



IMUNOLOGIA TUMORAL: DESVENDANDO AS RELAÇÕES ENTRE O CÂNCER E O SISTEMA IMUNE

Yorran Hardman Araújo Montenegro¹, Anderson dos Santos Ramos², Geilza Carla de Lima Silva³

¹Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: yorran_montenegro@icloud.com

²Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: andersongemios@hotmail.com

³Mestre em Biologia Aplicada à Saúde, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). E-mail: geilza_55@yahoo.com.br

Resumo: O câncer é uma doença heterogênea, resultado da específica combinação de alterações genéticas e epigenéticas em células somáticas. O sistema imune é especializado para atuar em defesa do nosso organismo, com potencial de destruição específica sem toxicidade para o tecido normal. No contexto tumoral, esse sistema atua tanto por ações de reconhecimento e inibição de desenvolvimento, bem como no controle tumoral através da interação com células que promovem a oncogênese. O objetivo do estudo foi realizar uma revisão sistemática de literatura, através de um levantamento bibliográfico sobre a relevância da interação sistema-imune e câncer, identificando os processos de reconhecimento tumoral, respostas antitumorais e mecanismos de evasão tumoral. A revisão da literatura foi realizada utilizando artigos científicos das bases de dados eletrônicas SCIENCE DIRECT e NCBI, durante o período de 28 de março a 27 de abril de 2017, através de uma combinação específica de palavras-chaves. Como critérios, optou-se por selecionar artigos no idioma inglês, com delineamento descritivo e/ou experimental e com ano de publicação entre 2009-2017. O reconhecimento de um tumor pode ser realizado por meio da identificação de antígenos oncofetais, proteínas com conformação estrutural alteradas, expressão anormal dos carboidratos de superfície, bem como expressão aumentada de proteínas encontradas em células normais. Mesmo como todo empenho imunológico, as células tumorais conseguem driblar o sistema imunológico, necessitando, dessa forma, a compreensão das relações entre células imunológicas e células cancerígenas é essencial para o conhecimento da dinâmica do câncer.

PALAVRAS-CHAVE: Resposta antitumoral, Evasão imunológica, Reconhecimento tumoral, Microambiente tumoral, Imunomodulação.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença heterogênea, resultado da específica combinação de alterações genéticas e epigenéticas em células somáticas, ocorrendo como processo cumulativo ao longo da vida do organismo humano (LIPINSKI et al., 2016).

O sistema imune é especializado para atuar em defesa do nosso organismo com potencial de destruição específica, sem toxicidade para o tecido normal. No contexto tumoral, esse sistema atua tanto por ações de reconhecimento e inibição de desenvolvimento, bem como no controle tumoral através da interação com células que promovem a oncogênese (FINN, 2012).

Os processos oncogênicos são independentes da resposta imune contra o tumor. No



entanto, nos últimos anos, houve descobertas quanto à utilização de mecanismos moleculares que medeia a “fuga” do tumor da vigilância imunológica através do aumento gradual de concentração de fatores imunossupressores no microambiente tumoral, indicando a regulação do mesmo como papel ativo no desenvolvimento do câncer (YU et al., 2007).

Levando em consideração a relevância da interação sistema-imune e câncer, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sistemática de literatura, através de um levantamento bibliográfico sobre os mecanismos de reconhecimento tumoral pelo organismo humano, as possíveis respostas antitumorais arquitetadas pelo sistema imunológico, além das estratégias de evasão por parte das células cancerígenas.

2. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica sistemática é uma forma de pesquisa, que utiliza a literatura como fonte de dados sobre um determinado tema, sendo útil para a integração de informações em um conjunto de estudos realizados separadamente, que podem apresentar resultados conflitantes e/ou coincidentes para auxílio de investigações futuras (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

A pesquisa dos artigos foi realizada durante o período de 28 de março à 27 de abril de 2017, buscando responder à seguinte pergunta condutora: “Como se comporta o sistema imunológico diante da presença de um tumor?”

As bases de dados utilizadas na presente revisão sistemática foram: SCIENCE DIRECT, NCBI, NATURE, sendo esta escolha justificada pelo grande número de periódicos encontrados nas mesmas, na área de biologia celular, molecular e imunologia.

Para a busca dos artigos, foram utilizadas algumas combinações de palavras-chave, sendo estas: “*Immunology of Cancer*”, “*Immune Evasion Cancer*”, “*Oncofetal Antigen*”, “*Immune System and Cancer*”, “*Glycobiology Cancer*”, “*Antitumor Response Cancer*”. Nesse contexto, optou-se por selecionar trabalhos nos idiomas inglês, com delineamento experimental e resultados satisfatórios, publicados entre 2009 até a atualidade, garantindo assim um levantamento bibliográfico atualizado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Reconhecimento tumoral

O câncer é uma doença que resulta de alterações no ciclo celular, onde ocorre um



crescimento desordenado de células multadas devido à ativação de oncogenes específicos e/ou inibição de genes supressores tumorais, por meio de um processo cumulativo. O processo de interação do câncer com o sistema imunológico ocorre pela atividade supressora de imunorrespostas ou ativação exagerada de algumas vias moleculares, também utilizadas para controlar negativamente os patógenos, onde induzem a homeostase imunológica ou, em alguns casos, provocam um escape da detecção de atividade tumoral (CHEN, 2017).

O desenvolvimento de um câncer ocorre através de uma transformação gradativa com alterações somáticas, evoluindo de um estado normal para pré-câncer e finalmente, células cancerígenas. Deve-se levar em consideração que os pontos de checagem do crescimento celular são os principais responsáveis por não suprimir o tumor quando há alterações em alguns de seus componentes, como por exemplo, mutações em proteínas de análise. Essas modificações conduzem à transformação maligna por meio de duas fases distintas: (i) a iniciação, envolvendo mudanças no genoma celular, mas não, por si só, a transformação maligna. A transformação maligna requer o segundo passo: (ii) a promoção. A promoção resulta de alterações cumulativas no DNA, que por sua vez, afetam os protooncogenes, genes supressores de tumor ou genes de apoptose, resultando em um crescimento celular irregular (WOO et al., 2015).

Essas modificações no fenótipo celular conduzem as células à malignidade, e esse processo deixa “rastros” moleculares, que podem ser reconhecidos pelo organismo humano como estranho ou *nonself*. Essas mudanças podem se manifestar de diferentes formas e esse reconhecimento é realizado pelo sistema imunológico. Um dos mecanismos de reconhecimento tumoral é por meio da expressão de antígenos oncofetais, produto da expressão de genes oncofetais. A expressão dessas proteínas ocorre em uma fase específica da gestação e depois declina (BARSOUM et al., 2009). Estas são imunogênicas e não expressa em tecidos adultos ou bebês recém-nascidos. Assim, quando são reativadas na fase adulta, o sistema imunológico consegue detectar que essas proteínas estão sendo expressas em um momento inoportuno. Observa-se uma intrínseca relação entre a expressão da proteína e a patogênese das neoplasias malignas, principalmente sólidas (XYLINAS et al., 2014).

Além da expressão de genes oncofetais, mutações gênicas ou cromossômicas, podem levar à alterações na conformação morfológica de algumas proteínas, tendo como resultado, o reconhecimento de uma molécula estruturalmente diferente por meio do sistema imunológico (RAJABPUR et al., 2016). A Leucemia mielóide crônica (LMA), por exemplo, é caracterizada pela formação do cromossomo Filadélfia, responsável por 90% dos casos. Esse



cromossomo é formado pela translocação t (9; 22), onde ocorre a fusão entre o gene da tirosina quinase ABL no cromossoma 9 e o gene da tirosina quinase BCR no cromossomo 22, resultando na formação do oncogene BCR-ABL. O oncogene BCR-ABL existe em três formas diferentes (p210, p185 e p230), onde cada forma tem domínios estruturais distintos, produzindo um tipo de leucemia distinta. O potencial tumorigênico do BCR-ABL reside no fato de que esse gene de fusão leva à produção e ativação de outras moléculas de sinalização de quinases (GUPTA et al., 2016)

Uma outra forma de reconhecimento tumoral é por meio da expressão diferencial de genes que determinam a arquitetura dos carboidratos de superfície celular. Com isso, alterações dramáticas no perfil antigênico da superfície da célula tumoral, modificam a ancoragem de proteínas de ligação à carboidratos (utilizados na discriminação entre células adultas malignas e normais) (PINHO; REIS, 2015). Dentre tais alterações, ressalta-se o aumento da sialilação e da fucosilação, mais comuns na carcinogênese e progressão, bem como nas relações prognósticas do câncer. Além do aumento na expressão de carboidratos, pode ocorrer a perda de algumas dessas moléculas na superfície celular, ocasionando a formação de neoantígenos ou epítomos diferenciados, normalmente não encontrados em células saudáveis. Desse modo, mudanças na expressão de enzimas envolvidas no processo de glicosilação de lipídeos e proteínas podem contribuir para a detecção de células tumorais parte do sistema imunológico (DINGJAN et al., 2015).

Algumas proteínas são expressas tanto em células normais, quanto em células cancerígenas, sendo importantes para o funcionamento das atividades celulares básicas. Contudo, em alguns tumores, essas proteínas podem apresentar-se com uma maior expressão, se comparadas às condições normais. Esses perfis proteicos quantitativos também são utilizados na diferenciação entre células normais e tumorais. Como exemplo, temos o receptor proteico HER-2 em tumores de mama.

Após a sinalização da presença de células cancerosas, ocorre a resposta imune originada através da interpretação de todos esses sinais químicos. Assim, a resposta imune depende de fatores endógenos próprios e se manifesta como um processo de eventos encadeados.

3.2. Resposta antitumoral

O sistema imunológico, ao perceber a presença de células tumorais, pode emitir uma resposta imune celular e/ou humoral. Dessa forma, células imunológicas e moléculas



produzidas por estas trabalham por meio de diversas vias de sinalização, pleiotrópicas ou redundantes, visando erradicar a malignidade do organismo humano.

Os macrófagos, potentes fagócitos do componente inato do sistema imune, atuam na defesa primária contra a tumorigênese, seja destruindo diretamente células tumorais ou pela produção de mediadores antitumorais, bem como removendo células apoptóticas e evitando reações auto-imunidade (LIU; ZENG, 2012). Levando em consideração dados recentes, os macrófagos associados ao tumor (TAMs) apresentam dois fenótipos (M1 e M2), onde os macrófagos M1 produzem citocinas IL-12 e IL-10 contribuindo para o controle do crescimento tumoral e, por sua vez, os macrófagos M2 apresentam um perfil pró-tumoral, induzindo por diversos mecanismos, a progressão tumoral (WOO et al., 2015). A presença desses últimos têm sido associada com um mau prognóstico na maioria dos casos e têm demonstrado adotar fenótipos anti-inflamatórios, promovendo a angiogênese, remodelação da matriz extracelular, crescimento tumoral e metástase (MANTOVANI; ALLAVENA, 2015).

Embora não se tenha tantos detalhes sobre o papel dos neutrófilos no contexto do câncer, tais células fagocíticas, as mais abundantes de todos os glóbulos brancos, desempenham papéis importantes na resposta antitumoral, seja causando citotoxicidade direta ou dependente de anticorpos, bem como através da ativação de outros tipos de células, incluindo células T e células dendríticas (GRANOT; JABLONSKA, 2015). Recentemente, em um estudo realizado por Takeshima et al. (2016) foi visto que neutrófilos induzidos por radiação (RT-Ns) adquiriam maior atividade antitumoral, produzindo moléculas que danificam as células tumorais. Nesse estudo, foi demonstrado que estes possuíam também a capacidade de modular uma resposta antitumoral mediada por células T específicas para o tumor.

As respostas imunológicas ativas contra tumores são dependentes da apresentação eficiente de antígenos tumorais e sinais co-estimulatórios através das células apresentadoras de antígenos (APCs), que incluem macrófagos, células B, células dendríticas (DCs) e, no caso da pele, as células de Langerhans (MARTIN et al., 2015). Dentre tais, as DCs são células centrais na indução de um resposta antitumoral, devido à sua capacidade única de mediar respostas imune de células T primárias, como visto por Brian et al. (2014), que verificaram que DCs intratumorais CD103+ foram identificadas como ativas no microambiente tumoral, efetuando o processamento de antígenos e estimulando de forma robusta a resposta efetora das CTLs frente às células tumorais.

As células T CD8⁺ são talvez o braço mais potente do sistema imunitário capaz de



destruir células tumorais através do reconhecimento de epítomos tumorais peptídicos MHC-I. Quando ativos, executam efeito citolítico direto contra a célula tumoral em resposta à secreção de níveis elevados de IFN γ , TNF α , perforinas e granzimas (MAEDING et al., 2016). As respostas geradas pelas células T CD8⁺ específicas de tumores são, muitas vezes, insuficientes para a erradicação tumoral sem ajuda de células T CD4⁺.

As células T CD4⁺, por sua vez, apresentam uma certa singularidade, pois são as únicas que expressam o marcador de superfície de células CD4. Este subconjunto de linfócitos é bastante diversificado e suas subpopulações exercem uma variedade de funções, tais como auxiliar as células CD8 e a células B para induzir a sua função de citotoxicidade e produção de anticorpos, respectivamente (LUCKHEERAM et al., 2012).

No câncer, o papel de resposta Th1, um subtipo das células T CD4⁺, já é melhor esclarecido, visto que tais células regulam diretamente programas antitumorais não só pela secreção de altos níveis de IFN- γ e TNF- α capazes de regular positivamente a apresentação de moléculas de MHC de classe I, como também pelas APCs, colaborando com as funções de morte celular das células T CD8⁺ e regulação da duração e magnitude das respostas de CTLs. Além disso, em uma ação indireta, essas células podem ativar e expandir as CTLs que eliminam o tumor através de moléculas de perforina e granzima (NARENDRA et al., 2013).

No que diz respeito à imunidade humoral, as células tumorais podem sofrer a ação citocinas e do sistema complemento. As células imune liberam as chamadas citocinas, substâncias diretamente relacionadas com a diferenciação, maturação e ativação de células imunológicas. Em um estudo realizado pela equipe de Raja e colaboradores (2017), observou-se que fatores derivados do microambiente tumoral, sejam estes citocinas e/ou quimiocinas, tem uma implícita relação com a progressão tumoral. Segundo os pesquisadores, as alterações quantitativas e qualitativas do perfil de citocinas poderiam estar associadas à desdiferenciação de células, conferindo o aumento do fenótipo maligno.

Constituindo parte do sistema imune, o sistema de complemento consiste em um conjunto com mais de 50 proteínas que atuam como primeira linha de defesa contra infecções de bactérias, vírus e parasitos, organizando a resposta imunológica através do recrutamento de células imunes para o local de infecção e lise celular direta. Geralmente, este sistema é conhecido como um mecanismo de proteção contra a formação de tumores nos seres humanos, mas é frequentemente limitado por vários mecanismos de resistência que interferem com a sua ação citotóxica. A sua ativação desencadeia diversos efeitos biológicos, dentre estes, a indução de condições pró-inflamatórias que afetam as moléculas de superfície celular



dos leucócitos e das células endoteliais. Essa condição pró-inflamatória pode auxiliar na mobilização do sistema imunológico e, por consequência, na identificação de células tumorais (MAMIDI et al., 2017).

Apesar de todos os mecanismos de resposta antitumoral protagonizada pelo sistema imunológico, as células tumorais encontram mecanismos de escape das defesas imunológicas e conseguem adquirir um fenótipo resistente, culminando numa progressão tumoral mais rápida. Esses mecanismos de resistências estão associados às pressões microambientais que selecionam mutações já existentes. Assim, é importante compreender esses mecanismos de evasão para elaborar estratégias terapêuticas mais eficazes.

3.3. Evasão do sistema imune

Uma questão que ainda apresenta lacunas envolvendo a formação de tumores, circunda no papel que o sistema imune desempenha na resistência ou erradicação da formação e progressão de neoplasias (VINAY et al., 2015). As células tumorais, por vezes, conseguem escapar do sistema imunológico ao utilizarem mecanismos efetores capazes de anular ou enganar a imunovigilância.

A apresentação de antígenos tumorais às células T CD8 + por moléculas MHC de classe I é crucial para respostas imunes contra o câncer, enquanto a modulação descendente da maquinaria de processamento de antígeno que afeta a via de MHC-I, tornando defeituoso, é uma das estratégias utilizadas pelos cânceres na evasão imunológica (AUST et al., 2017). Como resultado da regulação negativa na expressão antigênica, uma maior incidência de tumor e metástase é verificado, porque os linfócitos T citotóxicos (CTLs) tornam-se incapazes de reconhecer antígenos-alvo nas células tumorais.

O promotor de transcrição de MHC de classe I (CITA), NLRC5 [domínio de ligação a nucleotídeos e repetições ricas em leucina contendo (NLR), domínio de ativação de caspase e domínio de recrutamento (CARD) 5], é um co-ativador chave de transcrição de genes de MHC de classe I. Estudos genéticos recentes revelaram que NLRC5 é um dos alvos principais para mecanismos de evasão imune do câncer. Alterações genéticas e epigenéticas em NLRC5 aliadas à sua subexpressão estão relacionadas à ativação insuficiente de células T CD8 + que, por sua vez, induzem respostas ineficientes sobre as células tumorais (YOSHIHAMA et al., 2016). Desse modo, o NLRC5 constitui um novo biomarcador no prognóstico e promissor alvo terapêutico no câncer.

Diversas células tumorais possuem a capacidade de se adaptar à pressão imunitária



através da perda de antigenicidade e imunogenicidade, bem como através da sua capacidade para estabelecer um microambiente imunossupressor. Em estudos recentes, notou-se que células tumorais não expressam adequadamente moléculas co-estimuladoras como resultado de mutações e seleção, tornando tais células incapazes de expressar proteínas imunogênicas e podendo, assim, induzir a anergia e tolerância sobre as células T, ou ainda a redução dos receptores de apoptose (VINAY et al., 2015).

Logo, esforços significativos na compreensão e modulação da resposta imunológica no câncer tem sido observado nos últimos anos. Neste contexto, as células imunossupressoras, incluindo as células T reguladoras (Tregs) e as células supressoras derivadas da linhagem mielóide (MDSCs), têm vindo a ser alvos investigados pelas suas funções propostas na supressão de respostas imunológicas específicas de tumores e no estabelecimento de um microambiente tumoral imunossupressor capaz de promover evasão imunológica (CHAUDHARY et al., 2016).

Diversos estudos identificaram subgrupos de Treg supressores no sangue periférico de pacientes com câncer. No entanto, os *insights* diretos sobre os papéis supressores de Tregs dentro do microambiente tumoral (TME) são limitados. Treg FoxP3^{+/-} (infiltrantes de tumor), subconjuntos isolados de tumores primários de pacientes com câncer colorretal (CRC) exerceram uma potente função supressora mediada por TGF- β e IL-10, e ainda regulação positiva (*upregulated*) de CTLA-4 (CD152) e ICOS (CD278) (SCURR et al., 2014).

As citocinas presentes no microambiente tumoral podem atuar como fatores tróficos sobre as células tumorais, induzindo assim o crescimento e progressão, seja por induzir a angiogênese ou ainda pela quimiotaxia de células inflamatórias e estromais para o leito do tumor, mantendo um ambiente nutrido e acelerando sua progressão (PARCESEPE et al., 2016). Em relação ao repertório inflamatório, o crescimento do tumor é induzido através da produção de citocinas como IL-6, IL-1, TNF- α , e moléculas pró-angiogênicas como VEGF, PIGF, TGF- β , dentre outras (GIORDANO et al., 2014).

Como verificado até o momento, inúmeras estratégias para evitar o reconhecimento e destruição pelo sistema imune são adotadas por diversos tipos de câncer. Nesse contexto, podemos especular que as células tumorais podem evoluir estratégias para evitar o bloqueio da produção de citocinas importantes nos eventos de progressão tumoral.

Uma vez estabelecido o “diálogo” entre células malignas e o seu microambiente tumoral, o câncer busca atingir uma interação cooperativa. Ao regular positivamente os linfócitos T citotóxicos associados ao antígeno-4 (CTLA-4), e a proteína de morte celular



programada 1 (PD1), células tumorais se mostram eficazes em bloquear as respostas imunes anti-tumorais. A expressão, por parte das células tumorais, de moléculas inibidoras da morte celular programada (PD)-L1/B7H1 foi observada por provocar deleção ou anergia em células tumorais reativas (TOPALIAN et al., 2012). Logo, a função imunossupressora da via de ponto de checagem imune PD-1/PD-L1 vem se mostrando um promissor destino oncológico em uma variedade de tipos de câncer.

Em estudo recente realizado por Kataoka e colaboradores (2016), foi desvendado o papel do mecanismo genético resultado de variações estruturais (*structural variations*), que comumente afeta a região 3' do gene *PD-L1*, resultando no escape imunológico. O rompimento de *Pd-l1* 3'-UTR em ratos permitiu evasão imune de células tumorais com elevada expressão de Pd-L1 *in vivo*, que é efetivamente inibido pelo bloqueio PD-1 / PD-L1. Logo, sugere-se que a ruptura de *PD-L1* 3'-UTR pode servir como um marcador genético para identificar cânceres que burlam ativamente a imunidade antitumoral através da superexpressão de PD-L1.

Não é de se surpreender com o leque variado de mecanismos efetores utilizados pelo câncer como escape dos componentes antitumorais do aparato imune. O mascaramento antigênico é um exemplo pelo qual células tumorais “enganam” o sistema imune pela deposição de ácido siálico, expresso de forma aberrante pelas células tumorais (NARDY et al., 2016)

A partir dos avanços na glicobiologia e imunologia, um processo gradual nas pesquisas acerca do ácido siálico trouxeram fortes evidências acerca de sua ação sobre o escape imune. Tal biomolécula, quando presente excessivamente no microambiente tumoral, atua a) impedindo a interação física com os receptores e ligantes imunes na superfície de células tumorais, inclusive antígenos; b) disfarçando-os como auto (próprio); c) desativando os principais mecanismos de morte do sistema imunológico; d) e modulando positivamente as funções de células imunes locais e sistemicamente formando os ligantes para receptores imunossupressores (BÜLL et al., 2014).

Foi verificado que o ácido siálico promoveu a expressão de Treg exemplificada em modelo de câncer de melanoma murino (B16). As linhagens de células B16 isogênicas com alta ou baixa expressão de ácidos siálicos foram geradas por meio da remoção do transportador de ácido siálico SLC35A1. O crescimento de tumores B16, observado *in vivo*, apresentou retardo em decorrência dos baixos níveis de ácido siálico induzidos pela ausência de seu transportador. Em contrapartida, o crescimento tumoral apresentou-se significativo



pelos níveis elevados de ácido siálico propiciados pelo seu transportador. Uma observação importante foi que nos tumores com baixos níveis de ácido siálico foram detectadas mais células T efectoras e um número diminuído de células T reguladoras no local do tumor (PERDICCHIO et al., 2016).

Assim, os fatores que promovem a tolerância e o desvio imunitário são contribuintes significativos na evasão imune durante a tumorigênese.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da complexidade das interações entre o sistema imunológico e o câncer, entender as formas de reconhecimento tumoral, respostas antitumorais e seus respectivos mecanismos de evasão torna-se essencial para a compreensão da dinâmica dessa patologia, bem como propicia condições para elaborar estratégias terapêuticas com base nessa interação. Muitos tumores não respondem às terapias citotóxicas convencionais, mas são bem controlados por fármacos imunomoduladores. Esse fato ressalta a importância de pesquisas científicas na área de imunologia do câncer, que tenham como objetivo elucidar as principais relações entre as células imunológicas e as células tumorais, possibilitando a síntese de novos fármacos e, por consequência direta, melhorando a qualidade de vida de pacientes com câncer.

5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

BARSOUM et al. Production, safety and antitumor efficacy of recombinant Oncofetal Antigen/immature laminin receptor protein. **Biomaterials**, [s.l.], v. 30, n. 17, p.3091-3099, jun. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.02.022>.

BÜLL et al. Sweet escape: sialic acids in tumor immune evasion. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, v. 1846, n. 1, p. 238-246, 2014.

CHAUDHARY, B.; ELKORD, E. Regulatory T Cells in the Tumor Microenvironment and Cancer Progression: Role and Therapeutic Targeting. **Vaccines**, v. 4, n. 3, p. 28, 2016.

CHEN, D. S.; MELLMAN, I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. **Nature**, [s.l.], v. 541, n. 7637, p.321-330, 18 jan. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nature21349>.

DINGJIAN et al. Structural biology of antibody recognition of carbohydrate epitopes and potential uses for targeted cancer immunotherapies. **Molecular Immunology**, [s.l.], v. 67, n. 2, p.75-88, out. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2015.02.028>.

GIORDANO et al. Targeting angiogenesis and tumor microenvironment in metastatic colorectal cancer: role of aflibercept. **Gastroenterology research and practice**, v. 2014,



2014.

GRANOT, Z.; JABLONSKA, J. Distinct functions of neutrophil in cancer and its regulation. **Mediators of inflammation**, v. 2015, 2015.

GUPTA et al. PBA2, a novel inhibitor of imatinib-resistant BCR-ABL T315I mutation in chronic myeloid leukemia. **Cancer Letters**, [s.l.], v. 383, n. 2, p.220-229, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2016.09.025>.

KATAOKA et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. **Nature**, 2016.

LIU et al. Rational combination of oncolytic vaccinia virus and PD-L1 blockade works synergistically to enhance therapeutic efficacy. **Nature Communications**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.14754-14754, 27 mar. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms14754>.

LUCKHEERAM et al. CD4⁺ sup. **Clinical and developmental immunology**, v. 2012, 2012.

MAMIDI et al. The complement system in cancer: Ambivalence between tumour destruction and promotion. **Immunobiology**, [s.l.], v. 222, n. 1, p.45-54, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2015.11.008>.

MANTOVANI, A.; ALLAVENA, P. The interaction of anticancer therapies with tumor-associated macrophages. **Journal of Experimental Medicine**, v. 212, n. 4, p. 435-445, 2015.

MARTIN et al. Modulation of APC function and anti-tumor immunity by anti-cancer drugs. **Frontiers in immunology**, v. 6, p. 501, 2015.

MAEDING et al. Boosting Tumor-Specific Immunity Using PDT. **Cancers**, v. 8, n. 10, p. 91, 2016.

NARENDRA et al. Immune system: a double-edged sword in cancer. **Inflammation Research**, v. 62, n. 9, p. 823-834, 2013.

NARDY et al. The sweet side of immune evasion: Role of glycans in the mechanisms of cancer progression. **Frontiers in oncology**, v. 6, 2016.

PARCESEPE et al. Cancer-associated immune resistance and evasion of immune surveillance in colorectal cancer. **Gastroenterology research and practice**, v. 2016, 2016.

PERDICCHIO et al. Tumor sialylation impedes T cell mediated anti-tumor responses while promoting tumor associated-regulatory T cells. **Oncotarget**, v. 7, n. 8, p. 8771, 2016.

PINHO, S. S.; REIS, C. A. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications. **Nature Reviews Cancer**, Portugal, v. 15, n. 9, p. 540-555 (UTILIZED).

RAJA et al. Immunohistochemical expression and localization of cytokines/chemokines/growth factors in gastric cancer. **Cytokine**, [s.l.], v. 89, n. 1, p.82-90, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.032>.



RAJABPOUR et al. Molecular alterations contributing to pancreatic cancer chemoresistance. **Pancreatology**, [s.l.], v. 17, n. 2, p.310-320, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2016.12.013>.

SCURR et al. Highly prevalent colorectal cancer-infiltrating LAP+ Foxp3⁻ T cells exhibit more potent immunosuppressive activity than Foxp3⁺ regulatory T cells. **Mucosal immunology**, v. 7, n. 2, p. 428-439, 2014.

TOPALIAN et al. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. **Current opinion in immunology**, v. 24, n. 2, p. 207-212, 2012.

VINAY et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2015. p. S185-S198.

WOO et al. Innate immune recognition of cancer. **Annual review of immunology**, v. 33, p. 445-474, 2015.

YOSHIHAMA et al. NLRC5/MHC class I transactivator is a target for immune evasion in cancer. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, p. 201602069, 2016.

YU et al. Combinational Immunotherapy with Allo-DRibble Vaccines and Anti-OX40 Co-Stimulation Leads to Generation of Cross-Reactive Effector T Cells and Tumor Regression. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.423-431, 22 nov. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/srep37558>.

XYLINAS et al. Association of Oncofetal Protein Expression with Clinical Outcomes in Patients with Urothelial Carcinoma of the Bladder. **The Journal Of Urology**, [s.l.], v. 191, n. 3, p.830-841, mar. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.08.04>