase por meio de inibidores sintéticos antitelomerase que encurtaram os telômeros. Desde então, os estudos envolvendo esta região dos cromossomos e sua enzima estão voltados, principalmente, para o desenvolvimento de novos medicamentos antineoplásicos (G1, 2009).

Atualmente, diversos tipos de imunoterapias estão sob estudos. Dentre elas destacam-se: as que têm como alvo apenas um tipo celular ou antígeno (específicas); as não-específicas estimulando todo o sistema imune, com a possibilidade de serem usadas juntamente com outros tratamentos para aumentar a ofensiva ao câncer (adjuvantes); as terapias alvo com a marcação de um tipo celular sem danos as outras células; a imunoterapia com anticorpos monoclonais; e as vacinas de câncer (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009c).

8.1. Inflamações

A ligação entre câncer e inflamações foi evidenciada desde 1863, quando o patologista alemão Rudolf Virchow notou a presença de “[...] um suposto linforreticular infiltrado em tecidos malignos” (STIX, p. 50, 2008, tradução nossa).

A partir de 1891, as imunoterapias não-específicas começaram a desempenhar um papel efetivo no tratamento do câncer. O Dr. William Coley observou que inflamações e infecções tinham efeitos anti-câncer em pacientes em estágios avançados da doença. Depois de constatar que severas infecções causaram sua regressão, ele desenvolveu uma vacina feita de culturas de *Streptococcus pyogenes* que eram injetadas no tumor resultando em uma resposta inflamatória generalizada (PAZDUR; JONES, 2007). Em 1978, Alberto Mantovani, da Universidade de Milão, já tinha observado que células do sistema imunológico inato tendem a se reunir em torno de alguns tumores (STIX, 2008).

No final de 1990, Frances Balkwill (2002) pesquisou os efeitos da citocina fator de necrose tumoral α (TNF- α , do inglês tumor necrosis factor), devido a sua habilidade em matar células cancerosas quando administrada diretamente no tumor em altos níveis (BALKWILL, 2002). Com este objetivo, o laboratório de Balkwill desativou o gene responsável pelo TNF- α em ratos, e estes, conseqüentemente, não produziram a proteína; contudo, para surpresa de todos, os roedores não apresentaram tumores. Desta forma, observou-se que esta citocina também é desenvolvida em cânceres e pode agir como um promotor de tumor endógeno (BALKWILL, 2002; STIX, 2008).

Em busca de novos tratamentos, a terapia antiinflamatória é estudada por sua competência em prevenir células pré-malignas de se tornarem totalmente cancerosas, ou por impedir metástases em um tumor existente (STIX, 2008). Com a relação entre inflamação e câncer evidenciada, alguns tratamentos utilizam-se de aspirina ou outras drogas antiinflamatórias não-esteroidais (NSAIDs) para evitar o início de tumores sólidos; principalmente no bloqueio à produção de prostaglandinas, moléculas regulatórias que são limitadas por NSAIDs. Estas drogas podem refrear a inflamação e o crescimento do tumor, enquanto evita os efeitos colaterais cardiovasculares e gastrointestinais de outros medicamentos (STIX, 2008).

Um tratamento efetivo em algumas doenças inflamatórias é a terapia antagonista de citocinas, especialmente com o uso de inibidores do TNF- α . Este tipo de terapêutica apresenta impactos negativos em relação ao câncer: o TNF- α , como

promotor de tumor endógeno, pode aumentar a susceptibilidade às infecções oportunistas, impedindo o seu uso em larga escala, além de elevar a incidência de linfoma em pacientes com artrite reumatóide em comparação com a população em geral e pacientes tratados com placebo. Apesar disto, esta terapia sozinha ou em combinação com outras têm demonstrado atividade contra cânceres avançados de ovário e células renais (BALKWILL; CHARLES; MANTOVANI, 2005).

Outro fator estudado é a inibição da síntese de radicais livres que pode ocorrer pela modulação dietética, suplementação de micronutrientes e drogas derivadas naturalmente ou sinteticamente (HUSSAIN; HOFSETH; HARRIS, 2003). Além disso, cientistas da Universidade de Sheffield, na Inglaterra, projetaram um tipo de Cavalo-de-Tróia molecular, no qual macrófagos carregam um vírus terapêutico às regiões hipóxicas dos tumores que respondem pobremente aos tratamentos convencionais (quimioterapia e radioterapia) devido ao baixo suprimento sanguíneo (STIX, 2008).

8.2. Anticorpos monoclonais

A imunoterapia que emprega anticorpos monoclonais (MAbs) é considerada passiva, pois os anticorpos são produzidos em culturas celulares, ou em ratos, e, em seguida, injetados no paciente suprimindo, assim, a ação de seu sistema imune na produção de anticorpos (STIX, 2008).

A primeira vez que os MAbs foram utilizados como terapêutica em uma malignidade humana ocorreu em 1982, quando Ronald Levy⁵ e seus colaboradores usaram o anti-idiotípico em pacientes para induzir a diminuição do linfoma de células B (WALDMANN, 2003). Combinando uma célula B que pode reconhecer um antígeno especial e uma de mieloma obteve-se uma hibridoma de longa duração, ou seja, uma célula para produção de anticorpos. Pelo fato de todos os anticorpos serem clones desta célula, eles receberam o nome anticorpo monoclonal (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009a).

O MAb muromonab-CD3 (Orthoclone ou OKT3) foi o primeiro a ser aprovado, e tem como alvo o elemento CD3 do complexo receptor de antígeno de célula T. Ao

⁵ Ronald Levy é professor e chefe da Divisão de Oncologia da Escola de Medicina de Stanford (WALDMANN, 2003).

longo do tempo demais MAbs foram liberados como basiliximab (Simulect), um anticorpo quimérico, e daclizumab (Zenapax), constituiu o primeiro anticorpo humanizado liberado pela FDA (WALDMANN, 2003).

Onze tipos de MAbs não modificados e com toxinas ou radionuclídeos⁶ foram aprovados para a prevenção de rejeição ou para o tratamento do câncer e doenças autoimunes devido a algumas de suas características, como superfície celular com alvos antigênicos, e receptores especialmente para citocinas⁷; além dos mais de 400 tipos de anticorpos em ensaios clínicos (WALDMANN, 2003).

Estes exercem seus efeitos desencadeando a apoptose, ativação de anticorpos dependentes de citotoxicidade celular, bloqueio de receptores de fatores de transcrição e ativação de complementos. Tais tipos de imunoterápicos crescem rapidamente em virtude de sua baixa toxicidade quando comparados com tratamentos padrões (quimioterapia e radioterapia) (KING; WAXMAN; STAUSS, 2008).

Dois tipos de MAbs são utilizados como imunoterapias: os desprovidos de moléculas associadas (*naked*) e os conjugados (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009a). Os *naked* são utilizados mais comumente e neste grupo estão incluídos:

- Rituximab (Rituxan): o primeiro a ser aprovado pela FDA em 1997, tem como alvo antígenos CD20 nas células B;
- Trastuzumab (Herceptin): desenvolvido contra a proteína HER2 que ajuda no crescimento celular, além de, entre outras coisas, inibir a angiogênese tumoral pela indução de fatores anti-angiogênicos e repressão de fatores pró-angiogênicos;
- Bevacizumab (Avastin): um anticorpo contra o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF, do inglês vascular endothelial growth factor). Sua ligação com receptores VEGF na superfície de células endoteliais previne a proliferação celular e a formação de novos vasos sanguíneos *in vitro* em modelos de angiogênese;
- Cetuximab (Erbix): dirigido contra o domínio de ligação dos receptores de fatores de crescimento epidérmico (EGFR, do inglês epidermal growth factor

⁶ Radionuclídeos são átomos com núcleos instáveis que emitem radiação e podem ligar-se quimicamente a outras moléculas que apresentam uma afinidade particular para determinado processo fisiológico, órgão ou tecido dos organismos. (SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA NUCLEAR, s/d).

⁷ Citocinas são moléculas produzidas ou liberadas por diversos tipos celulares envolvidas na emissão de sinais entre células durante o desencadeamento das respostas imunes (MÉDICOS DE PORTUGA, 2008).

receptores), e é aplicado em alguns cânceres colorretal em estágio avançado e tumores de cabeça e pescoço (KING; WAXMAN; STAUSS, 2008).

A administração de MAb's em linfoma de célula B, em tumores de mama e nos que expressam EGFR (cânceres de cabeça e pescoço, pulmão e colorretal) já é conhecido; as pesquisas em andamento visam o desenvolvimento de anticorpos com novas funções contra alvos conhecidos ou a identificação de novos alvos para terapia com anticorpos (Tabela 3) (FINN, 2008).

Os MAb's conjugados (ou carregados) estão providos de toxinas, drogas ou substâncias radioativas e circulam pelo corpo até encontrarem e se prenderem ao antígeno alvo, liberando as substâncias tóxicas onde é mais necessário e diminuindo o dano causado às células normais (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009a).

Contudo, o uso de MAb's também possui suas limitações: se não for gerada memória, são necessárias repetidas infusões; os anticorpos são potencialmente imunogênicos, devido sua origem quimérica ou humana e a retenção de componentes murínicos; e os possíveis alvos são limitados, uma vez que os anticorpos podem reconhecer somente proteínas específicas apresentadas na superfície celular (KING; WAXMAN; STAUSS, 2008).

Tabela 3. Progresso no desenvolvimento de anticorpos monoclonais.

Modificação	Vantagem	Desvantagem
Produção de anticorpos monoclonais humanizados em ratos.	Redução de imunogenicidade, farmacocinética melhorada.	Alto custo de produção. Anticorpos desarmados têm baixa citotoxicidade para marcar células.
Novas abordagens para a produção de anticorpos monoclonais.	Habilidade de produzi-los em larga escala contra alvos possivelmente difíceis.	Baixa afinidade dos anticorpos pode, inicialmente, ser produzida pela exibição por bacteriófagos.
Carregar anticorpos monoclonais com toxinas.	Aumento da toxicidade quando comparado com anticorpos não modificados.	Alta imunogenicidade tóxica limita o número de cursos para a terapia.

Fonte: Adaptado de WALDMANN, 2003.

Além destas limitações, pacientes em tratamento com anticorpos já licenciados apresentaram efeitos secundários inesperados, como cardiotoxicidade associada ao trastuzumab e risco de perfuração intestinal ligada ao bevacizumab (KING; WAXMAN; STAUSS, 2008).

Os ensaios clínicos envolvendo MAb estão sendo realizados para quase todos os tipos de neoplasias; conforme os pesquisadores encontram novos antígenos que estão ligados ao câncer, eles se tornam aptos a produzirem MAb contra mais tipos dessas patogenias (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2009a).

8.3. Vacinas

A imunidade inata é um mecanismo de defesa desencadeado pela detecção do patógeno e não desenvolve memória imunológica, enquanto que a imunidade adaptativa necessita de um tempo maior para se desenvolver e envolve a geração de anticorpos, ativação de células imunes, e memória (PARATO et al., 2005).

As vacinas, relacionadas ao sistema imune adaptativo, envolvem uma imunização ativa, no qual o paciente recebe injeções de antígenos, geralmente junto com outra molécula auxiliar, para que se inicie uma resposta imune. No entanto, os antígenos tumorais são mais difíceis de serem identificados que os patogênicos, porque as células cancerosas são formas mutantes de células do próprio organismo; dessa maneira, o sistema imune adaptativo não consegue perceber estas células como estranhas e, assim, o câncer pode enganar o corpo desligando qualquer resposta que possivelmente surja (STIX, 2008).

As moléculas auxiliares, chamadas adjuvantes, possuem um papel importante na determinação da quantidade e qualidade da resposta imune ao antígeno; no entanto, a identificação dos adjuvantes apropriados representa um problema universal no desenvolvimento de vacinas (BANCHEREAU, et al., 2001).

Apesar de esta terapêutica ser o objeto de décadas de frustração em uma longa busca para o seu desenvolvimento, a atratividade no uso delas para prevenir ou tratar o câncer surge, em parte, a partir do desejo de se usar uma “abordagem natural” no aproveitamento da habilidade própria do corpo em lutar contra esta doença potencialmente letal. Esta procura se deve aos tratamentos existentes para o câncer que podem causar efeitos secundários significantes e, algumas vezes, permanentes na qualidade de vida do indivíduo (PAZDUR; JONES, 2007).

As vacinas de câncer são medicamentos pertencentes a uma classe de substâncias conhecidas como modificadores de respostas biológicas, que trabalham na estimulação ou restauração da habilidade do sistema imune de lutar contra infecções e doenças (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2009a).

Existem dois tipos de vacinas contra o câncer: as preventivas ou profiláticas que se destinam à prevenção do desenvolvimento do câncer em pessoas saudáveis; e as vacinas de tratamento ou terapêuticas, as quais são projetadas para o tratamento de cânceres já existentes através do reforço das defesas naturais do organismo (PAZDUR; JONES, 2007).

As vacinas imunoprofiláticas têm como alvo agentes infecciosos que causam ou contribuem para o desenvolvimento do câncer. Estas vacinas têm sido desenvolvidas a partir de abordagens já comprovadas, envolvendo a indução de anticorpos neutralizantes pela administração de organismos mortos ou atenuados, ou de proteínas recombinantes da parede das células ou de capsídeos (FRAZER; LOWY; SCHILLER, 2007).

Já as vacinas terapêuticas estimulam o sistema imune a lutar contra as células cancerosas considerando-as como estranhas. Várias vacinas estão sob estudo, como as que apresentam antígenos associados a tumor, células autólogas ou alogênicas, vetores virais, DNA, células dendríticas, dentre outras (PAZDUR; JONES, 2007).

O uso das vacinas contra o câncer requer: a utilização de antígenos alvo apropriados; a otimização da interação entre o peptídeo antigênico, as células apresentadoras de antígeno (APCs) e as células T; e o bloqueio simultâneo de mecanismos regulatórios negativos que impedem efeitos imunoterapêuticos (WALDMANN, 2003).

Os bloqueios que apresentam maiores respostas estão relacionados a uma série de mecanismos imunoregulatórios negativos de segurança que funcionam prevenindo respostas autodestrutivas do sistema imune, que levariam a uma doença autoimune. Dentre as causas deste bloqueio, um dos mais estudados é a molécula co-estimulatória negativa: antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4). Considerada um membro da superfamília das imunoglobulinas, que são expressas nas superfícies das células T auxiliares, a proteína CTLA-4 transmite um sinal inibitório às células T, ao contrário da proteína CD28⁸, apesar de ambas serem similares (MAGISTRELLI et al., 1999; WATERHOUSE, et al., 1995).

⁸ CD28 é um receptor de adesão expresso na superfície de células T humanas que fornece sinais co-estimulatórios requeridos para ativação de células T e produção de várias interleucinas. (VANDENBERGHE et al., 1992).

O microambiente tumoral é imunossupressor e reprime os efeitos das vacinas durante a indução de imunidade e na fase de resposta. Na busca para driblar este obstáculo, o bloqueio da proteína CTLA-4 leva a expansão da população de células T. No entanto, em estudos envolvendo pacientes com melanoma tratados com vacina e anticorpos anti-CTLA-4 observou-se a regressão do câncer acompanhado de manifestações autoimunes (dermatite, enterocolite, hepatite, dentre outras) em 43% dos pacientes (FINN, 2008).

8.3.1. Vacinas terapêuticas

O objetivo no desenvolvimento de vacinas a partir de TAAs é que estes sejam apresentados ao sistema imune e estimulem uma forte resposta, uma vez que sozinhos, os antígenos são fracamente imunogênicos ou não apresentam esta característica (PAZDUR; JONES, 2007). Os antígenos utilizados nestas vacinas devem apresentar certas peculiares como: limitar-se às células tumorais para que os tecidos normais não sejam atacados; serem amplamente expressos na maioria das células tumorais aumentando o número de alvos; e, em altos níveis para sua identificação (ARLEN et al., 2004).

Algumas vacinas são construídas com células do próprio tecido tumoral do paciente (autólogas) ou de outro indivíduo ou linhagem celular (allogênicas) que, colocadas para crescer em laboratório, são injetadas nos pacientes inofensivas. No entanto, a necessidade de cultivar células suficientes para a produção da vacina, bem como o tempo e os altos custos envolvidos nesta técnica, são fatores limitantes no desenvolvimento deste tratamento (PAZDUR; JONES, 2007).

As vacinas com vetores virais e DNA usam seqüências de ácido nucléico de proteínas dos antígenos virais. Neste tipo de imunização ativa, DNA contendo o gene de um antígeno específico tumoral é processado por células APCs do paciente que estimulará uma resposta imune. Os vetores virais (adenovírus e vírus da varíola, por exemplo) embora infectando as APCs, não incorporam seus DNAs nas células humanas (PAZDUR; JONES, 2007).

Existem diferentes estratégias de vacinação empregadas como terapia, a escolha de uma delas depende do mecanismo usado para desenvolver a vacina e estimular o sistema imune (PAZDUR; JONES, 2007).

8.3.2. Infecções

Como os microorganismos são a causa de 10% a 20% de todos os tumores humanos, vacinas que reduzem o risco de infecção feitas com vírus que causam o câncer são de máxima importância na sua prevenção primária (LOLLINI et al., 2006).

Médicos injetaram intencionalmente vírus em pacientes, no final de 1940, mas somente uma parte deles pareceu beneficiar-se. Aproximadamente vinte anos depois, cientistas concluíram que o vírus que causa a doença aviária de Newcastle apresentava uma preferência por células tumorais e, assim, tentou-se reforçar essa tendência em culturas de laboratório. Em 1970 e em 1980, dois grupos de pesquisadores descreveram pacientes com diminuição do linfoma depois de terem contraído sarampo (NETTELBECK; ALVAREZ; CURIEL, 2008).

O conceito moderno da viroterapia começou a ser aplicado em 1990, quando pesquisas modificaram geneticamente alguns vírus para se replicarem seletivamente e matar células tumorais. Atualmente, muitos tratamentos que envolvem a injeção intratumoral mostraram sinais de eficácia por meio de respostas imunes completas, parciais ou pela estabilização da doença; contudo, estes resultados evidenciam que há pouco ou nenhum espalhamento dos vírus a partir do local da primeira injeção, demonstrando, assim, que a administração intratumoral não é totalmente efetiva contra doenças que se alastram (KHURI et al., 2000).

Os vírus oncológicos, construídos para replicação de microorganismos capazes de crescer dentro das células tumorais, ativam ambos os sistemas de defesa, o inato e o adaptativo. Estes tipos de vírus têm como alvo as células cancerosas de maneira específica, pois são capazes de explorar os mesmos defeitos que promovem o crescimento do tumor (PARATO et al., 2005).

Os grupos de pesquisas liderados por Frank Mc Cormick e Daniel R. Henderson usaram o adenovírus na viroterapia, pois o mesmo tem sua biologia muito bem conhecida e, ao contrário do retrovírus, não integra o seu DNA aos genes da célula infectada. Os genes do adenovírus são passados às células e ficam ativos por um determinado tempo; outros vírus também estão sob estudo: herpes simples, sarampo, parvovírus, reovírus, vaccinia⁹ e o da doença aviária de Newcastle (NETTELBECK; ALVAREZ; CURIEL, 2008).

Algumas estratégias na viroterapia estão sendo elaboradas para combater o câncer e, assim, atingir seus objetivos com eficiência e sem efeitos secundários

⁹ Vaccinia é um vírus pertencente a família poxvirus e está intimamente relacionado com o vírus da varíola bovina (POONAWALLA, 2006).

danosos. Uma delas é a transdução em células alvo, uma prática necessária uma vez que os vírus não evoluíram para infectar e matar células cancerosas. Como o adenovírus não se liga às células cancerosas tão eficientemente são usadas moléculas especiais, produzidas a partir de anticorpos cuidadosamente escolhidos que se ligam seletivamente a uma proteína específica das células presentes no tumor, para que, modificado, seja incapaz de se ligar a qualquer célula, com exceção das cancerosas. As moléculas são, assim, produzidas para permitir esta ligação com as células do tumor, funcionando como uma meia, encaixando-se nas proteínas de revestimento na superfície do vírus (NETTELBECK; ALVAREZ; CURIEL, 2008).

Uma vez ligado à membrana celular, o vírus é fagocitado e, assim que a vesícula de fagocitose se desintegra, este se dirige a um poro no núcleo celular e injeta seu DNA. Logo, o DNA viral direciona a célula à produção de mais cópias de seu material genético, sintetiza proteínas virais e combina ambos em milhares de novos adenovírus, até a capacidade máxima da célula; neste momento, o vírus induz o seu rompimento liberando os novos vírus para a propagação em outras células (NETTELBECK; ALVAREZ; CURIEL, 2008).

Outra estratégia proposta é a transcrição nas células alvo. Todas as células de um organismo contêm a mesma informação genética; no entanto, algumas usam informações específicas mais do que outras para cumprirem suas tarefas, como por exemplo, os melanócitos que produzem mais melanina que as células do fígado (NETTELBECK; ALVAREZ; CURIEL, 2008). Dirk M. Nettlebeck e seus colaboradores, do Hospital Universitário Heidelberg, desenvolveram um adenovírus que possui um promotor específico de tumor associado próximo a um dos genes essenciais à replicação viral; no entanto, mesmo entrando em outros tipos celulares, os vírus só se reproduzirão e matarão as células cancerosas que possuem uma combinação genética especial necessária para ativar o promotor (NETTELBECK; ALVAREZ; CURIEL, 2008).

Os terapeutas gênicos trabalham no desenvolvimento de vetores virais, mais seguros para que a replicação não ocorra em células erradas, uma vez que a viroterapia tem o intuito de matar as células infectadas por vírus e, assim, produzir uma nova geração de vírus infecciosos. (NETTELBECK; ALVAREZ; CURIEL, 2008).

Além destas estratégias descritas acima, outra está em estudo. As células normais produzem a proteína retinoblastoma que pára a divisão celular e, conseqüentemente, a replicação de vírus se esta estiver infectada. Contudo, as

células cancerosas possuem uma mutação ou inativação do gene responsável por esta proteína, e alguns vírus, como o adenovírus, podem então se replicar e matar estas células (NETTELBECK; ALVAREZ; CURIEL, 2008). Alguns grupos de pesquisas, como o de David T. Curiel construíram vírus que interferem no mecanismo de interrupção da divisão celular normal por não permitirem a produção da proteína bloqueadora Rb (WAEHLER; RUSSELL; CURIEL, 2007).

O sistema adaptativo imune dos mamíferos evoluiu para que não houvesse replicação e espalhamento de patógenos. Por isso, as terapias oncológicas que se utilizam de vírus enfrentam esta dualidade: de um lado, este mecanismo de defesa impede a dispersão dos vírus oncológicos; por outro lado, a estimulação viral no sistema imune adaptativo parece ativar sistemas de vigilância anti-tumoral aumentando a eficiência das terapias com vírus (PARATO et al., 2005).

Se o sistema imune do paciente não permite a distribuição e eficácia dos vírus na terapia, uma alternativa é a supressão deste sistema, como ocorre durante radioterapia e quimioterapia (PARATO et al., 2005).

Algumas pesquisas, como a de André Lieber, da Universidade de Washington, visam à construção de vírus com genes que permitem às células infectadas uma susceptibilidade singular à quimioterapia, transformando precursores não tóxicos em quimioterapias nocivas pela ação das enzimas codificadas (NETTELBECK; ALVAREZ; CURIEL, 2008).

Muitos pacientes sofrem com a metástase do câncer e, nesses casos, a administração intravenosa dos vírus oncológicos pode ser o procedimento adotado. Contudo, este tipo de administração acarreta efeitos secundários sistêmicos, como inchaço no local de aplicação devido à liberação aguda de citocinas, resultando em sintomas gripais. Algumas pesquisas apontam que a minimização destas seqüelas ocorre com medicação prévia ou diminuição nas doses de vírus (LORENCE et al., 2003; PECORA et al., 2002).

Dentre as infecções que podem causar câncer, atualmente somente duas possuem vacinas profiláticas licenciadas para o uso comercial emitidas pela FDA. Uma delas, mais recente, é a vacina contra o HPV relacionado com o desenvolvimento do câncer do colo do útero; e outra, licenciada desde 1986, é a vacina contra o HBV, associado com o câncer hepatocelular. (FRAZER; LOWY; SCHILLER, 2007 ; PAZDUR; JONES, 2007).

Em 1980, com a técnica de clonagem de genes de células eucarióticas *in vitro*, foi possível a produção da proteína L1 do capsídeo viral do HPV a partir de seus vários subtipos. Corretamente expressa, esta proteína se reúne e retorna a forma do invólucro, apresentando os principais epítomos neutralizantes do vírus na sua superfície; esta cápsula oca, denominada partículas semelhantes ao vírus (VLP), é a base de duas vacinas licenciadas utilizadas na prevenção da infecção do HPV (FRAZER; LOWY; SCHILLER, 2007).

Conforme estudos em animais, estas vacinas estimulam anticorpos neutralizantes suficientes para a proteção contra o vírus; e estes anticorpos HPV específicos podem ser mantidos em alto nível por cinco anos após a imunização (FRAZER; LOWY; SCHILLER, 2007). Atualmente, nos países em desenvolvimento, a vacina tem como alvo mulheres na faixa etária de 9 a 26 anos, com preferência para sua administração ser anterior ao possível contato com o vírus, o que a pode tornar responsável pela prevenção de 70% do câncer do colo do útero (FRAZER; LOWY; SCHILLER, 2007).

A vacina para a prevenção de uma infecção aguda com o HBV foi inicialmente produzida com plasma fervido contendo a proteína de superfície HBsAg do capsídeo viral. Posteriormente, vacinas baseadas em partículas recombinantes desta proteína foram desenvolvidas e sua alta imunogenicidade foi provada quando administrada com um adjuvante (CUTTS; HALL, 2004; FRAZER; LOWY; SCHILLER, 2007). Imunoterapias contra infecções persistentes do HBV estão em estudo; baseadas na proteína HBsAg e em drogas antivirais elas apontam um sucesso promissor nos testes iniciais realizados em indivíduos com infecção crônica (POL; MICHEL, 2006).

Já bactéria *Helicobacter pylori* está relacionada com aproximadamente 60% dos cânceres gástricos. O desenvolvimento de uma vacina profilática demonstrou ser possível através de experimentos em modelos murinos, nos quais a resposta imune, induzida pela urease bacteriana, protegeu contra a infecção bacteriana; no entanto, testes clínicos com apenas um antígeno têm se mostrado decepcionantes, o que estimulou a busca por vacinas compostas de vários antígenos (FRAZER; LOWY; SCHILLER, 2007).

Em um de seus trabalhos, Olivera J. Finn aponta que alguns estudos têm demonstrado que infecções na infância estão associadas à redução no risco de desenvolvimento de câncer no adulto (FINN, 2008). Estudos em ratos demonstraram que a proteção que a infecção induz é mediada por respostas imunes contra

múltiplos agentes próprios. Parato e seus colaboradores (2005, p. 965 – tradução nossa) indicam que,

Embora mais de 50 tratamentos clínicos em fase I ou II tenham sido subsequenteemente conduzidos, há somente um único tratamento em fase III publicado [...], ainda estamos estudando estas novas terapêuticas e desenvolvendo caminhos para otimizar sua eficiência.

8.3.3. Células dendríticas

As células dendríticas (DCs) possuem longos dendritos (Figura 6) e estão alocadas no grupo de células das APCs, responsáveis pelo controle e início das respostas imunes (BANCHEREAU; STEINMAN, 1998).

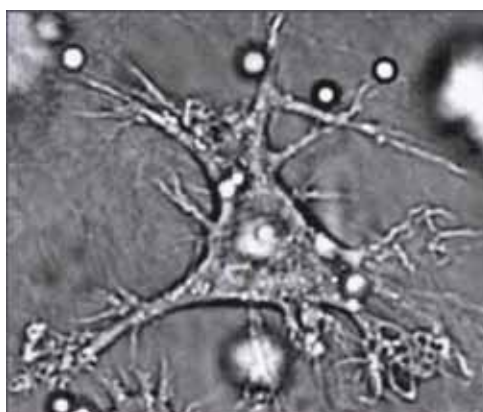


Figura 6. Célula dendrítica humana madura. **Fonte:** BEHNSEN et al., 2007.

Provenientes dos monócitos, as DCs são inicialmente imaturas e consideradas como um fraco imunógeno; no entanto, a sua maturação é crítico para o seu uso na imunização ativa (BANCHEREAU, et al., 2001).

Existem vários tipos de DCs que, ainda imaturas, fixam-se na pele, mucosas e órgãos como pulmões e baço (BANCHEREAU, 2008). Dois destes grupos são as epidérmicas de Langerhans (LC) e as intersticiais; ambas induzem a proliferação de células T auxiliares $CD4^+$, mas somente estas últimas incitam a diferenciação das T citotóxicas $CD8^+$ (CTLs) em células plasmáticas secretoras de imunoglobulinas (BANCHEREAU, et al., 2001).

Maduras, as DCs também possuem a capacidade de induzir diferentes tipos de respostas imunes de células T dependendo do sinal original de maturação, se proveniente de citocinas Th1 (por meio de DNA bacterial CpG, lipopolissacarídeos,

dentre outros) ou Th2 (devido a moléculas antiinflamatórias como IL-10, TGF- β , corticosteróides, e outros) (LIU, 2001).

As estratégias pesquisadas buscam uma resposta imune integrada das células T CD4⁺ e CD8⁺, visto que somente a proveniente das T CD8⁺ não é suficiente para uma imunidade anti-câncer efetiva (SCHNURR, et al., 2005).

A resposta imunológica que o organismo apresenta, seja por anticorpos ou pelas células matadoras, depende do tipo DC e das citocinas que estas células proporcionarão às T auxiliares. Se a DC apresentar o tipo errado de citocina, o corpo pode receber uma ofensiva equivocada, levando a um problema de vida ou morte (BANCHEREAU, 2008).

Enquanto imaturas elas têm grande capacidade de capturar invasores e até matar vírus imediatamente devido à ação do interferon-alfa, uma proteína do sistema imune. Após a fagocitose do invasor, estas células apresentam os antígenos para o restante do sistema imune pelas moléculas de classe I ou II do MHC (BANCHEREAU, 2008).

Após o processamento do antígeno, as DCs encaminham-se para o baço ou nódulos linfáticos (por meio do sangue ou da linfa, respectivamente), para completarem sua maturação e apresentar o antígeno (BANCHEREAU, 2008). Os antígenos intracelulares apresentados por moléculas de classe I do MHC são reconhecidos por CTLs e, uma vez ativadas, estas podem matar uma célula alvo diretamente. Já os antígenos extracelulares também são processados pelas APCs e estão, geralmente, ligados às moléculas de classe II do MHC para ativação de células T auxiliares puras, que possuirão efeitos regulatórios imunes (BANCHAREAU; STEINMAN, 1998).

Para auxiliar na ativação e interação com as células T, as DCs secretam quimiocinas recrutantes pró-inflamatórias, como as derivadas de macrófagos, e expressam moléculas de adesão (DC-SIGN) (ZITVOGEL; ANGEVIN; TURSZ, 2000). A sua ativação, pela apresentação dos antígenos ligados às moléculas do MHC, também é mediada por moléculas co-estimulatórias na superfície das APCs (WALDMANN, 2003). Estas moléculas permitem que as DCs sejam as únicas que consigam educar células T auxiliares puras; além de serem responsáveis pela tolerância imune, na qual esse sistema aprende a não atacar outras partes do corpo. Uma vez educadas, as células T auxiliares estimulam as células B, por meio de citocinas do tipo 2, a produzirem anticorpos que tornarão o antígeno inativo. Assim

como as DCs podem ativar células matadoras, as células T auxiliares, por sua vez, o fazem por citocinas do tipo 1 (BANCHEREAU, 2008).

Com sua grande capacidade de captura, as DCs apanham e apresentam os antígenos tumorais em suas superfícies e iniciam uma resposta imune contra tumores de seus próprios hospedeiros. Entretanto, em algumas pessoas este processo de apresentação acaba não ocorrendo ou é deficitário, resultando no subsequente desenvolvimento do tumor (BANCHEREAU et al., 2001).

Os primeiros estudos em camundongos apontaram que as DCs mediaram respostas imunológicas levando à redução no crescimento do tumor ou sua completa erradicação; da mesma forma, estas células pulsadas com peptídeos tumorais apropriados, poderiam proteger o hospedeiros contra cânceres letais (ZITVOGEL; ANGEVIN; TURSZ, 2000).

Os antígenos mais adequados às imunoterapias são os tumores-específicos compartilhados com diferentes degenerescências, ou proteínas mutantes expressas unicamente por células cancerosas (LUDEWIG et al., 2000; VAN DEN EYNDE; VAN DER BRUGGEN, 1997). Um grupo de pesquisadores (BOON et al., 1992) obteve sucesso na identificação e caracterização de alguns antígenos específicos de melanomas; muitos estão sendo amplamente utilizados em vários estudos clínicos com humanos. Um grande número de bibliografias demonstra que DCs carregadas com antígenos associados a tumor são capazes de induzir uma resposta imune antitumoral (BACHEREAU et al., 2001).

Atualmente existem diversos antígenos tumorais já identificados, como a ciclina B1 e o NY-ESO-1. Sua identificação, além da precisão de diagnósticos, tem contribuído para o desenvolvimento de uma nova geração de vacinas contra câncer, como é o caso de algumas contra o câncer de mama utilizando o MUC1 (FINN, 2008). Durante estudos com o NY-ESO-1, pesquisadores encontraram que populações de DCs diferem na capacidade de apresentação de antígenos e estímulos necessários à maturação, e que o principal fator para a proteólise citosólica das DCs é modo como são entregues, e não o antígeno em si (SCHNURR, et al., 2005).

Uma estratégia desenvolvida contra melanomas consiste em isolar DCs do paciente, apresentá-las *in vitro* a estes antígenos e posteriormente, introduzi-las no mesmo paciente, agora carregadas com peptídeos tumorais ou células mortas do tumor (FONG et al., 2001; MORSE et al., 1999; NESTLE et al., 1998). Este tipo de

estratégia foi a primeira tentativa no uso delas em vacinas de câncer, realizada no Stanford Medicine Cancer Center. As células dendríticas de pacientes com linfoma não-Hodgkin foram isoladas, carregadas com imunoglobulinas obtidas dos tumores, e injetadas naqueles indivíduos; como resultado, a maioria desenvolveu repostas imunes mediadas por células T contra seus antígenos tumorais (STANFORD MEDICINE, 2009).

No entanto, apesar dos avanços que vem sendo descritos, são necessários alguns fatores críticos para uma eficiente estimulação das células T; dentre outros, o grupo a ser utilizado, a via administrada, o modo de ativação, a estratégia de entrega do antígeno, e a combinação com outras terapias (BANCHEREAU, 2008).

Além disso, o uso de vacinas com células dendríticas pode provocar doenças auto-imunes graves (LUDEWIG et al., 2000). Algumas pesquisas apontam que elas poderiam induzir uma resposta do sistema imune aos tecidos saudáveis, como ocorre com o vitiligo em pacientes que receberam as primeiras vacinas antimelanoma (GORIELY; GOLDMAN, 2007). Ludwig e seus colaboradores apontam que, como conseqüência do tratamento de melanoma, essas reações auto-imunes são aceitáveis durante a terapêutica; no entanto, quando esta interferência acomete células do sistema cardiovascular e neuronal há limitações no uso da terapia com DCs a partir de antígenos também expressos por células de órgãos vitais (LUDEWIG, et al., 2000).

Os experimentos que utilizam DCs humanas carregadas com antígenos tumorais para a indução de respostas imunológicas vêm se avolumando nos anos recentes, inclusive contra outros cânceres como linfoma (BANCHEREAU, 2008). Em 2001, Jacques Banchereau e seus colaboradores demonstraram que aproximadamente 90% dos pacientes com melanoma, tratados com vacinas de DCs carregadas com antígenos, tiveram como resultado um aumento na resposta imune contra o câncer. Além disso, em alguns pacientes houve uma queda na taxa de crescimento do tumor devido à resposta a mais de dois dos antígenos empregados (BANCHEREAU, 2008).

Com os resultados que estão sendo obtidos nos experimentos realizados atualmente, os cientistas trabalham para testar este tipo de vacina em um número maior de pacientes e não apenas nos que apresentam esta degenerescência em estágio avançado. Os tumores em estágio inicial têm uma maior probabilidade de responder a este tipo de tratamento, uma vez que o sistema imune destes pacientes

ainda não arriscou e falhou em sua tentativa de erradicar o tumor (BANCHEREAU, 2008).

Novas perspectivas para esta imunoterapia estão sendo estudadas com o uso injeções de DCs puras diretamente em tumores tratados com terapia fotodinâmica ou remoção por radiofrequência (STANFORD MEDICINE, 2009).

Inversamente, as células cancerosas podem mutar para escapar do ataque imunológico acionado pelas DCs, assim como ocorre nas terapias padrões. Ademais, a fabricação de vacinas a partir de DCs particulares do paciente não é uma abordagem economicamente viável. Com isso, muitos pesquisadores estão trabalhando para driblar custos e o tempo gasto durante o isolamento e manipulação das células do paciente (BANCHEREAU, 2008). Dentre estes estudos, alguns apontam que células tumorais geneticamente construídas para secretar uma quantidade maior de citocina têm maior potencial para serem utilizadas como vacinas de câncer (BANCHEREAU, 2008).

Enquanto isso, outros cientistas procuram meios de desativá-las por agravarem certas doenças. Em um fenômeno conhecido como tolerância central o timo se livra de células T jovens, que reconhecem os próprios componentes corporais como estranhos, antes que atinjam a corrente sanguínea; como algumas delas passam despercebidas, o mecanismo de tolerância periférica é responsável pela restrição de suas atividades (BANCHEREAU, 2008).

No entanto, em alguns distúrbios autoimunes como artrite reumatóide, diabetes tipo 1 e lúpus eritematoso sistêmico, este mecanismo parece não funcionar. Isto foi observado em pacientes com lúpus, os quais possuem DCs intensamente ativas com altos níveis de interferon-alfa. Além disso, algumas doenças infecciosas como a malária, sarampo e citomegalovírus, manipulam as DCs para seu benefício (BANCHEREAU, 2008).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo dos séculos cresceram as descobertas sobre a neoplasia que afeta, sem distinção, toda a população mundial e é a responsável por, aproximadamente, 8 milhões de óbitos anuais, sendo que, destes, uma parcela considerável poderia ser evitada ao serem adotados hábitos saudáveis e cuidados mais eficientes com a saúde. Contudo, as estimativas atuais, elaboradas para até 2020, indicam que este número aumentará a cada ano, chegando a atingir 20 milhões de pessoas.

Várias terapêuticas contra o câncer estão sendo utilizadas, desde as superficiais e leves que não acarretam efeitos secundários, até as mais invasivas que podem levar às mutilações e ao desenvolvimento de outras doenças. Entretanto, inúmeros cientistas e empresas desenvolvem pesquisas buscando as mais diversas alternativas para o tratamento dessas neoplasias que atormentam a humanidade.

Dentre as terapêuticas contemporâneas, o uso do próprio sistema imune do paciente se tornou o foco principal de pesquisadores. Muito se tem aprendido sobre o potencial do próprio sistema imunológico em controlar o câncer e os vários meios com os quais a imunoterapia pode aumentar sua ação; estes conhecimentos estimulam a produção de novos tratamentos com os quais se espera melhorar os já existentes e que possam, até mesmo, prevenir o câncer.

Apesar das imunoterapias passivas e ativas terem sido motivo de desapontamentos por décadas, atualmente elas estão ressurgindo como estratégias muito úteis. O uso de anticorpos monoclonais não modificados ou conjugados é um exemplo de imunoterapia passiva, e que tem mostrado resultados na marcação de células cancerosas, aumentando a resposta imunológica do paciente contra elas.

Dentre as imunoterapias ativas, as vacinas permitem que elementos do sistema de defesa sejam ativados com a intenção de atacar as células neoplásicas. Neste grupo, que se utiliza de células do próprio tumor e alguns vírus, o uso de células dendríticas para manipulação terapêutica do sistema imune tem se mostrado atrativo, pois permite uma resposta eficiente à apresentação de antígenos tumorais.

No entanto, apesar das evidências apontando para o sucesso no uso destas células, reconhece-se que ainda são necessárias mais informações a seu respeito para o estabelecimento dos fatores críticos para sua estimulação, além da manipulação racional devido à complexidade deste sistema, e até mesmo, sua desativação por agravarem algumas doenças. Somado a isso, como estas vacinas são desenvolvidas para cada paciente, sua produção para a população em geral é limitada em virtude do alto custo e tempo requerido.

Assim mesmo, os cientistas buscam o progresso no uso deste tipo de imunoterapia, dando ênfase a redução de custos e do tempo despendido para a produção da vacina, já que essa é mais uma alternativa clínica na procura pela melhora na qualidade de vida dos pacientes.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Monoclonal antibodies**. Atlanta, 2009a. Disponível em: <
http://www.cancer.org/docroot/ETO/content/ETO_1_4X_Monoclonal_Antibody_Therapy_Passive_Immunotherapy.asp?sitearea=ETO >. Acesso em: 11 out. 2009.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **The History of Cancer**. Atlanta, 2009b. Disponível em: <
http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_6x_the_history_of_cancer_72.asp >. Acesso em: 23 jun. 2009.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Types of immunotherapy**. Atlanta, 2009c. Disponível em: <
http://www.cancer.org/docroot/ETO/content/ETO_1_4X_Types_of_Immunotherapy.asp?sitearea=ETO >. Acesso em: 11 out. 2009.

ARLEN, P. et al. Vaccines for the treatment of cancer. In: FIGG, W. D.; McLEOD, H. L. **Handbook of Anticancer Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Totowa**. New Jersey: Humana Press, p. 457-473, 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO CÂNCER. **Definição de câncer**. São Paulo, 2008. Disponível em: <
http://www.abcancer.org.br/portal/index.php?module=conteudo_fixo&id=585 >. Acesso em: 28 jul. 2009.

BALKWILL, F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor? **Cytokine & Growth Factor Reviews**, Montreal, v.13, n.2, p 135–141, apr. 2002.

BALKWILL, F.; CHARLES, K. A.; MANTOVANI, A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. **Cancer Cell**, Massachusetts, v. 7, n. 3, p. 211-217, mar. 2005.

BANCHEREAU, J.; STEINMAN, R. M. Dendritic cells and the control of immunity. **Nature**, London, v. 392, p. 245-252, mar. 1998.

BANCHEREAU, J. et al. Dendritic cells as vectors for therapy. **Cell**, Cambridge, v. 106, n. 3, p. 271-274, aug. 2001.

BANCHEREAU, J. The long arm of the immune system. **Scientific American**, New York, v. 18, n. 3, p. 56-63, 2008.

BEHNSEN, J. et al. Environmental dimensionality controls the interaction of phagocytes with the pathogenic fungi *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. **PLoS Pathogens**, San Francisco, v. 3, n. 2, p. 138-151, feb. 2007.

BOON, T. et al. Identification of tumour rejection antigens recognized by T lymphocytes. **Cancer Surveys**, Plainview, v. 13, p. 23-37, 1992.

BUPA. **Chemotherapy**. [S.l.], jul. 2009 Disponível em: < http://hcd2.bupa.co.uk/fact_sheets/html/chemotherapy.html >. Acesso em: 10 ago. 2009

BBC, Cancer surgery. Belfast, feb. 2009. Disponível em: < http://www.bbc.co.uk/health/conditions/cancer/carecancer_surgery.shtml >. Acesso em: 14 ago. 2009.

CANCER RESEARCH UK. **How cancer starts**. London, 19 dec. 2008a. Disponível em: < http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=97#how_starts >. Acesso em: 31 jul. 2009.

CANCER RESEARCH UK. **Surgery**. London, 2002. Disponível em: < <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=49790> >. Acesso em: 11 out. 2009.

CANCER RESEARCH UK. **What causes cancer?** London, 09 mar. 2009. Disponível em: < <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=119> >. Acesso em: 31 jul. 2009.

CANCER RESEARCH UK. **What hormone therapy is**. London, 04 jun. 2008b. Disponível em: < <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=24253> >. Acesso em: 31 jul. 2009

CÂNCER superará coração como a maior causa de morte. **Terra**, São Paulo, 09, dez. 2008. Disponível em: <

<http://noticias.terra.com.br/ciencia/noticias/0,,OI3382871-EI298,00.html> >. Acesso em: 10 dez. 2008.

COLLUCCI, C. Economista retira seios sem tumores para evitar doença causada por mutação genética. **Folha Online**, São Paulo, 25 jan. 2009. Disponível em: < <http://www1.folha.uol.com.br/folha/ciencia/ult306u494219.shtml> >. Acesso em: 26 jan. 2009.

CUTTS, F. T.; HALL, A. J. Vaccines for neonatal viral infections: hepatitis B vaccine. **Expert Reviews of Vaccines**, London, v. 3, n. 4, p. 349-352, aug. 2004. Disponível em: < <http://www.expert-reviews.com/toc/erv/3/4> >. Acesso em: 02 out. 2009.

ENGELL-NOERREGAARD, L. et al. Review of clinical studies on dendritic cell-based vaccination of patients with malignant melanoma: assessment of correlation between clinical response and vaccine parameters. **Cancer Immunology Immunotherapy**, v. 58, n.1, p. 1-14, jan. 2009.

FAYED, L. **The History of Cancer**. Chicago, 2009. Disponível em: < <http://cancer.about.com/od/historyofcancer/a/cancerhistory.htm> >. Acesso em: 22 jun. 2009.

FETT-CONTE, A. C.; SALLES, A. B. C. F. A importância do gene p53 na carcinogênese humana. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 24, n. 2, p. 85-89, jun. 2002.

FINN, O. J. Cancer Immunology. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 358, n. 25, p. 2704-2715, jun. 2008.

FONG, L. et al. Dendritic cells injected via different routes induce immunity in cancer patients. **The Journal of Immunology**, Bethesda, v. 166, n. 6, p. 4254–4259. 2001.

FRAZER, I. H.; LOWY, D. R.; SCHILLER, J. T. Prevention of cancer through immunization: Prospects and challenges for the 21st century. **European Journal of Immunology**, Weinheim, v. 37, n. S1, p. S148-S155, oct. 2007.

GARCIA, E. S. Epigenética: além da sequência do DNA. **Jornal da Ciência**, Rio de Janeiro, 12 ago. 2005. Disponível em: < <http://www.jornaldaciencia.org.br/Detail.jsp?id=30541> >. Acesso em: 22 jun. 2009.

GARCIA, M. et al. **Global cancer facts & figures 2007**. Atlanta: American Cancer Society, 2007. Disponível em: <
http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT_1x_Global_Cancer_Facts_and_Figures_2007.asp >. Acesso em: 28 ago. 2009.

GEARHART, J.; PASHOS, E. E.; PRASAD, M. K. Pluripotency redux – Advances in stem-cell research. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 357, n. 15, p. 1469-1472, oct. 2007.

GOODSELL, D. S. The molecular perspective: The *ras* oncogene. **The Oncologist**, New York, v. 4, n. 3, p. 263-264, jun. 1999. Disponível em: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/content/full/4/3/263>. Acesso em: 12 out. 2009.

GORIELY, S.; GOLDMAN, M. From tolerance to autoimmunity: is there a risk in early life vaccination? **Journal of Comparative Pathology**, Oxford, v. 137, suppl. 1, p. 57-61, jul. 2007.

HOSPITAL A. C. CAMARGO. **O que é câncer**. São Paulo, 2009. Disponível em: <
<http://www.hcanc.org.br/index.php?page=401> >. Acesso em: 19 ago. 2008.

HOSPITAL DA LUZ. **Radioterapia e radioterapia estereotáxica**. Lisboa, s/d. Disponível em: <
<http://www.hospitaldaluz.pt/PopUp.aspx?showArtigoId=154&PopUp=1> >. Acesso em: 16 ago. 2009.

HOUGHTON, J. et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. **Science**, New York, v. 306, n. 5701, p. 1568–1571, nov. 2004.

HUSSAIN, S. P.; HOFSETH, L. J.; HARRIS, C. C. Radical causes of cancer. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 3, n. 4, p. 276-285, apr. 2003.

INCIDÊNCIA de câncer é maior em países mais pobres, diz estudo. **BBCBrasil.com**, São Paulo, 17, dez. 2007. Disponível em: <
http://www.bbc.co.uk/portuguese/reporterbbc/story/2007/12/071217_cancerrelatorio_np.shtml >. Acesso em: 12 ago. 2009.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Ações de enfermagem para o controle do câncer**. Rio de Janeiro, 3. ed., p. 49-77, 2008. Disponível em: <
<http://www.inca.gov.br/enfermagem/index.asp> >. Acesso em: 29 jul. 2009.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2008: Incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf> >. Acesso em: 12 ago. 2009.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Como é o processo de carcinogênese.** Rio de Janeiro, 2009a. Disponível em: < http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=319 >. Acesso em: 19 ago. 2008.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **O que causa câncer?** Rio de Janeiro, 2009b. Disponível em: < http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=81 >. Acesso em: 19 ago. 2008.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **O que é câncer?** Rio de Janeiro, 2009c. Disponível em: < http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322 >. Acesso em: 19 ago. 2008.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Quimioterapia** Rio de Janeiro, 2009d. Disponível em: < http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101 >. Acesso em: 19 ago. 2008.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Radioterapia.** Rio de Janeiro, 2009e. Disponível em: < http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=100 >. Acesso em: 19 ago. 2008.

JORDAN, V. C. Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. **Nature Reviews Drug Discovery**, London, v. 2, n. 3, p. 205-213. mar. 2003.

JORDAN, V. C. Tamoxifen (ICI46,474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer. **British Journal of Pharmacology**, Edinburgh, v. 147, n. S1, p. S269-S276, jan. 2006. Disponível em: < <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/121674909/HTMLSTART> >. Acesso em: 18 ago. 2009.

KEY câncer spread gene found. **BBCNews**, Belfast, 05 ,oct. 2009. Disponível em: < <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/8290507.stm> >. Acesso em: 05 out. 2009.

KEYNES, G. Conservative treatment of cancer of the breast. **British Medical Journal**, London, v. 2, n. 4004, p. 643-666, oct. 1937.

KING, J.; WAXMAN, J.; STAUSS, H. Advances in tumor immunotherapy. **QJM: Na International Journal of Medicine**, Oxford, v. 101, n. 9, p. 675-683, sep. 2008.

KLIGERMAN, J. Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer no Brasil - 2002. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 2, p. 175-179, apr. 2002.

KHURI, F. R. et al. A controlled Trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adovirus, in combination with cisplatin and 5- fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. **Nature Medicine**, New York, v. 6, n. 8, p. 879-885, aug. 2000.

LEWIS, C. E.; POLLARD, J. W. Distinct Role of Macrophages in Different Tumor Microenvironments. **Cancer Research**, Philadelphia, v. 66, n.2, p. 605-612, jan. 2006.

LIU, Y. J. Dendritic cell subsets and lineages, and their functions in innate and adaptative immunity. **Cell**, Cambridge, v. 106, n. 3, p. 259-262, aug. 2001.

LOLLINI, P. L. et al. Vaccines for tumor prevention. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 6, n. 3, p. 204-216, mar. 2006.

LOPES, A. A.; OLIVEIRA, A. M.; PRADO, C. B. C. Principais genes que participam da formação de tumores. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, Paraíba, v. 2, n. 2, não paginado, 2002.

LORENCE, R. M. et al. Overview of phase I studies of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus. **Current Opinion in Molecular Therapeutics**, New York, v. 5, n. 6, p. 618-624, dec. 2003. Disponível em: < <http://www.biomedcentral.com/1464-8431/5?issue=6> >. Acesso em: 01 out. 2009.

LUDEWIG, B. et al. Immunotherapy with Dendritic Cells Directed against Tumor Antigens Shared with Normal Host Cells Results in Severe Autoimmune Disease. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 191, n. 5, p. 795-804, mar. 2000.

LUPBERGER, J.; HILDT, E. Hepatitis B virus- induced oncogenesis. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 13, n. 1, p. 74-81, jan. 2007.

MACMILLAN. **Chemotherapy**. London, 01 jun. 2007. Disponível em: < <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertreatment/Treatmenttypes/Chemotherapy/Chemotherapy.aspx> >. Acesso em: 10 ago. 2009.

MACMILLAN. **Radiotherapy**. London, 24 aug. 2009. Disponível em: < <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertreatment/Treatmenttypes/Radiotherapy/Radiotherapy.aspx> >. Acesso em: 11 out. 2009.

MAGISTRELLI, G. et al., A soluble form of CTLA-4 generated by alternative splicing is expressed by nonstimulated human T cells. **European Journal of Immunology**, Weinheim, v. 29, n. 11, p. 3596–3602, nov. 1999.

MALUMBRES, M.; BARBACID, M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 9, p. 153-166, mar. 2009.

MEDICINENET.COM. **Cancer risk factors**. California, 2009. Disponível em: < http://www.medicinenet.com/cancer_causes/article.htm >. Acesso em: 31 jul. 2009.

MÉDICOS DE PORTUGAL. **Citocina**. [S.l.], 2008. Disponível em: < http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/action/10/glo_id/2445/menu/2/ >. Acesso em: 14 set. 2009.

MERCK SHARP & DOHME. **Manual Merck Saúde para a família**. [S.l.], s/d. Disponível em: < <http://www.manualmerck.net/> >. Acesso em: 11 out. 2009.

MORSE, M. A. et al. Migration of human dendritic cells after injection in patients with metastatic malignancies. **Cancer Research**, Philadelphia, v. 59, n. 1, p. 56–58, 1999.

MUNOZ, N. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. **International Journal of Cancer**, Heidelberg, v. 111, n. 2, p.278-285, aug. 2004.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Cancer Vaccines**. Bethesda, 17 mar. 2009a. Disponível em: < <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/cancer-vaccines> >. Acesso em: 21 set. 2009.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Closing In On Cancer: Solving a 5000-year-old mystery**. Bethesda, 2009b. Disponível em: < <http://www.enotalone.com/article/7194.html> >. Acesso em: 22 jun. 2009.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **What is câncer?** Bethesda, 17 mar. 2009c. Disponível em: < <http://www.cancer.gov/cancertopics/what-is-cancer> >. Acesso em: 21 set. 2009.

NESTLE, F. O. et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. **Nature Medicine**, New York, v. 4, n. 3, p. 328–332, mar. 1998.

NETTELBECK, D. M.; ALVAREZ, R. D.; CURIEL, D. T. Tumor-busting viruses. **Scientific American**, New York, v. 18, n. 3, p.73-79, 2008.

OLIVEIRA, V. C. et al. Importância da identificação das mutações do proto-oncogene RET e sua atuação no desenvolvimento dos diversos fenótipos das neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 3, p. 237-241, jul. 2008.

PARATO, K. A. et al., Recent progress in the battle between oncolytic viruses and tumours. **Nature Reviews Cancer**, London, v.5, n. 12, p. 965-976, dec. 2005.

PAZDUR, M. P.; JONES, J. L. Vaccines: An innovative approach to treating cancer. **Journal of Infusion Nursing**, Norwood, v. 30, n. 3, may. 2007.

PECORA, A. L. et al. Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 20, n. 9, p. 2251–2266, may. 2002.

PESQUISA sobre proteção dos cromossomos recebe Nobel de medicina. **G1**, Rio de Janeiro, 05, out. 2009. Disponível em: < <http://g1.globo.com/Noticias/Mundo/0,,MUL1327670-5602,00-PESQUISA+SOBRE+PROTECAO+DOS+CROMOSSOMOS+RECEBE+NOBEL+DE+MEDICINA.html> >. Acesso em: 05 out. 2009.

PESQUISADORES decodificam "genoma" de câncer de mama. **FolhaOnline**, São Paulo, 08, out. 2009. Disponível em: < <http://www1.folha.uol.com.br/folha/ciencia/ult306u635173.shtml> >. Acesso em: 08 out. 2009.

PHILLIPS, L. L. Effect of free radicals on chromosomes of barley. **Science**, New York, v. 124, n. 3227, p. 889-890, nov. 1956.

PINHO, M. S. L. Angiogênese: o gatilho proliferativo. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 4, p. 396-402, dez. 2005. Disponível em: < http://www.sbcpc.org.br/revista/nbr254/P396_402.htm >. Acesso em: 28 jul. 2009.

POL, S.; MICHEL, M. L. Therapeutic vaccination in chronic hepatitis B vírus carriers. **Expert Review of Vaccines**, London, v. 5, n. 5, p. 707-716, oct. 2006. Disponível em: < <http://www.expert-reviews.com/toc/erv/5/5> >. Acesso em: 02 oct. 2009.

POONAWALLA, T. A. Vaccinia. **eMedicine**. Omaha, aug. 2006. Disponível em: < <http://emedicine.medscape.com/article/231773-overview> >. Acesso em: 20 ago. 2009.

PORTAL FISIOTERAPIA. **História do câncer: Dos escritos antigos a tecnologias atuais**. Portal Educação, [S.l.], s/d. Disponível em: < <http://www.portalfisioterapia.com.br/fisioterapia/principal/conteudo.asp?id=5559> >. Acesso em: 22 jun. 2009.

QUEIROZ, L. B. **Avaliação da expressão das proteínas p53 e pRb em carcinoma escamocelular e papilomas orais pelo método imunohistoquímico**. 2006. 81f. Dissertação (Mestrado em Imunologia) – Universidade Federal da Bahia, Salvador.

SAÚDE. **Radiação paliativa pode aumentar sobrevida de doentes com cancro do pulmão**. 23 jan. 2006. Disponível em: < <http://saude.sapo.pt/artigos/?id=789620> >. Acesso em: 11 out. 2009.

SCHNURR, M. et al. Tumor antigen processing and presentation depend critically on dendritic cell type and the mode of antigen delivery. **Blood**, Washington, v. 105, n. 6, p. 2465-2472, mar. 2005.

SCIENCEDAILY. **New Nanoparticles Could Lead to End of Chemotherapy**. Rockville, 17 jun. 2009. Disponível em: < <http://www.sciencedaily.com/releases/2009/06/090616121343.htm> >. Acesso em: 10 ago. 2009

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA DERMATOLÓGICA. **Saiba o que é a Cirurgia Micrográfica de Mohs**. São Paulo, 2008. Disponível em: < <http://www.sbcd.org.br/pagina.php?id=79> >. Acesso em: 14 ago. 2009.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA NUCLEAR. **O que é uma cintigrafia?** [S.l.], s/d. Disponível em: < <http://www.spmn.org/page06pt.asp> >. Acesso em: 14 set. 2009.

STANFORD MEDICINE. **Dendritic Cell Therapy**. Stanford, 2009. Disponível em: < <http://cancer.stanford.edu/research/immunology/dendritic.html> >. Acesso em: 04 out. 2009.

STIX, G. A malignant flame. **Scientific American**, New York, v. 18, n. 3, p. 48-55, 2008.

STOCKWELL, S. George Thomas Beatson M.D. (1848-1933). **A Cancer Journal for Clinicians**, Atlanta, v. 33, n. 2, p. 105-107, 1983. Disponível em: < <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/reprint/33/2/105> >. Acesso em: 18 ago. 2009.

VAN DEN EYNDE, B. J.; VAN DER BRUGGEN, P. T cell defined tumor antigens. **Current Opinion in Immunology**, Boston, v. 9, n. 5, p. 684–693, oct. 1997. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6VS1-4547930-44&_user=10&_coverDate=10%2F31%2F1997&_alid=1048391618&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_cdi=6249&_sort=r&_docanchor=&view=c&_ct=1&_acct=C00000005&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=3e97625990c968e00ce1e954d41bacd0 >. Acesso em: 02 sep. 2009.

VANDENBERGHE, P. et al. Antibody and B7/BBI-mediated ligation of the CD28 receptor induces tyrosine phosphorylation in human T cells. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 175, n. 4, p. 951-960, apr. 1992.

VIVA SAÚDE. **Entenda e previna o câncer**. São Paulo: Escala, 2006. Disponível em: <<http://revistavivasaude.uol.com.br/edicoes/26/artigo22381-1.asp>>. Acesso em: 11 mar. 2009.

WALDMANN, T. A. Immunotherapy: past, present and future. **Nature Medicine**, New York, v. 9, n. 3, p. 269-277, mar. 2003.

WARD, L. S. Entendendo o processo molecular da tumorigênese. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 351-360, aug. 2002.

WAEHLER, R.; RUSSELL, S. J.; CURIEL, D. T. Engineering targeted viral vectors for gene therapy. **Nature Reviews Genetics**, London, v. 8, n. 8, p. 573-587, aug. 2007.

WATERHOUSE, P. et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctl α -4. **Science**, New York, v. 270, n. 5238, p. 985–988, nov. 1995.

WILSON, K. T.; CRABTREE, J. E. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine. **Gastroenterology**, v. 133, n. 1, p. 288-308, jul. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. 2009. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html> >. Acesso em: 12 ago. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The impact of cancer in your country – graphs**. Geneva: WHO Global Infobase, 2008. Disponível em: < <https://apps.who.int/infobase/report.aspx?iso=BRA&rid=119&goButton=Go> >. Acesso em: 12 ago. 2009.

ZITVOGEL, L.; ANGEVIN, E.; TURSZ, T. Dendritic Cell-based immunotherapy of cancer. **Annals of Oncology**, Oxford, v. 11, suppl. 3, p. 199-205, jan. 2000.