

## IMUNOLOGIA TUMORAL COMO FERRAMENTA NA ONCOLOGIA VETERINÁRIA

Christine Hauer Piekarz  
Alexander Welker Biondo  
Ivan Roque de Barros Filho  
Suely Rodaski

PIEKARZ<sup>1</sup>, C. H.; BIONDO<sup>2</sup>, A. W.; BARROS FILHO<sup>3</sup>, I. R.; RODASKI<sup>4</sup>, S. Imunologia tumoral como ferramenta na oncologia veterinária. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. Unipar, Umuarama*, v. 9, n. 2, p. 141-145, 2006

**RESUMO:** A busca de métodos terapêuticos e profiláticos mais eficazes contra o câncer resultou em grande impacto no entendimento das bases imunológicas da oncologia. A descoberta dos antígenos tumorais e dos mecanismos de escape tumoral da vigilância imunológica revolucionaram a compreensão da atuação do sistema imune na gênese e desenvolvimento tumoral. As proteínas parecem ser a chave do processo tumoral, permitindo um melhor entendimento do sistema imune como um regulador final da sua origem, desenvolvimento e/ou destruição das neoplasias. Sendo assim, as proteínas tumorais oferecem uma via potencial para a compreensão dos mecanismos de interação e evasão celular, busca de novos marcadores tumorais, e a produção de uma imunoterapia eficaz e irrestrita. Esta revisão tem como objetivo principal discutir a atuação do sistema imune no desenvolvimento neoplásico no sentido de produzir protocolos de tratamento e prevenção eficientes como futuras ferramentas na oncologia veterinária.

**PALAVRAS-CHAVE:** Oncologia. Imunologia veterinária. Tumor. Cão.

### TUMORAL IMMUNOLOGY AS A TOOL FOR VETERINARY ONCOLOGY

PIEKARZ<sup>1</sup>, C. H.; BIONDO<sup>2</sup>, A. W.; BARROS FILHO<sup>3</sup>, I. R.; RODASKI<sup>4</sup>, S. Tumoral immunology as a tool for veterinary oncology. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. Unipar, Umuarama*, v. 9, n. 2, p. 141-145, 2006

**ABSTRACT:** The search for more effective therapeutic and prophylactic methods against cancer resulted in a great impact on the understanding of the immunological basis of oncology. The discovery of tumoral antigens and tumoral escape mechanisms from immunological surveillance revolutionized the comprehension of the role of the immune system on the tumoral genesis and its development. Proteins seem to be the key for the tumoral process, allowing a better understanding of the immune system as a final check point of the neoplastic beginning, development and/or destruction. Therefore, tumoral proteins provide a potential pathway for the comprehension of its interaction and cellular evasion mechanisms, the search for new tumoral markers, and the production of an effective and non-restricted immunotherapy. This review has as its main objective to discuss the role of the immune system regarding the neoplastic development towards the production of an effective therapy and prophylaxis protocols as future tools for veterinary oncology.

**KEYWORDS:** Oncology. Veterinary immunology. Neoplasia. Dog.

### INMUNOLOGÍA TUMORAL COMO HERRAMIENTA EN LA ONCOLOGÍA VETERINARIA

PIEKARZ<sup>1</sup>, C. H.; BIONDO<sup>2</sup>, A. W.; BARROS FILHO<sup>3</sup>, I. R.; RODASKI<sup>4</sup>, S. Inmunología tumoral como herramienta en la oncología veterinaria. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. Unipar, Umuarama*, v. 9, n. 2, p. 141-145, 2006

**RESUMEN:** La búsqueda por métodos terapéuticos y profiláticos más eficazes contra el cáncer resultó en gran impacto en el entendimiento de las bases inmunológicas de la oncología. El descubrimiento de los antígenos tumorales y de los mecanismos de escape tumoral de la vigilancia inmunológica revolucionaron la comprensión de la actuación del sistema inmune y en el génesis y desarrollo tumoral. Las proteínas parecen ser la llave del proceso tumoral, permitiendo un mejor entendimiento del sistema inmune como un regulador final de su nacimiento, desarrollo y/o destrucción de las neoplasias. Así pues, las proteínas tumorales ofrecen un potencial camino para la comprensión de los mecanismos de interacción y evasión celular, búsqueda de nuevos marcadores tumorales, y la producción de una inmunoterapia eficaz y sin restricción. Esta revisión tiene como objetivo principal discutir la actuación del sistema inmune en el desarrollo neoplásico con objeto de producir protocolos de tratamiento y prevención eficientes como futuras herramientas en la oncología veterinaria.

**PALABRAS CLAVE:** Oncología. Inmunología veterinaria. Tumor. Perro.

<sup>1</sup>Médica veterinária, mestranda do curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Paraná - UFPR - Curitiba.

<sup>2</sup>Médico veterinário, professor adjunto do Departamento de Medicina Veterinária - UFPR, Rua dos Funcionários 1540, 80035-050, Curitiba - PR - Brasil. abiondo@ufpr.br

<sup>3</sup>Médico veterinário, professor adjunto do Departamento de Medicina Veterinária - UFPR

<sup>4</sup>Médica veterinária, professora adjunta do Departamento de Medicina Veterinária - UFPR

## Introdução

Uma célula com proliferação descontrolada dará origem a clones destas células alteradas, formando uma neoplasia. Elas surgem a partir de uma falha na regulação da divisão e sobrevivência celular, e podem ser resultado de uma exposição a determinados produtos químicos, processos físicos, e agentes infecciosos. Estas células podem permanecer no local com crescimento restrito, ou desprender-se e atingir a circulação sanguínea ou linfática podendo causar metástases (TIZARD, 2004). A imunidade tumoral é o resultado da interação entre estas várias células tumorais com as do sistema imune (CULLEN et al., 2002).

O conceito de vigilância imunológica surgiu há quase meio século, quando se postulou a existência de antígenos próprios das células cancerosas, sendo eliminadas por mecanismos de resistência do hospedeiro ao desenvolvimento de tumores, apesar do seu aparecimento freqüente (CARNEIRO; PRADO, 1998; MALMBERG, 2004). Embora os vírus possam estar relacionados à gênese neoplásica em indivíduos imunossuprimidos, uma grande ocorrência de outros tipos de neoplasias foi encontrada também em pacientes em que os vírus pareciam não estar envolvidos, demonstrando o caráter antigênico das células alteradas (BERVELEY, 1999). Esta hipótese, hoje bastante difundida, explica a maior tendência de pacientes imunossuprimidos desenvolverem tumores, levando a crer que o sistema imune pode participar na prevenção do câncer (TIZARD, 2004).

As células tumorais em indivíduos imunocompetentes podem ser reconhecidas pelo sistema imune porque muitas vezes apresentam antígenos tumorais específicos, que surgem de mutações de genes celulares formando proteínas anormais expressas na superfície celular ou ainda pela expressão anormal de genes. Mas muitas vezes estes antígenos podem não ser exclusivos, podendo aparecer também em outras células do organismo (CULLEN, 2002).

Apesar da importância da vigilância imunológica na gênese tumoral, o caráter antigênico dos tumores pode ser variável ou, ainda, questionável, visto que neoplasias desenvolvidas geralmente não são reconhecidas e eliminadas eficientemente pelo sistema imune. Parte da etiologia, que causa prejuízo à sensibilidade imune, é causada pelo desenvolvimento de mecanismos de escape tumoral para evitar, reduzir ou eliminar esta resposta imune (WITHROW; MACEWEN, 2001). Hoje, muitos pesquisadores baseiam-se na idéia de que as respostas que conferem pressão seletiva sobre as células tumorais, muitas vezes levam a uma seleção de variantes de células tumorais que escapam do reconhecimento imune por qualquer um dos mecanismos, muitos deles já conhecidos (YAMSHCHIKOV et al., 2005). A compreensão destes mecanismos que determinam a tolerância imunológica tem fornecido oportunidades para o desenvolvimento de intervenções imunomediadas combinadas que melhoram a resposta imune antitumoral (LAHERU; JAFFEE, 2005).

Com o progresso da imunologia molecular e celular, durante as últimas duas décadas, a nossa compreensão das interações existentes entre os tumores e os hospedeiros tem melhorado significativamente, abrindo, desta forma,

oportunidades para o desenvolvimento de imunoterapias antitumorais (KHONG; RESTIFO, 2002). A imunoterapia das neoplasias compreende tanto à imunização ativa quanto passiva, e a identificação dos antígenos neoplásicos, citados, tem impacto sobre estas duas áreas (ROSENBERG, 2001).

## Antígenos tumorais

Atualmente a identificação de antígenos tumorais, os quais a expressão é essencial para a sobrevivência das células neoplásicas, é o novo caminho para prevenir a perda emergente de variantes antigênicas devido à imunosseleção, principalmente durante a imunoterapia (ANDERSEN et al., 2005).

Os antígenos tumorais podem ser definidos como sendo substâncias expressas pelas células neoplásicas capazes de induzir resposta imune específica celular e/ou humoral. Estes antígenos derivados de tumores são presumivelmente processados e apresentados às moléculas do Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC) de classe II na superfície das Células Dendríticas (DC) e induzem a proliferação das células T auxiliares (HÜTTNER et al., 2005). As células tumorais podem apresentar antígenos tumorais exclusivos, ou ainda, antígenos associados não exclusivos, os quais podem ser encontrados também em outras células (CULLEN, 2002). Estes antígenos não devem ser definidos erroneamente como marcadores tumorais, os quais podem ser imunogênicos ou não. Os antígenos tumorais são expressos por células neoplásicas que podem sugerir o diagnóstico do tumor (CARNEIRO; PRADO, 1998).

Alguns dos prováveis alvos do processo imunológico que modelam os tumores são: genes que codificam os antígenos tumorais, moléculas de MHC que processam e apresentam antígenos, ou componentes de sinalização, entre eles do receptor de IFN- $\gamma$  (DUNN et al., 2002; MALMBERG, 2004).

Segundo estudos em animais, a resposta imune celular, e não a humoral, foi a responsável pela rejeição de tumores transplantados ou tecidos alogênicos (geneticamente diferentes). Por isso, esforços significativos têm sido direcionados rumo a identificação dos antígenos reconhecidos pelos linfócitos T. A exceção citada é dos anticorpos direcionados contra receptores do fator de crescimento nas células neoplásicas, pois a administração de anticorpos tem tido um pequeno impacto sobre o crescimento de tumores sólidos (ROSENBERG, 2001). Contudo, a identificação de antígenos tumorais tem permitido o desenvolvimento de imunoterapias antitumorais específicas, capazes de superar a tolerância periférica contra antígenos tumorais fracamente imunogênicos, não mutados (RODRIGUES-LECOMPTE et al., 2004).

Finalmente, os antígenos tumorais podem ter importância no diagnóstico e prognóstico de tumores, podendo ser utilizados como marcadores tumorais. Estes podem ser reconhecidos por anticorpos nos tecidos como imunocitoquímica, imunohistoquímica ou imunofluorescência, ou ainda, no sangue periférico por técnicas imunoenzimáticas. Um exemplo de marcadores tumorais é o Ki-67, uma proteína não histônica identificada em "imprint" teciduais por imunocitoquímica e de comprovado valor prognóstico nos tumores mamários caninos (ZUCCARI

et al., 2004).

### Escape tumoral

Muitos fatores como o crescimento progressivo, desregulação gênica e distúrbios metabólicos, podem atuar como sinais de alarme para recrutar e ativar células da resposta imune inata local, tais como células dendríticas (DC), macrófagos, neutrófilos e células “Natural Killer” (NK). Todas estas, por sua vez, ativam as células T, induzindo a uma resposta imune adaptativa (KHONG; RESTIFO 2002). Embora sob algumas condições ocorra uma supressão do crescimento tumoral precoce, vários mecanismos que fundamentam o escape da neoplasia ao sistema imune têm sido propostos (MOCELLIN et al., 2004; DUNN et al., 2005). Acredita-se que quando os tumores evoluem, superando o sistema imune, há uma ação moduladora do fenótipo imunológico tumoral (KHONG; RESTIFO, 2002), promovendo assim, a emergência de tumores com reduzida imunogenicidade (ROSENBERG, 2001). Esta seleção de células com baixa poder imunogênico é conhecida como “revisão imune do câncer” (DUNN et al., 2005).

Existem basicamente três critérios que são requeridos para a destruição de tumores já estabelecidos: (I) número suficiente de células imunes com grande capacidade de reconhecimento aos antígenos tumorais precisam ser geradas *in vivo*; (II) estas células precisam ir até o tumor e infiltrar em seu estroma; e (III) as células imunes precisam ser ativadas no local do tumor para manifestar mecanismos efetores apropriados tais como lise direta ou secreção de citocinas, como a interleucina-2 (IL-2), capazes de causar a destruição tumoral (ROSENBERG et al., 2004).

Entretanto, existe uma variedade de mecanismos ativos que podem limitar respostas efetoras. Alguns mecanismos dos quais as células imunes utilizam para evadir da detecção e destruição do sistema imune são: (I) diminuição da expressão de antígeno leucocitário na superfície celular; (II) diminuição da expressão de antígenos tumoral ou seleção de variantes tumorais com baixa antigenicidade; (III) falta de moléculas coestimulatórias nas células tumorais; e (IV) produção de citocinas imunossupressoras, incluindo o fator transformador de crescimento  $\beta$  e a interleucina 10 (RODRIGUEZ-LECOMPTE et al., 2004). A ativação e inibição de células T dependem da presença ou ausência de citocinas em seu microambiente (ROSENBERG, 2001) e, como as próprias células tumorais produzem uma variedade de citocinas e quimiocinas, elas podem afetar negativamente a maturação e função das células (KHONG; RESTIFO, 2002). Atualmente acredita-se que tanto as características locais do microambiente tumoral como fatores sistêmicos são importantes no mecanismo de evasão (LAHERU; JAFFEE, 2005).

Um dos exemplos de escape da resposta imune e da progressão tumoral em cães pode ser observado nos tumores de mama, através de um antígeno associado ao tumor denominado RCAS1. Este antígeno de superfície, ausente nas células normais, é altamente expresso nos tumores mamários, inibindo o crescimento de importantes células de defesa como linfócitos T citotóxicos e NK, além de induzir apoptose e morte celular (OKAMURA et al., 2004). A expressão deste mesmo antígeno de membrana também

é descrita como potencial mecanismo de escape imune por células do carcinoma gástrico humano (NAKAMURA, 2004).

As células dendríticas (DC) também parecem importantes no mecanismo de imunotolerância tumoral. Dois mecanismos foram criados para escapar do ataque do sistema imune aos próprios componentes, tolerância central e periférica, ambos controlados e mantidos pelas DC (PACZESNY et al., 2003). Outro mecanismo importante pode ser a morte celular programada (apoptose) das células T quando encontra o tumor (ANDERSEN et al., 2005). Uma variedade de células tumorais expressam FasL, a qual induz a apoptose de células Fas<sup>+</sup>-suscetíveis, como as células T (KHONG; RESTIFO, 2002). A oligomerização do receptor Fas pelo seu ligante (FasL), ativa uma cascata de sinalização que leva à apoptose das células que possuem Fas (TAN; HUNZIKER, 2003). Recentemente, uma expressão excessiva do FasL foi apresentada por favorecer a apoptose do melanoma Fas(+), e esta observação suporta a idéia de que preparando as células imunes de resposta com células tumorais apoptóticas pode melhorar respostas antitumorais (GYORFFY et al., 2005). Além destes mecanismos, a diminuição ou perda da regulação do MHC também pode ser efetiva no escape tumoral (YAMSCHIKOV et al., 2005). A expressão do MHC de classe I é parte de um cenário convencional para a imunidade antitumoral, pelo qual as células T citotóxicas têm um potencial para interagir como MHC de classe I da célula tumoral e destruir o tumor via perforina ou Fas-ligante (Fas-L) (BLANCK, 2004).

### Imunoterapia

A imunoterapia é muitas vezes referida como uma terapia biológica, bioterapia, ou modificação da resposta biológica. Estas duas últimas referências são utilizadas para substâncias produzidas natural ou sinteticamente, ou para métodos que alteram a relação entre o hospedeiro e o tumor, com resultado terapêutico benéfico (WITHROW; MACEWEN, 2001).

A imunoterapia antitumoral surgiu recentemente, com base na melhor compreensão dos processos imunes contra os tumores (MOCELLIN et al., 2004). Foi inicialmente focada na elucidação da resposta das células T citotóxicas (LTc), pois muitos antígenos tumorais são proteínas intracelulares, e os LTc respondem aos peptídeos apresentados no contexto de MHC de classe I, os quais são mais freqüentemente derivados de proteínas intracelulares (HENDERSON et al., 2005; KNUTSON; DISIS, 2005). Ao mesmo tempo, anticorpos monoclonais recombinantes também são projetados para “atacar” antígenos tumorais específicos, e podem destruir células tumorais diretamente através de lise ou carreando um agente citotóxico conjugado (LAHERU; JAFFEE, 2005). Portanto, a evidência de que linfócitos T citotóxicos, linfócitos T auxiliares e células B podem atuar sinergicamente para a rejeição imune da neoplasia, tem contribuído para o desenvolvimento da imunoterapia (MOCELLIN et al., 2004). Para LAHERU; JAFFEE (2005), os anticorpos monoclonais têm sido a imunoterapia clínica mais bem sucedida, pois são usados como ferramenta para diagnóstico, como indicador de prognóstico, e para o tratamento de muitos cânceres. As

vantagens incluem: seu “ataque” específico a célula tumoral, poupando o tecido normal, sua administração relativamente fácil, e seu perfil de baixa toxicidade. A principal desvantagem

inclui a ausência de ativação da célula T, impedindo a destruição mediada pelas células T citotóxicas e a geração de uma resposta imune de memória.

**Tabela 1 - Mecanismos de evasão tumoral de acordo com as células envolvidas.**

Mecanismo de escape	Célula afetada	Tumores relacionados
Indução de apoptose celular	Célula T	Tumor de mama canino <sup>1</sup> CA pulmonar, de cólon e hepatocelular humanos; Melanoma humano <sup>5</sup> CA gástrico humano <sup>4</sup>
Redução da expressão do antígeno tumoral	CAA	
Ausência da expressão do antígeno tumoral	CAA	Melanoma humano <sup>5</sup>
Processamento defeituoso do antígeno tumoral	CAA	CA murino metastático <sup>6</sup>
Diminuição da expressão do antígeno leucocitário na superfície celular	Célula T	
Diminuição ou perda da regulação do MHC	Célula T	Neuroblastoma humano <sup>2</sup>
Ausência de moléculas coestimulatórias nas células tumorais	Linfócito	
Secreção de citocinas imunossupressivas	Sistema imune	CA gástrico <sup>5</sup>
Perda funcional da proteína supressora de tumor		Melanoma canino <sup>3</sup>

CAA=célula apresentadora de antígenos; CA=carcinoma

<sup>1</sup>OKAMURA, Y. et al. (2004); <sup>2</sup>BLANCK, G. (2004); <sup>3</sup>GYORFFY, S. et al. (2005); <sup>4</sup>NAKAMURA, Y. et al. (2004); <sup>5</sup>KHONG; RESTIFO (2002); <sup>6</sup>SETIADI, A.F. et al. (2005).

A modificação da resposta biológica é um método promissor da imunoterapia. Um exemplo é o uso de citocinas, pois até mesmo grandes tumores invasivos podem regredir completamente sob uma estimulação imune apropriada pela IL-2, mostrando que realmente é possível tratar o tumor com sucesso através da manipulação imune (ROSENBERG, 2001). A terapia com IL-4, usando células tumorais geneticamente modificadas, induz potente proteção bem como imunidade tumoral terapêutica em modelos animais. De maneira interessante, IL-4 transforma as células tumorais exibindo uma infiltração lesional aumentada pelas células dendríticas, relativas com outras citocinas, a qual pode resultar em acentuada apresentação cruzada de antígenos tumorais associados (DUNN et al., 2005). A introdução de DCs preenchidas com antígenos tumorais permite ao sistema imune responder apropriadamente aos antígenos próprios e promove imunidade antitumoral específica pela geração de células efectoras que podem atacar e lisar as células tumorais (GYORFFY et al., 2005). As células “Natural Killer” (NK) e as células T citotóxicas (ativadas por citocinas), também têm sido demonstradas, através do uso de IL-2, por terem um potencial terapêutico no tratamento de diferentes neoplasias em caninos, entre eles adenoma e carcinoma mamários, tumor misto maligno mamário, linfoma e alguns tipos de sarcomas (FUNK et al., 2005). Outro modulador importante é o IFN-  $\alpha$ , pois segundo Steele e Hauser (2005), ele pode ser um mediador da atividade antitumoral neste sistema de terapia. Baseados na idéia de que alguns vírus são conhecidos por destruir células tumorais seletivamente e que o reovírus, em especial, é conhecido por ser um potente indutor do interferon tipo I, o IFN-  $\alpha$  pode desempenhar um papel na erradicação do tumor no sistema de terapia com reovírus.

Os avanços na biotecnologia recombinante

permitiram a projeção e desenvolvimento da modificação da resposta através de vacinas contra as neoplasias para imunização ativa e, terapia celular, para tratamentos de transferência adaptativa. Entretanto, ainda não foi desenvolvida uma imunoterapia consistentemente efetiva para nenhum tipo de malignidade. E ainda não está claro se a falha ocorre por causa do escape tumoral ou, se a ausência de observações de regressões tumorais, é devido ao fato da imunoterapia que está sendo utilizada estar inadequada (KHONG; RESTIFO, 2002). Várias hipóteses têm surgido para explicar esta falha, e é descrito que os desafios que deverão ser enfrentados para o desenvolvimento de vacinas anticancerígenas eficazes incluem: a identificação e caracterização dos antígenos alvos; a definição da resposta imune desejada a ser obtida pela vacina; e a escolha do sistema de aplicação da vacina mais apropriada (HENDERSON et al., 2005).

De uma forma geral, a vacina contra o câncer pode ser dividida em duas categorias: as constituídas de células tumorais (ou lisados derivados de células tumorais); e as de antígenos cancerígenos definidos. Estas são, geralmente, de um antígeno simples que é transportado por um dos sistemas carreadores que incluem as proteínas recombinantes e vetores virais, peptídeos ou células dendríticas tratadas (HENDERSON et al., 2005). Um exemplo deste tipo de vacina que tem sido empregada em estudos humanos e animais é o uso das DCs tratadas que trabalham como carreadoras do adenovírus inativado que, por sua vez, expressa o antígeno tumoral, funcionando como vetor deste antígeno (RODRIGUEZ-LECOMPTE et al., 2004). Além disso, casos de melanoma em cães têm sido experimentalmente tratados com a ativação de macrófagos alveolares caninos, com a produção de anticorpos monoclonais antitumorais e,

recentemente, com a administração do FasL para promover apoptose em células tumorais; todos sendo considerados de potencial valor na terapia deste tipo tumoral (GYORFFY et al., 2005).

A compreensão da especificidade antigênica, mecanismos supressivos e regulação das células T regulatórias CD4+ pode ser a chave para o futuro sucesso da imunoterapia do câncer, bem como para outras doenças imunomediadas (WANG; WANG 2005). Provavelmente, a disparidade na origem; estágios de desenvolvimento; e genética individual dos tipos de câncer sejam as principais causas da limitada ação da imunoterapia atual, agindo somente em poucos tipos de cânceres (CHIOU et al., 2005).

### Considerações finais

Podemos concluir que os tópicos aqui abordados inter-relacionam-se, na medida em que as proteínas parecem ser a chave do processo tumoral, fornecendo um melhor entendimento da atuação do sistema imune como um regulador final do surgimento, desenvolvimento e/ou destruição das neoplasias, tanto em medicina humana como em medicina veterinária. Sendo assim, elas oferecem uma via potencial para a compreensão do mecanismo de interação e evasão celular, para a busca de novos marcadores tumorais, e com base nestes a obtenção de subsídios para uma imunoterapia eficaz e irrestrita.

### Referências

- ANDERSEN, M. H. et al. Spontaneous immunity against Bcl-xL in cancer patients. **Journal of Immunology**, v. 175, p. 2709-2714, 2005.
- BERVELEY P. Imunologia dos tumores. In: ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia**. 5. ed. São Paulo: Manole, 1999. p. 273-283.
- BLANCK, G. Mutation and regulatory anomalies effecting tumor cell immune functions. **Cancer Immunol Immunother**, v. 53, p. 1-16, 2004.
- CARNEIRO, C. R.W.; PRADO, I. B. Imunologia dos tumores. In: BRENTANI, M. M. et al. **Bases da oncologia**. São Paulo: Lemar, 1998. p. 99-124.
- CHIOU, S.; SHEU, B.; CHANG, W. Current concepts of tumor-infiltrating lymphocytes in human malignancies. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 66, n. 2, 2005.
- CULLEN, J. M.; PAGE, R.; MISDORP, W. An overview of cancer pathogenesis, diagnosis, and management. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animal**. 4. ed. Iowa: Iowa State Press, 2002. p. 3-44.
- DUNN, G. P. et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. **Nature Immunology**, v. 3, n. 11, p. 991-998, 2002.
- \_\_\_\_\_. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. **Nature Immunology**, v. 6, n. 7, p. 722-852. 2005.
- FUNK, J. et al. Natural killer (NK) and lymphokine-activated killer (LAK) cell functions from healthy dogs and 29 dogs with a variety of spontaneous neoplasms. **Cancer Immunology Immunother**, v. 54, p. 87-92. 2005.
- GYORFFY, S. et al. Bone marrow-derived dendritic cell vaccination of dogs with naturally occurring melanoma by using human gp100 antigen. **J. Vet. Intern. Med.** v. 19, p. 56-63, 2005.
- HENDERSON, R. A. et al. Cancer vaccines and immunotherapies: emerging perspectives. **Vaccine**, v. 23, p. 2359-2362, 2005.
- HÜTTNER, K. G. et al. Generation of potent anti-tumor immunity in mice by interleukin-12-secreting dendritic cells. **Cancer Immunol Immunother**, v. 54, p. 67-77, 2005.
- KHONG, H. T.; RESTIFO, N. P. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. **Nature Immunology**, v. 3, n. 11, p. 999-1005, 2002.
- KNUTSON, K. L.; DISIS, M. L. Tumor antigen-specific T helper cells in cancer immunity and immunotherapy. **Cancer Immunol Immunother**, v. 54, p. 721-728, 2005.
- LAHERU, D.; JAFFEE, E. M. Immunotherapy for pancreatic cancer-science driving clinical progress. **Nature**, v. 5, p. 459-467, Jun. 2005.
- MALMBERG, K. Effective immunotherapy against cancer. **Cancer Immunol Immunother**, v. 53, p. 879-892, 2004.
- MOCELLIN, S.; ROSSI, C. R.; NITTI, D. Cancer vaccine development: on the way to break immune tolerance to malignant cells. **Experimental Cell Research**, v. 299, p. 267-278, 2004.
- NAKAMURA, Y. et al. Expression of RCAS1 in human gastric carcinoma: a potential mechanism of immune escape. **Cancer Sci**, v. 95, n. 3, p. 260-265, Mar. 2004.
- OKAMURA, Y. et al. Expression of a tumor-associated antigen, RCAS1, in canine mammary tumors. **J. Vet. Med. Sci.** v. 66, n. 6, p. 651-658, 2004.
- PACZESNY, S. et al. Dendritic cells as vectors for immunotherapy of cancer. **Seminars in Cancer Biology**, v. 13, p. 439-447, 2003.
- RODRIGUEZ-LECOMPTE, J. et al. Cell-based cancer gene therapy: breaking tolerance or inducing autoimmunity? **Animal Health Research Reviews**, v. 5, n. 2, p. 227-234, 2004.
- ROSENBERG, S. A. Progress in human tumor immunology and immunotherapy. **Nature**, v. 411, p. 380-384, 2001.
- ROSENBERG, S. A.; YANG, J. G.; RESTIFO, N. P. Cancer Immunotherapy: moving beyond current vaccines. **Nature Med.** v. 10, p. 909-915, 2004.
- SETIADI, A. F. et al. Identification of mechanisms underlying transporter associated with antigen processing deficiency in metastatic murine carcinomas. **Cancer Res**. v. 65, n. 16, p. 7485-7492, Aug. 2005.
- STEELE, T. A.; HAUSER, C. C. The role of interferon- $\alpha$  in a successful murine tumor therapy. **Exp. Biol. Med.** v. 230, p. 487-493, 2005.
- TAN, K. H.; HUNZIKER, W. Compartmentalization of Fas and Fas ligand may auto- or paracrine apoptosis in epithelial cells. **Exp. Cell Res**. v. 284, n. 2, p. 283-290, Apr. 2003.
- TIZARD, I. R. Resistência aos tumores. In: TIZARD, I. R. **Imunologia veterinária: uma introdução**. 6. ed. São Paulo: Roca, 2004. p. 343-356.
- WANG, H.; WANG, R. Antigen-specific CD4+ regulatory T cell in cancer: implications for immunotherapy. **Microbes and Infections**, v. 7, p. 1056-1062, 2005.
- WITHROW, S. J.; MACEWEN E. G. **Small animal clinical oncology**. Philadelphia: W. B. Saunders. 2001.
- YAMSHCHIKOV, G. V. et al. Sequential immune escape and shifting of T cell responses in long-term survivor of melanoma. **Journal of Immunology**, v. 174, p. 6863-6871, 2005.
- ZUCCARI, D. A. et al. Immunocytochemical study of Ki-67 as a prognostic marker in canine mammary neoplasia. **Vet. Clin. Pathol.** v. 33, n. 1, p. 23-28, 2004.

UNIVERSIDADE PARANAENSE

**Em 2007**

**as Revistas Científicas da UNIPAR,  
mais perto de você.**

**Acesse:**

**<http://revistas.unipar.br>**

**Submissões online, textos completos  
e informações.**

**Coordenadoria de Editoração e Divulgação Científica  
[cedic@unipar.br](mailto:cedic@unipar.br)**

