

# RESPOSTA INFLAMATÓRIA E EXPRESSÃO DE ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO (HLA) RELACIONADOS COM A SUSCEPTIBILIDADE OU RESISTÊNCIA TUMORAL

*INFLAMMATORY RESPONSE AND EXPRESSION OF HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN (HLA) RELATED TO SUSCEPTIBILITY OR TUMOR RESISTANCE*

Stephanie VON EYE e SILVA<sup>1;2</sup>; Flavia Lima Costa FALDONI<sup>1;2;3</sup>; Carlos Roberto Escrivão GRIGNOLI<sup>1;2;3;4</sup>.

<sup>1</sup>Centro Universitário Hermínio Ometto – FHO|Uniararas.

<sup>2</sup>Biomédico (a)

<sup>3</sup>Docente do curso de Biomedicina.

<sup>4</sup>Coordenador do curso de Biomedicina.

Autor responsável: Carlos Roberto Escrivão Grignoli. Endereço: Av. Dr. Maximiliano Baruto, n. 500, Jardim Universitário – Araras/SP. CEP 13607-339, e-mail: <[carlosgrignoli@uniararas.br](mailto:carlosgrignoli@uniararas.br)>.

## RESUMO

Este trabalho visa pesquisar a relação da resposta inflamatória e a presença de HLA (Antígenos Leucocitários Humanos) específicos com a resposta tumoral, sendo esta benéfica ou não. O objetivo é buscar na literatura revisada a presença de tipos de HLA que possam ser apontados como possíveis marcadores genéticos para a detecção de tumores. O Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) tem sido descrito quanto a sua ocorrência em tumores humanos. A perda ou diminuição da expressão do MHC-I em células tumorais representa um importante mecanismo de escape do tumor ao sistema imune. Descreve-se também que indivíduos herdeiros de alelos específicos do HLA podem ser resistentes a certos tipos de tumores. A resposta imune gerada a partir da apresentação do antígeno tumoral ao MHC, associada à inflamação aguda, pode estimular malignidade ou metástase das células tumorais iniciais. A extensa variedade de HLA e respostas diferentes em organismos distintos podem gerar um paradoxo no que se refere à evolução tumoral. Dependendo do perfil imunogenético, a presença de HLA de tipos variados pode ser relacionada a reações diferentes a respeito da presença do mesmo tumor. Apesar de a resposta imune preestabelecida pelo organismo ter a função de eliminar células tumorais, a inflamação gerada no tecido acarreta um bom

microambiente para o desenvolvimento de tais células. Neste caso, têm importante função a vasodilatação e o infiltrado leucocitário, que, tentando eliminar as células tumorais, libera reativos de oxigênio e citocinas que afetam as células endoteliais no microambiente local, favorecendo o desenvolvimento tumoral, a invasão e a metástase. A metodologia utilizada consistiu no acesso aos bancos de dados Scielo, PubMed, MEDLINE, Bireme e Biblioteca Virtual da FHO|Uniararas, buscando literaturas que foram publicadas entre os anos de 1970 e 2014. Concluiu-se que as associações entre o perfil genético dos indivíduos e a resposta imunológica gerada podem contribuir para a total eliminação do tumor ou fornecer condições favoráveis ao desenvolvimento, crescimento e progressão tumoral.

**Palavras-chave:** Resistência Tumoral. HLA. Inflamação.

## ABSTRACT

This study aims to investigate the relation between the inflammatory response and the presence of specific HLA (Human Leukocyte Antigen) on tumor response, no matter it is good or not. Our aim is to seek in the peer-reviewed literature the presence of types of HLA that could be pointed as genetic markers in order to detect tumors. The Major Histocompatibility Complex (MHC) has been described according to its occurrence

in human tumors. Loss or decrease of MHC-I expression in tumor cells represents an important tumor escape mechanism to the immune system. It is also stated that individuals who are heirs of HLA allele-specific can resist to certain kinds of tumors. The immune response generated by the presentation of tumor antigen to the MHC in association with acute inflammation may begin the process of metastasis and malignancy of initial tumor cells. The wide variety of HLA as well as different responses in distinct organisms can generate a paradox related to tumor evolution. The presence of distinct types of HLA can be associated to different reactions related to the same tumor, depending on the immunogenetic profile. Even though the immune response role in eliminating tumor cells predetermined by the organism, the inflammation of tissue provides a favorable microenvironment to these cells development. In this case, vasodilation and leukocyte

infiltration have an important role in trying to eliminate tumor cells, so it releases reactive oxygen and cytokines that affect endothelial cells in the local microenvironment, causing tumor development, invasion and metastasis. The methodology used consisted of accessing database, such as Scielo, PubMed, MEDLINE, Bireme and Biblioteca Virtual da FHO|Uniararas, seeking for literature published between 1970 and 2014. It was concluded that associations between the genetic profile of the individual and the generated immune response might completely remove the tumor or provide favorable conditions to tumor development, tumor growth and tumor progression.

**Keywords:** Tumor Resistance. HLA. Inflammation.

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma patologia que está entre as maiores causas de morte no mundo, sendo registrados 8,2 milhões de óbitos em 2012 (FERLAY et al., 2014).

Existem fatores ambientais variados que influenciam na formação tumoral: uso de tabaco, consumo de álcool, alimentação inadequada e sedentarismo, os quais são os principais fatores de risco de câncer em todo o mundo. Em países de baixa e média renda existem também fatores de risco adicionais, como as infecções crônicas da hepatite B (HBV), o vírus da hepatite C (HCV) e alguns tipos de vírus do papiloma humano (HPV) que abrangem uma das principais causas de morte por câncer de colo do útero (FERLAY et al., 2014).

No Brasil, a estimativa para os anos de 2014 e 2015 aponta para a ocorrência de aproximadamente 576 mil novos casos de câncer, incluindo os de pele do tipo não melanoma (182 mil casos novos), que será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (69 mil), mama feminina (57 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil), estômago (20 mil) e colo do útero (15 mil) (BRASIL, 2014).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (BRASIL, 2014), o câncer é o nome dado a mais de cem doenças mutacionais que invadem tecidos e órgãos. Já foram identificados mais de centenas de genes cujas alterações se repetem em cânceres humanos denominados genes críticos do câncer, agrupados em duas classes mais abrangentes de

acordo com o risco do surgimento ser decorrente de uma atividade aumentada ou diminuída de seu produto gênico (ALBERTS et al., 2004).

Essa mudança ou perda de expressão de diferentes genes possibilita que as células adquiram particularidades genéticas e fenotípicas que contribuam para a progressão do tumor por meio da aquisição de vantagens que medeiam a sua sobrevivência. Entre estas vantagens está a capacidade de as células tumorais escaparem da destruição pelas células imunológicas ou, até mesmo, de utilizarem estas células a seu favor na promoção de um microambiente tumoral inflamatório, podendo auxiliar no desenvolvimento da angiogênese, que posteriormente facilitará a metástase (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

O conceito de vigilância imune, postulado por Marcfarlane Burnet em 1950, diz que entre as funções do sistema imune estão: o reconhecimento e a destruição de clones de células transformadas antes que se desenvolvam tumores e a destruição dos tumores depois que já estão formados (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012). O que se sabe atualmente, porém, é que a relação entre o sistema imunológico e os carcinomas ainda é bastante controversa. Enquanto sugere-se a existência de uma resposta imunológica antitumoral que pode ocorrer de forma espontânea e é correlacionada com bom prognóstico, outras evidências indicam que as células tumorais possam evadir ou manipular a resposta imunológica, como foi visto em relação à inflamação e ao microambiente tumoral. Esta

resposta imune antitumoral é particularmente forte nos casos dos carcinomas de origem viral e para as células cancerígenas que são infiltradas por linfócitos T CD8+ e por linfócitos T de memória (DOUGAN; DRANOFF, 2009).

De acordo com Coussens (2000), em 1863, Virchow evidenciou leucócitos em tecidos neoplásicos, o que pode sugerir uma forte relação entre a inflamação e o câncer. De fato, diversos estudos mostraram este infiltrado leucocitário na maioria dos tumores, o qual, tentando eliminar as células tumorais, lesa o tecido em decorrência de uma grande liberação de espécies reativas de oxigênio, agentes fundamentais no desenvolvimento tumoral, na invasão e na metástase. Logo, o sistema imunológico parece conseguir tanto antagonizar quanto favorecer o desenvolvimento e a progressão tumoral (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

A apresentação do antígeno tumoral ao Complexo de Histocompatibilidade Maior (MHC) é indispensável para a resposta antitumoral gerada (MALE et al., 2006). Entretanto, apesar da função essencial do MHC na ativação dos linfócitos T CD8+, células fundamentais para a eliminação das primeiras células alteradas, diversos estudos descrevem o envolvimento de certas variantes de MHC relacionadas a um prognóstico tumoral ruim (GIONGO, 2012).

A resposta inflamatória também parece apresentar esse papel antagônico, dependendo diretamente das particularidades moleculares inerentes a cada indivíduo.

Magalhães, Bohlke e Neubarth (2004) sugerem que as análises imunogenéticas sobre susceptibilidade a doenças relacionadas principalmente ao MHC têm influenciado cada vez mais a prática clínica. Desta forma, as linhas de pesquisa mais recentes se aliaram aos ensaios moleculares buscando biomarcadores com valor prognóstico ou preditivo, concentrando-se sobretudo em modelos funcionais que sejam úteis aos ensaios clínicos e a testes de drogas para o tratamento contra o câncer.

Portanto, este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre o papel da resposta inflamatória e dos diferentes tipos de HLA referentes à predisposição ou à resistência tumoral. A metodologia utilizada consistiu no acesso aos bancos de dados Scielo, PubMed, MEDLINE, Bireme e Biblioteca Virtual da FHO/Uniararas,

buscando literaturas que foram publicadas entre os anos de 1970 e 2014.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Imunologia dos tumores

O conceito da *immunosurveillance*, ou vigilância imunológica, proposto em meados do século passado, já trazia um importante conhecimento sobre a ação da resposta imunológica contra a primeira mutação celular até o desenvolvimento ou eliminação tumoral (BURNET, 1970).

Segundo essa teoria, os tecidos são monitorados pelo sistema imune, que reconhece e elimina a maior parte das células que poderiam gerar um tumor. Processo conhecido como imunoedição, que se baseia na hipótese de dividir a resposta imunológica ao câncer em três fases: 1) fase de eliminação do tumor; 2) fase de estabilidade entre a resposta imunológica e o desenvolvimento tumoral; e 3) fase de escape ou progressão tumoral (HANAHAN; WEINBERG, 2011). Dunn, Old e Schreiber (2004) propõem que as fases seriam conhecidas como os três “Es” da imunoedição. Com os conceitos ampliados diante das informações citadas, as células tumorais não somente escapam do sistema imune como também se utilizam deste infiltrado inflamatório a seu favor. Este processo tem sido descrito como cooptação e subversão do sistema imune.

Em tecidos neoplásicos são encontrados diversos componentes do sistema imunológico, como macrófagos ativados, células NK, linfócitos T CD4+ e CD8+ específicos para peptídeos tumorais, assim como altos títulos de imunoglobulinas contra um vasto repertório destes antígenos (ZITVOGEL; TESNIERE; KROEMER, 2006; CHEN et al. 2007).

Linfócitos T CD8+ citotóxicos e as células NK são as principais células efetoras da imunidade celular tumoral. Essas células são responsáveis pelo reconhecimento de antígenos na superfície de células tumorais (NISHIMURA et al., 1999).

Vários autores afirmam que tumores que apresentam infiltrados celulares com esta composição estão relacionados a um melhor prognóstico da doença (PLATSOUKAS et al., 2003; DERHOVANESSIAN et al., 2013; FINNBERG; KLEIN-SZANTO; EL-DEIRYL,

2008). Na compreensão da imunidade contra tumores, é necessário conhecer as características que permitem que o sistema imune reconheça as células tumorais como estranhas, portanto, os produtos anômalos das mutações devem ser imunogênicos para disparar uma resposta (SHANKARAN et al., 2001).

Normalmente, as células individuais expressam proteínas de superfície características do tipo histológico e/ou da função celular como marcas de identificação que são reconhecidas pelo sistema imunológico como *self*, ou seja, como próprias, evitando que as células sejam atacadas e eliminadas. Este processo recebe o nome de tolerância imunológica. Se o sistema imunológico reconhece proteínas como *non-self*, ou seja, que não são próprias (antígenos), tais quais micro-organismos, toxinas ou proteínas mutadas, recebe sinais, o que ocasiona uma série de complexas interações celulares que culminarão na formação de uma reação imune direcionada a estes antígenos, normalmente resultando na eliminação de todos os agentes que os contêm (MALE et al., 2006).

Várias alterações na expressão de genes ocorrem em células durante a tumorigênese, levando à expressão de novos antígenos (neoantígenos) ou à alteração nos antígenos que são encontrados nas células normais. Esses antígenos incluem receptores de membrana, reguladores do ciclo celular e apoptose, ou moléculas envolvidas nas vias de transdução de sinal (GHAFAR; NAGARKATTI, 2010). Segundo Abbas, Lichtman e Pillai (2012), os antígenos com maior capacidade de gerar uma resposta imune eficiente são produtos da formação mutacional celular oncogênica, ou genes supressores de tumor. Nessa transformação tumoral, as células expressam de maneira desregulada proteínas envolvidas no ciclo celular, como Ras, BCR-ABL e p53.

De acordo com Lopes, Chammas e Iyeyasu (2013), há dois tipos principais de antígenos tumorais: Antígenos de Transplante Tumor-específico (TSTA), que são próprios de células tumorais, não são expressos em células normais e são responsáveis pela rejeição do tumor; e Antígenos de Transplante Associados a Tumor (TATA), que são expressos pelas células tumorais e normais. Alternativamente são expressos somente durante o desenvolvimento de células e se perdem

na vida adulta, mas expressam novamente em tumores (GHAFAR; NAGARKATTI, 2010).

Para o reconhecimento das células tumorais, os principais componentes da resposta inata são as células NK (*Natural Killer*), proteínas circulantes e mediadores da inflamação, como: Fator de Necrose Tumoral (TNF), Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-12 (IL-12), Interferon-gama (IFN $\gamma$ ), quimiocinas, entre outros que participam da regulação e coordenação da ativação celular (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

As células B, que reconhecem um antígeno específico de superfície, são ativadas, proliferam-se e diferenciam-se em células do plasma que tenham a propriedade de produzir e secretar imunoglobulinas em grandes quantidades. As imunoglobulinas exercem um papel importante, tanto na ativação do sistema complemento contra células tumorais como na indução de uma forma de citotoxicidade mediada por anticorpos. Uma vez produzidas, as imunoglobulinas podem reconhecer antígenos na superfície das células tumorais e induzir a formação de poros na membrana destas células por meio da ativação do sistema complemento (MALE et al., 2006).

Anticorpos tumor específicos e linfócitos T (detectados nos testes de citotoxicidade e resposta proliferativa) têm sido observados em pacientes com tumores (GHAFAR; NAGARKATTI, 2010).

Um subgrupo específico de linfócitos T CD4+ e de células T Regulatórias (TReg), ativadas por alguns autoantígenos, estimuladas de forma repetida, sem outros estímulos ambientais, inibe respostas imunes pela produção de citocinas imunossupressoras e entra em apoptose, permitindo que a resposta inflamatória perca seu potencial, desenvolvendo crescimento celular desordenado (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

As quimiocinas têm sido há muito tempo associadas ao recrutamento de leucócitos para os microambientes tumorais. Uma grande variedade de quimiocinas, como CCL2, CXCL12, CXCL8, CXCL1, CXCL13, CCL5, CCL17 E CCL22, tem sido detectada em tecidos neoplásicos (UNIVERSITY OF CALIFORNIA, 2007). Dessa forma, a inflamação possui uma relação interessante com o processo de carcinogênese.

## HLA – Antígeno Leucocitário Humano

Desde a citação de Jean Dausset em 1958 (DE-LEO-CERVANTES, 2005; CHANG-MONTEAGUDO et al., 2014), referente ao antígeno “Mac”, diversas pesquisas elucidaram o HLA com o seu vasto polimorfismo, gerando questionamentos no meio científico quanto às suas diferenciadas formas de interação com a resposta imunológica. Encontrado em quase todas as células do tecido de um indivíduo, o HLA cumpre a função de reconhecer a própria célula e de garantir a resposta imune contra agentes externos e internos prejudiciais ao bom andamento do organismo. O sistema HLA é constituído por proteínas codificadas nos genes do MHC (Complexo de Histocompatibilidade Maior), as quais estão presentes em todos os vertebrados. O MHC compreende um segmento de DNA com comprimento de aproximadamente 3500 kB, em 224 *loci*, e está localizado em humanos no braço curto do cromossomo 6. Destes genes, cerca de 180 estão possivelmente expressos e cerca de 40% deles têm alguma função no sistema imune. Além disso, esta região codifica a mais polimórfica das proteínas humanas, as classes I e II do MHC. Algumas proteínas humanas do MHC possuem mais de 200 variações alélicas, podendo ser divididas em: genes da classe II do HLA (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR); genes da classe I do HLA (HLA-B, HLA-C e HLA-A); genes das proteínas do choque térmico e de algumas citocinas (TNF, LT e LT-B); e genes do complemento (C4 e C2) (BRADBURY, 1999).

De acordo com Male et al. (2006), as moléculas de HLA são divididas em: de classe I, que se encontram expressas na superfície de células quase todas nucleadas; e as de classe II, que são encontradas apenas na superfície de células dendríticas, células B, macrófagos e em alguns outros tipos de células.

A região da classe I contém três *loci*: HLA-A, HLA-B, HLA-C, que codificam as cadeias pesadas dos antígenos MHC classe I e estendem-se a mais de 1,5 milhão de pares de bases de DNA. Esta região possui inúmeros outros genes que estão envolvidos na codificação de proteínas também relacionadas ao sistema imune (MEYER; THOMSON, 2001).

Os genes da classe II estão situados na região HLA-D, que codifica pelo menos 6 genes de

cadeia A e 10 genes de cadeia B. Os três *loci*, DR, DQ e DP, codificam os principais produtos da classe II. Outros genes extras já foram identificados, possuindo, alguns deles, função na imunidade. A expressão dos produtos do gene do MHC é, em grande parte, regulada em nível de transcrição por fatores celulares específicos, como também pelos estímulos inflamatórios e imunes, incluindo citocinas, como o IFN-gama. Pode-se dizer que a principal determinante da expressão das moléculas de MHC na superfície celular é a taxa de transcrição. De modo geral, os genes da classe I são expressos mais largamente, isto é, em tipos celulares mais diversos do que os dos genes da classe II (TROWSDALE; KNIGHT, 2013).

Os diversos genes do MHC humano possuem a característica de serem extremamente polimórficos (grande variabilidade estrutural), como o gene HLA-B, que possui mais de 150 alelos descritos. Entretanto, esse polimorfismo não é válido para todos os genes, visto que alguns apresentam um pequeno polimorfismo, como o HLA-DPA1, e outros são monomórficos, como no caso do HLA-DRA. Tanto nas moléculas da classe I quanto da classe II, o polimorfismo concentra-se na parte superior da molécula, nos resíduos de aminoácido do assoalho ou nas proximidades das alfa-hélices no sulco de ligação ao antígeno. Este polimorfismo possui dois objetivos distintos: os polimorfismos na fenda de ligação determinam a especificidade de ligação do peptídeo, fazendo com que uma molécula de MHC se ligue somente a alguns poucos peptídeos entre os muitos disponíveis no microambiente celular; e os polimorfismos nas alfa-hélices servem como marcadores de *self* para o qual os receptores das células de defesa são selecionados (TROWSDALE; KNIGHT, 2013).

Encontramos descritas na literatura diversas associações entre os tipos de HLA e a susceptibilidade a doenças tais quais as inflamatórias, como: a espondilite anquilosante e várias outras artropatias pós-infecciosas, todas associadas ao HLA-B27; além de erros inatos do metabolismo, como a deficiência de 21-hidroxilase; e doenças de etiologia autoimune, como Diabetes Mellitus insulino dependente, esclerose múltipla, lúpus eritematosos sistêmicos, miastenia gravis e artrite reumatoide. Desta forma, é clara a associação entre esses quadros patológicos e tipos específicos de HLA (MAGALHÃES;

BOHLKE; NEUBARTH, 2004).

Perda ou diminuição da expressão do HLA I tem sido reportada em 16 a 50% de diversos tipos tumorais e parece estar mais frequente em lesões metastáticas do que em tumores primários (MARINCOLA et al., 2000). De acordo com pesquisas recentes, essa diminuição da expressão de HLA I foi compreendida como um pior fator prognóstico em estágios iniciais, mas em pacientes com doença avançada não houve correlação com a sobrevida (KIKUCHI et al., 2007).

No câncer das células de Merkel ocorre falha na expressão do HLA-I, propiciando a reversão do sistema imune a favor da neoplasia (PAULSON et al., 2014); e no câncer de mama, a regulação negativa deste foi significativamente associada com envolvimento ganglionar ( $p < 0,05$ ), estágio TNM ( $p < 0,05$ ), invasão linfática ( $p < 0,01$ ) e invasão venosa ( $p < 0,05$ ) (KANEKO et al., 2011).

De acordo com Rousseau (2003), a estrutura do gene do HLA-G é homóloga aos genes de classe I, mas seu transcrito primário gera sete mRNAs alternativos que codificam o domínio de membrana (HLA-G1, G2, G3 E G4) composto por oito éxons, sete íntrons e uma região 3' transcrita e não traduzida (3'UTR) que faz parte do éxon 8.

Em decorrência da função imunomodulatória atribuída às moléculas de HLA-G, levantou-se a hipótese de que sua expressão possa estar relacionada ao processo de escape das células tumorais da imunovigilância. A lise das células-alvo, mediada pelas células NK ou pelos linfócitos T, é inibida pela presença do HLA-G por meio da interação com os receptores humanos inibitórios 2 e 4 (ILT2 e ILT4), e a expressão diferencial dos receptores de inibição pode definir a eficácia da resposta imune ao tumor (GIONGO, 2012).

O papel do HLA-G no escape tumoral é corroborado pelo estudo realizado por Ye et al. (2007), que encontraram uma correlação inversamente significativa entre a expressão do HLA-G e a resposta imunológica do hospedeiro. Além disso, há a hipótese de que a superexpressão da molécula de HLA-G em lesões malignas ocorra em virtude da alteração no controle genômico durante o processo de transformação das células tumorais. Desta forma, supõe-se que os carcinomas mais agressivos, que tem menor organização do controle genético, possam ter a expressão de HLA-G mais pronunciada e funções imunomodulatórias,

incluindo a modulação negativa da resposta inata e adaptativa e a indução da tolerância imunológica (AMODIO; ALBUQUERQUE; GREGORI, 2014). Controversamente, o estudo realizado por Fabris et al. (2010) mostrou que o HLA-G é induzido pelo IFN-gama nas células mononucleares, o que pode constituir uma via para proteger os tecidos da infiltração excessiva de linfócitos T.

Com base nos resultados da análise imunohistoquímica e molecular de tumores, muitos grupos têm investigado a frequência de vários HLAs de classe I alterados em diferentes tipos de câncer. Diversos estudos têm proposto associações entre o HLA e a susceptibilidade tumoral desde 1974, quando Bertrams et al. (1975), afirmaram que havia uma associação com os antígenos de HL-A10 e W18 e o carcinoma mamário, até pesquisas mais recentes, que apontam a suscetibilidade tumoral em determinados tumores, como leucemias com o HLA-DPB1 (THOMPSON et al., 2014), de pulmão com o HLA-A (KOTSAKIS et al., 2014), mama com o HLA-B7 (LAVADO-VALENZUELA et al., 2009), sugerindo que essas associações podem ser úteis tanto como fator prognóstico para esses tumores como também na elaboração de possíveis imunoterapias. Esta informação é importante para melhor compreensão de fatores específicos que influenciam alterações do HLA durante a transformação maligna. Alguns estudos apontam também interações do tipo de HLA-I com a reincidência tumoral em tumores de bexiga (APTSIAURI; GARCIA-LORA; CABRERA, 2013) e de fígado, mesmo após hepatectomia (TANIMINE, 2014).

Estudando pacientes com carcinoma epitelial de ovário, Monos et al. (2005), a partir do conhecimento de que havia em alguns pacientes uma importante resposta de células T contra antígenos tumorais, encontraram relação entre o alelo HLA-DR $\beta$  e a proteção, e entre o alelo HLA-DQ $\alpha$  e a susceptibilidade a este tipo tumoral.

O HLA-DQB \* 03032 e o DRB1 \* 11 podem representar alelos de resistência do câncer de mama precoce. É teoricamente possível que o DQB \* 03032 esteja em desequilíbrio de ligação com um gene regulador de crescimento não identificado, um alelo polimórfico que predominantemente suprime tumorigênese mamária (CHAUDHURI et al., 2000), porém Diederichsen et al. (2003) afirmaram que no câncer colorretal não somente a expressão do HLA-II influencia em

um bom prognóstico da doença, mas também determina se a resposta dos linfócitos TCD8+ e TCD4+ foi bem estimulada.

As noções discutidas anteriormente evidenciam a complexidade do desenvolvimento de abordagens imunoterápicas para o controle de doenças neoplásicas. No momento, há menos de uma dezena de formas de imunoterapia aprovadas para uso oncológico pelo FDA (Food and Drug Administration), ao lado de inúmeros protocolos clínicos experimentais em andamento (CHAMMAS et al., 2014).

Durante a última década, a imunoterapia se tornou um tratamento padrão para uma variedade de cânceres. Os anticorpos monoclonais, adjuvantes imunológicos e vacinas contra vírus oncogênicos são agora terapias bem-estabelecidas contra o câncer. A modulação imunológica é um dos principais elementos de cuidados de suporte para muitos regimes de quimioterapia de alta dose. Além disso, a ativação imunitária é agora apreciada como mecanismo fundamental para a terapêutica de transplante de medula óssea em casos de doenças malignas hematológicas. Os avanços na compreensão das interações moleculares entre tumores e o sistema imunológico têm levado a muitas terapias experimentais novas e à elaboração de terapias mais potentes. Novas abordagens para o tratamento imunológico relacionado ao câncer se esforçam para aumentar as respostas imunes antitumorais, expandindo as células tumorais T-reativas, fornecendo estímulos imunes de ativação exógenos e antagonizando vias regulatórias que induzem à tolerância imunológica. No futuro da terapia imunológica para o câncer, é provável que muitas dessas abordagens sejam combinadas para gerar tratamentos mais eficazes (DOUGAN; DRANOFF, 2009).

### **Microambiente tumoral e resposta inflamatória**

A comunicação entre as células tumorais e a área circundante é muito importante. A composição do microambiente do tumor é altamente variável, com diferenças observadas entre os pacientes e geralmente em áreas diferentes do mesmo tumor, frequentemente alteradas conforme a doença progride. No entanto, outros componentes do tumor, incluindo células não cancerosas residentes do tecido conjuntivo e da

matriz extracelular, são igualmente importantes na iniciação e na progressão do tumor, ou na sua regressão espontânea ou induzida (COELHO; GUIMARÃES, 2010).

Os mediadores químicos, as vias de sinalização e os fatores de transcrição desencadeados durante a resposta imune celular inata contribuem direta ou indiretamente para as alterações genéticas e teciduais que nortearão a geração de células transformadas. Defeitos no ajuste fino da regulação do microambiente tecidual inflamatório contribuem para a persistência dos sinais gerados, o que resulta em um efeito promotor. Disparadas as ondas de ativação da inflamação, e com a cronicidade destes sinais e instabilidade quanto aos processos de regulação dos sinais regulatórios, este processo multifatorial funcionará como combustível para a progressão e a metástase (LOPES; CHAMMAS; IYAYASU, 2013).

A inflamação também apresenta um papel controverso na biologia do câncer, podendo favorecer ou suprimir o desenvolvimento tumoral. Enquanto o infiltrado inflamatório contribui para a eliminação do tumor pela presença de linfócitos T, células NK e pelos próprios agentes quimioterápicos, ao mesmo tempo pode contribuir com a tumorigênese, induzindo à instabilidade genômica, à angiogênese, ao crescimento da célula tumoral e à metástase (ATSUMI et al., 2014).

Segundo Lopes, Chammas e Iyeyasu (2013), a resposta inflamatória pode ser ampliada pela ativação simultânea de NF- $\kappa$ B e STAT3 em células que não pertencem ao sistema imune, incluindo as células tumorais (Figura 1). Este estímulo à célula tumoral pode ser fornecido tanto pelas células do sistema imune como pelas células do microambiente, como fibroblastos, células endoteliais, células da glia, células epiteliais e outros tipos. Esta ativação amplifica a expressão de quimiocinas e IL-6 e é seguida por um acúmulo de células de defesa que contribuem com a inflamação e desregulação da homeostasia local. A célula tumoral é usualmente eliminada pela resposta inflamatória aguda, contudo a expressão de outros genes relacionados com o processo inflamatório pode tanto induzir à sobrevivência destas células como favorecer mutações, acelerando o processo de malignidade (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

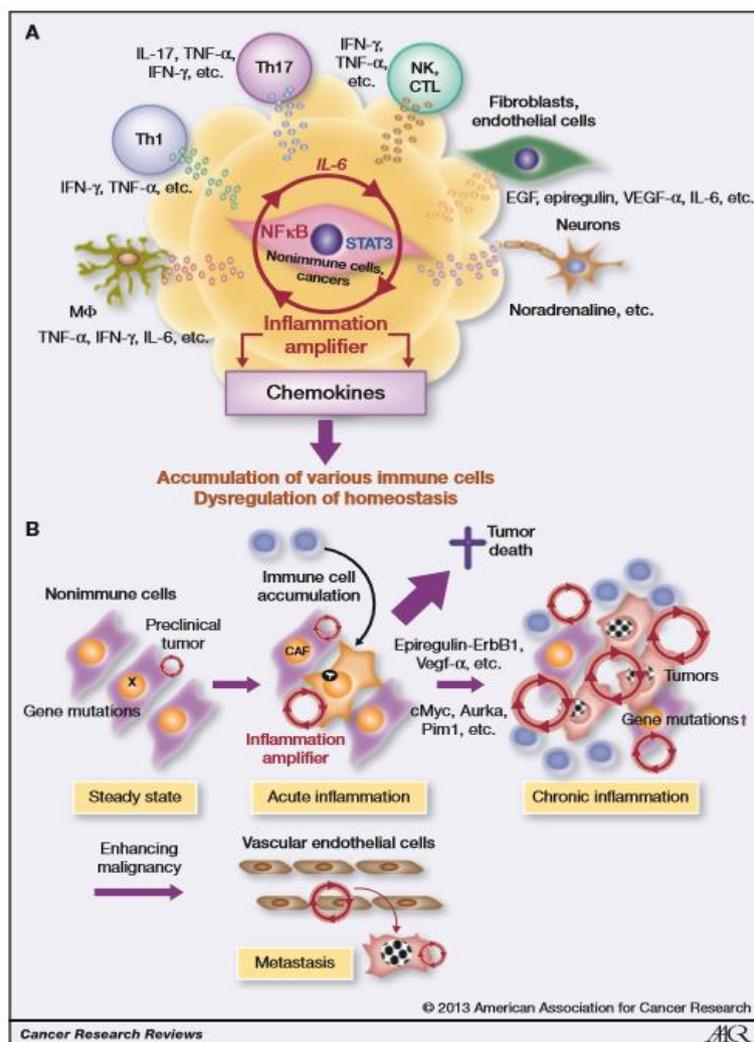


Figura 1

Fonte: ATSUMI (2014, p. 3).

**A:** ativação simultânea de NF-κB e STAT3, por vários estimuladores, em células não pertencentes ao sistema imunológico, incluindo as próprias células tumorais, induz à inflamação e ao desequilíbrio da homeostase local.

**B:** ativação da inflamação no desenvolvimento tumoral. No estágio inicial, a célula mutada pode ser eliminada pela inflamação aguda, mas as células tumorais e seu microambiente podem usar as próprias citocinas e quimiocinas a favor da sobrevivência do tumor; este desequilíbrio homeostático promove o surgimento de novas alterações que fornecem mais vantagens ao tumor.

Estímulos iniciais mediados por vias Toll-Like Receptors (TLR), desencadeados em fagócitos, podem contribuir também por favorecer o surgimento dessas novas mutações pela produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e enzimas em fagolisossomos ou endossomos. Esta primeira fase de defesa culmina com a explosão respiratória, a qual libera grande quantidade de radicais livres que impactarão este microambiente com a realização de alterações em DNA, proteínas, RNA e lipídeos, causando danos permanentes que podem resultar em descontrole do ciclo celular (LOPES; CHAMMAS; IYAYASU, 2013).

Após o tumor estar bem-estabelecido, o microambiente tumoral usualmente passa a ser caracterizado por alta concentração de citocinas imunossupressoras, como IL-10 e TGF-β. Em neoplasias avançadas, é comum serem encontrados baixos níveis de IL-12 e ativação defectiva da resposta Th1. Além disso, nessas neoplasias, macrófagos associados a tumores (TAM) possuem um fenótipo M2 e são caracterizados por serem IL-12<sup>low</sup> e IL-10<sup>high</sup>.

Os TAM também produzem TGF-β, citocina supressora de tumores associada a metástases que pode atuar como promotora tumoral. Algumas

citocinas inflamatórias ajudam no desenvolvimento tumoral, como interleucina 6 (IL6), 1 (IL1) e 23 (IL23). A IL23 já foi encontrada em vários tumores, principalmente em formações cancerosas cervicais (DOUGAN; DRANOFF, 2009).

A liberação de TGF- $\beta$ , IL-10 e IDO (indoleamina 2,3-dioxigenase) pode ocorrer diretamente por células tumorais ou pela ativação de sua secreção por células supressoras de linhagem mieloide (MDSC), macrófagos associados a tumores ou células dendríticas. Em um microambiente contendo tais fatores, células T regulatórias desenvolvem-se a partir das células T naïve, e a presença destas suprime a reatividade do indivíduo ao tumor. As células tumorais em sua expansão também expressam autoantígenos tolerados, levando à ativação de Tregs naturais (CAVALLO et al., 2011).

Assim como os tecidos normais, os tecidos tumorais também necessitam de nutrientes, oxigênio e precisam liberar o lixo metabólico e o dióxido de carbono produzido. Para suprir essas necessidades, uma nova vasculatura associada ao tumor é formada pelo processo de angiogênese, sendo regulada por proteínas sinalizadoras, como o fator A de crescimento endotelial vascular (VEGF-A), as quais se ligam aos receptores celulares presentes nas superfícies das células endoteliais vasculares. Em alguns tumores, os sinais que induzem à angiogênese são liberados por oncogênese, e em outros, podem ser liberados indiretamente por células inflamatórias imunológicas. Além disso, as células inflamatórias que se infiltram nos tumores parecem induzir e ajudar a sustentar a angiogênese tumoral pela estimulação da proliferação das células cancerígenas, o que facilita a invasão tecidual e dá suporte à disseminação metastática. (GIONGO, 2012).

A angiogênese sustentada está muito relacionada à última marca proposta por Hanahan e Weinberg (2011), que é a capacidade de invasão e metástase. Células tumorais sofrem alterações na interação com outras células e com a matriz extracelular, e têm como alteração conhecida a perda de E-caderina, que forma junções aderentes às células epiteliais adjacentes. A redução de sua

expressão está relacionada com invasão e metástase (PAULA, 2012).

O processo em questão se inicia, portanto, com invasão local seguida da entrada de células cancerígenas em vasos sanguíneos e linfáticos próximos e em seu trânsito por eles. Ocorre então o escape destas células dos vasos para o parênquima de tecidos distantes, com subsequente formação de micrometástases. Mais tardiamente, ocorre a colonização, que consiste no crescimento destas micrometástases, gerando tumores macroscópicos (CAVALLO et al., 2011).

## CONCLUSÃO

Embasados na pesquisa desta revisão, concluímos que o sistema imunológico, enfatizado aqui pela função das moléculas de HLA e pelo papel da inflamação, pode contribuir com a total eliminação do tumor ou fornecer condições favoráveis ao desenvolvimento, crescimento e progressão tumoral. Esta dicotomia é melhor explicada quando são investigados os mecanismos moleculares e as diferenças polimórficas da população em relação às moléculas que participam desta resposta. Diferenças moleculares em HLA ou em componentes relacionados com a resposta inflamatória podem apresentar perfis totalmente distintos e até antagônicos de resposta antitumoral.

Portanto, compreendemos neste trabalho a necessidade de achados moleculares por meio de estudos genômicos, análise de perfis de expressão e de metilação que possam elucidar essas diferenças das respostas imunológicas contra as células tumorais para, desta forma, associar esses perfis moleculares com melhor ou pior prognóstico e/ou boa ou má resposta ao tratamento.

Nosso trabalho vem, portanto, corroborar com os diversos trabalhos que apontam para a importância de se identificar marcadores moleculares como fatores prognósticos e preditivos a serem usados na prática clínica para implementar o diagnóstico, a escolha do tratamento e a sobrevida do paciente. Além disso, concluímos que estes estudos moleculares também contribuem para o desenvolvimento de imunoterapias ativas e passivas, amplificando, assim, o repertório de tratamentos menos agressivos e citotóxicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ALBERTS, B. et al. **Biologia Molecular da Célula**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. 1.549 p.

AMODIO, G.; ALBUQUERQUE, R. S.; GREGORI, S. New insights into HLA-G mediated tolerance. **Tissue Antigens**, v. 84, n. 3, p. 255-263, 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tan.12427/epdf>>. Acesso em: 16 set. 2015.

APTSIAURI, N.; GARCIA-LORA, A.; CABRERA, T. HLA Class I Expression in Human Cancer. **Springer Briefs in Cancer Research**, New York: Springer New York, v. 6, p. 13-30, 2013. Disponível em: <<http://goo.gl/901aho>>. Acesso em: 16 set. 2015.

ATSUMI, T. et al. Inflammation Amplifier, a New Paradigm in Cancer Biology. **Cancer Research**, v. 74, n. 1, p. 8–14, 2014. Disponível em: <<http://cancerres.aacrjournals.org/content/74/1/8.full.pdf+html>>. Acesso em: 15 set. 2015.

BERTRAMS, J. et al. HL-A Antigens in Carcinoma of the Breast, Ovarium, Cervix and Endometrium: Possible Association of Haplotype HL-A 10-W18 with Carcinoma of the Breast. Institut für Med. Virologie und Immunologie und Frauenklinik, Universitätsklinikum Essen (Gesamthochschule). **Zeitschrift für Krebsforschung und Klinische Onkologie**, v. 83, n. 3, p. 219-222, 1975.

BRADBURY, J. Human major histocompatibility complex sequenced. **The Lancet**, v. 354, n. 9.189, p. 1.531, out. 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>>. Acesso em: 16 set. 2015.

BURNET, F. M. The concept of immunological surveillance. **Progress in Experimental Tumor Research**. v. 13, p. 1-27, 1970.

CAVALLO, F. et al. 2011: the immune hallmarks of cancer. **Cancer Immunol Immunother**, v. 60, n. 3, p. 319-326, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3042096/>>. Acesso em: 15 set. 2015.

CHAMMAS, R. et al. Imunologia Clínica das Neoplasias. In: VOLTARELLI, J. C. et al. **Imunologia Clínica na Prática Médica**. São Paulo: Atheneu, 2009. (p. 447-460). Disponível em: <<http://www.direxlim.fm.usp.br/download/immune.o.pdf>>. Acesso em 15 set. 2015.

CHANG-MONTEAGUDO, A. et al. Evolución de la nomenclatura de los factores del sistema de antígenos leucocitarios humanos. **Revista Cubana Hematol Inmunol Hemoter**, Ciudad de la Habana, v. 30, n. 1, 2014. Disponível em: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892014000100003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000100003)>. Acesso em: 3 out. 2014.

CHAUDHURI, S. et al. Genetic susceptibility to breast cancer: HLA-DQB\*03032 and HLA-DRB1\*11 may represent protective alleles. Massachusetts General Hospital Cancer Center and Harvard Medical School. **PNAS**, Massachusetts, Harvard Medical School, v. 97, n. 21, 2000.

CHEN, C. J. et al. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. **Nature Medicine**, v. 13, n. 7, p. 851-856, 2007.

COELHO, E. G.; GUIMARÃES, G. C. **Manual de diagnóstico e terapêutica em cirurgia oncológica**. São Paulo: Editora Lemar, 2010.

COUSSENS, L. M. et al. MMP-9 Supplied by Bone Marrow-Derived Cells Contributes to Skin Carcinogenesis. **Cell**, v. 103, n. 3, p. 481-490, 2000.

DE-LEO-CERVANTES, C. Pruebas de Histocompatibilidad em el Programa de Trasplantes. **Revista de Investigación Clínica**,

México, v. 57, n. 2, abr. 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-83762005000200006](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762005000200006)>. Acesso em: 3 out. 2014.

DERHOVANESSIAN, E. et al. Lower proportion of naïve peripheral CD8+ T cells and an unopposed pro-inflammatory response to human Cytomegalovirus proteins in vitro are associated with longer survival in very elderly people. **Age (Dordr)**, v. 35, n. 4, p. 1.387-1.399, ago. 2013. Publicação *online*: jun. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705124>>. Acesso em: 15 set. 2015.

DIEDERICHSEN, A. et al. Prognostic value of the CD4+/CD8+ ratio of tumour infiltrating lymphocytes in colorectal cancer and HLA-DR expression on tumour cells. **Cancer Immunol Immunother**, New York, Springer-Verlag, v. 52, n. 7, p. 423–428, 2003.

DOUGAN, M.; DRANOFF, G. Immune therapy for cancer. **Annual Review of Immunology**, v. 27, p. 83-117, 2009.

DUNN, G. P.; OLD, L. J.; SCHREIBER, R. D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. **Immunity**, v. 21, n. 2, p. 137-148, ago. 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761304002092>>. Acesso em: 15 set. 2015.

FABRIS, A. et al. HLA-G 14 bp Deletion/Insertion Polymorphism in Celiac Disease. **The American Journal of Gastroenterology**. Nature Publishing Group, v. 106, p. 139-144, set. 2010. Disponível em: <<http://www.nature.com/ajg/journal/v106/n1/full/ajg2010340a.html>>. Acesso em: 15 set. 2015.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, Lyon, v. 136, n. 5, p. E359-E386, 2015. Publicação *online*: 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.29210/epdf>>. Acesso em: 15 set. 2015.

FINNBERG, N.; KLEIN-SZANTO, A. J. P.; EL-DEIRYL, W. S. TRAU-R deficiency in mice promotes susceptibility to chronic inflammation

and tumorigenesis. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 1, p. 111-123, jan. 2008. Disponível em: <<http://www.jci.org/articles/view/29900/pdf>>. Acesso em: 16 set. 2015.

UNIVERSITY OF CALIFORNIA. Study Shines More Light On Benefit Of Vitamin D In Fighting Cancer. **Science Daily**, San Diego, ago. 2007. Disponível em: <[www.sciencedaily.com/releases/2007/08/070821163248.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2007/08/070821163248.htm)>. Acesso em: 16 set. 2015.

GHAFFAR, A.; NAGARKATTI, M. (2010). *Imunologia de Tumores*. In: HUNT, R. C. (Editor). **Microbiologia e Imunologia online**. Escola de Medicina da Universidade de Carolina do Sul. Disponível em: <<http://www.microbiologybook.org/Portuguese/immuno-port-chapter18.htm>>. Acesso em: 16 set. 2015.

GIONGO, C. O. **Caracterização imuno-genética de variantes dos genes CCR2, CCR5 e HLA-G como potenciais alvos para diagnóstico, prognóstico e tratamento do câncer de mama feminino esporádico e familiar**. 2012. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <[https://www.lume.ufrgs.br/bitstream\\_id/273276/000891508.pdf](https://www.lume.ufrgs.br/bitstream_id/273276/000891508.pdf)>. Acesso em: 16 set. 2015.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, mar. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867411001279>>. Acesso em: 16 set. 2015.

KANEKO, K. et al. Clinical implication of HLA class I expression in breast cancer. **BMC Cancer**, v. 11, n. 454, out. 2011. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2407-11-454.pdf>>. Acesso em: 16 set. 2015.

KIKUCHI E. et al. HLA class I antigen expression is associated with a favorable prognosis in early stage non-small cell lung cancer. **Cancer Science**, v. 98, n. 9, p. 1.424-1.430, set. 2007. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1349-7006.2007.00558.x/epdf>>. Acesso em: 16 set. 2015.

KOTSAKIS, A. et al. A phase II trial evaluating the clinical and immunologic response of HLA-A2+ non-small cell lung cancer patients vaccinated with an hTERT cryptic peptide. **Lung Cancer**,

v. 86, n. 1, p. 59-66, ago. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.07.018>>. Acesso em: 15 out. 2014.

LAVADO-VALENZUELA, R. et al. MHC class I chain-related gene A transmembrane polymorphism in Spanish women with breast cancer. **John Wiley & Sons A/S Tissue Antigens**, v. 74, p. 46-49, 2009. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0039.2009.01254.x/epdf>>. Acesso em: 16 set. 2015.

LOPES, A.; CHAMMAS, R.; IYEYASU, H. **Oncologia para graduação**. 3. ed. São Paulo: Editora Lemar, 2013.

MAGALHÃES, P.; BOHLKE, M.; NEUBARTH, F. Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC): codificação genética, bases estruturais e implicações clínicas, **Revista de Medicina UCPEL**, Pelotas, v. 2, n. 1, p. 54-59, jan./jun. 2004. Disponível em: <<http://xa.yimg.com/kq/groups/21831913/100666175/name/MHC+revis%C3%A3o.pdf>>. Acesso em: 16 set. 2015.

MALE D. et al. **Immunology**. 7. ed. Reino Unido: Elsevier, 2006. (cap. 3, p. 59-86). Disponível em: <<http://goo.gl/tEFBFG>>. Acesso em: 16 set. 2015.

MARINCOLA, M. et al. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. **Advances in Immunology**, v. 74, p. 181-273, 2000.

MEYER, D.; THOMSON, G. How selection shapes variation of the human major histocompatibility complex: a review. **Annals of Human Genetics**, v. 65, n. 1, p. 1-26, 2001. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1469-1809.2001.6510001.x/epdf>>. Acesso: 16 set. 2015.

MONOS, D. S. et al. Identification of HLA-DQ and -DR Residues Associated With Susceptibility and Protection to Epithelial Ovarian Cancer. **Human Immunology**, v. 66, n. 5, p. 554-562, 2005.

NISHIMURA, K. et al. Transcription of some PHO genes in *Saccharomyces cerevisiae* is regulated by spt7p. **Yeast**, v. 15, n. 16, p. 1.711-1.717, 1999. Disponível em: <[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0061\(199912\)15:16%3C1711::AID-YEA497%3E3.0.CO;2-8/epdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0061(199912)15:16%3C1711::AID-YEA497%3E3.0.CO;2-8/epdf)>. Acesso em: 16 set. 2015.

PAULA, M. P. S. A. **A influência dos alelos R e S no gene Slc11a1 na susceptibilidade à carcinogênese de pele induzida por 7, 12-Dimetilbenzantraceno**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Departamento de Imunologia. São Paulo, 2012. Disponível em: <[http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42133/tde-18042013-102717/publico/MarianaPerlatiSadePaula\\_Mestrado.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42133/tde-18042013-102717/publico/MarianaPerlatiSadePaula_Mestrado.pdf)>. Acesso em: 16 set. 2015.

PAULSON, K. G. et al. Downregulation of MHC-I expression is prevalent but reversible in Merkel cell carcinoma. **Cancer Immunology Research**, v. 2, n. 11, p. 1.071-1.079, nov. 2014.

PLATSOUKAS, C. D. et al. Immune responses to human tumors: development of tumor vaccines. **Anticancer Research**, v. 23, n. 3A, p. 1.969-1.996, maio/jun. 2003.

ROUSSEAU, P. et al. The 14 bp deletion-insertion polymorphism in the 3'UT region of the HLA-G gene influences HLA-G mRNA stability. **Human Immunology**, v. 64, n. 11, p. 1005-1010, nov. 2003.

SHANKARAN, V. et al. IFN- $\gamma$  e linfócitos impedir o desenvolvimento do tumor primário e moldar imunogenicidade tumor. **Nature**, v. 410, n. 6.832, p. 1.107-1.111, 2001.

TANIMINE, N. et al. Quantitative effect of natural killer cell licensing on hepatocellular carcinoma recurrence after curative hepatectomy. **Cancer Immunology Research**, v. 2, n. 12, p. 1.142-1.147, 2014.

THOMPSON, P. et al. Differences in Meiotic Recombination Rates in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia at an MHC Class II Hotspot Close to Disease Associated Haplotypes. **PLOS ONE**, v. 9, n. 6, jun. 2014. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article/asset?id=10.1371/journal.pone.0100480.PDF>>. Acesso em: 16 set. 2015.

TROWSDALE, J.; KNIGHT, J. C. Major histocompatibility complex genomics and human disease. **Annual Review Genomics and Human Genetics**, v. 14, p. 301-323, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426292>>. Acesso em: 16 set. 2015.

YE, S. et al. Human leukocyte antigen G expression: as a significant prognostic indicator for patients with colorectal cancer. **Mod Pathol**, v. 20, p. 375-383, 2007. Disponível em: <<http://www.nature.com/modpathol/journal/v20/n3/pdf/3800751a.pdf>>. Acesso em: 16 set. 2015.

ZITVOGEL, L.; TESNIERE, A.; KROEMER, G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 10, p. 715-727, 2006.