



Cancro

37012 - António Manuel Louro Azevedo
37071- Eduardo Manuel Carvalho Faria

Índice

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Cancro: conceitos gerais	1
1.2. O Cancro como doença de genes	1
1.3. A Carcinogénese celular	4
1.4. O Cancro e a sociedade	5
1.5. Imunologia e Cancro	6
1.6. As Imunoglobulinas	8
1.7. Os Receptores Fc γ	10
1.7.1. Classes de Fc γ R	11
1.7.2. Estrutura dos Fc γ R	13
1.7.3. Funções dos Fc γ R	15
1.7.4. Ligação dos anticorpos aos Fc γ R	16
1.8. Polimorfismos dos receptores Fc γ	16
1.8.1. Tipos de polimorfismos Fc γ R	17
1.8.2. Efeitos biológicos dos polimorfismos Fc γ R	18
1.9. Linfomas Não-Hodgkin	20
1.9.1. Definição e Classificação dos LNH	20

1. INTRODUÇÃO

1.1. Cancro: conceitos gerais

Cancro é o termo comumente usado para definir as neoplasias malignas, também designadas de tumores. Etimologicamente neoplasia significa um “novo tecido”, resultante de proliferação monoclonal de uma única célula de um determinado tecido, que sofreu uma alteração genética estável que foi transmitida à descendência. O lento processo de transformação genética das células normais em células neoplásicas denomina-se de Carcinogénese. Quando o novo tecido apresenta perda da diferenciação celular, crescimento descontrolado e capacidade de invasão local e à distância trata-se de uma neoplasia maligna (Kumar V 2003).

As neoplasias malignas são um grupo de doenças que têm como característica comum o facto das células neoplásicas serem imortais e terem a capacidade de proliferarem indefinidamente. Ou seja, as células cancerígenas quando entram em contacto com as células vizinhas não deixam de crescer, tendo capacidade de invasão local e à distância, disseminando-se por todo o organismo e formando colónias à distância - metástases - contribuindo para a morte do organismo (Bocchetta and Carbone 2004).

Esta alteração genética - mutação - pode ser herdada da linha germinativa (cancro hereditário) ou adquirida pela acção de factores ambientais de origem química, física e biológica, que têm sido identificados como agentes etiológicos do cancro. O cancro como doença multifactorial, desenvolve-se pela interacção de factores ambientais e de factores genéticos (Volgestein 1998).

1.2. O Cancro como doença de genes

O cancro, seja hereditário ou esporádico, tem origem genética, na medida em que resulta de alterações mais ou menos complexas e sucessivas da informação genética presente numa determinada célula.

Os genes são o “órgão” em causa quando se aborda a problemática do cancro. Isto porque as células neoplásicas exprimem genes diferentes (pelo menos em termos qualitativos ou quantitativos) dos que são expressos nas células normais correspondentes (Volgestein 1998). Os genes afectados na carcinogénese podem agrupar-se em quatro vastos grupos, de acordo com a sua função na célula. São eles os Oncogenes, os Genes Supressores Tumoriais, os Genes Reguladores da Apoptose e os Genes de Reparação do DNA, conforme se pode observar no quadro 1 (DeVita Jr 2005). Quadro 1.

Quadro 1. Características principais dos genes envolvidos na carcinogénese (adaptado de DeVita Jr 2005)

GENES	DESCRIÇÃO
ONCOGENES	São formas alteradas de genes comuns denominados proto-oncogenes, cujos produtos proteicos contribuem grandemente para a divisão celular, podendo ser agrupados em factores de crescimento, receptores de factores de crescimento, proteínas de transdução de sinal e factores de transcrição nuclear.
GENES DE SUPRESSÃO TUMORAL	Os produtos destes genes travam a proliferação celular e a perda da sua função impede a paragem do ciclo celular. Codificam factores inibitórios do crescimento, proteínas que regulam a adesão celular, bem como a transdução de sinal, a transcrição nuclear e o ciclo celular.
GENES REGULADORES DA APOPTOSE	Estes genes podem ser pró ou anti-apoptóticos, consoante promovem ou inibem a morte celular programada. Uma vez mutados, originam proteínas incapazes de induzir a apoptose da célula em resposta ao stress ambiental.
GENES DE REPARAÇÃO DO DNA	As células normais possuem a capacidade de reparar o DNA sempre que este seja danificado por qualquer agente externo ou por erro de transcrição durante a replicação. Se as proteínas encarregues deste processo ficarem inactivas, as mutações vão-se acumulando nas células ao longo do tempo, promovendo a transformação maligna das mesmas.

Um proto-oncogene é um gene cuja função é activada no processo tumoral. A activação de um proto-oncogene pode ocorrer através de uma mutação pontual

que active constitutivamente uma enzima, de uma deleção que remova regiões reguladoras de proteínas, de uma desregulação numa sequência promotora com sobreexpressão proteica ou através de uma amplificação com multiplicação do número de cópias de um gene. Um gene supressor tumoral é um gene cuja alteração durante a carcinogénese resulta numa perda de funções essencial para a proliferação celular normal. A inactivação de um gene supressor tumoral pode ocorrer por mutações pontuais num alelo seguido de perda desse alelo durante a replicação celular ou através de pequenas deleções e inserções que alterem a sequência de leitura de um gene (Hanahan and Weinberg 2000; DeVita Jr 2005).

A combinação da activação de proto-oncogenes com a inactivação de genes supressores tumorais conduz à carcinogénese, conforme esquematizado na figura 1.

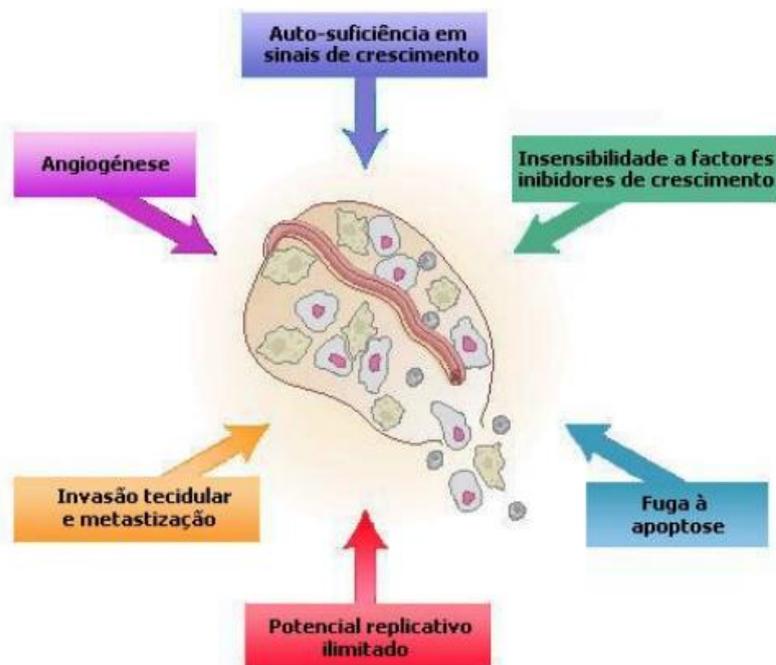


Figura 1. Evidências biológicas da carcinogénese (adaptado de Hanahan and Weinberg 2000).

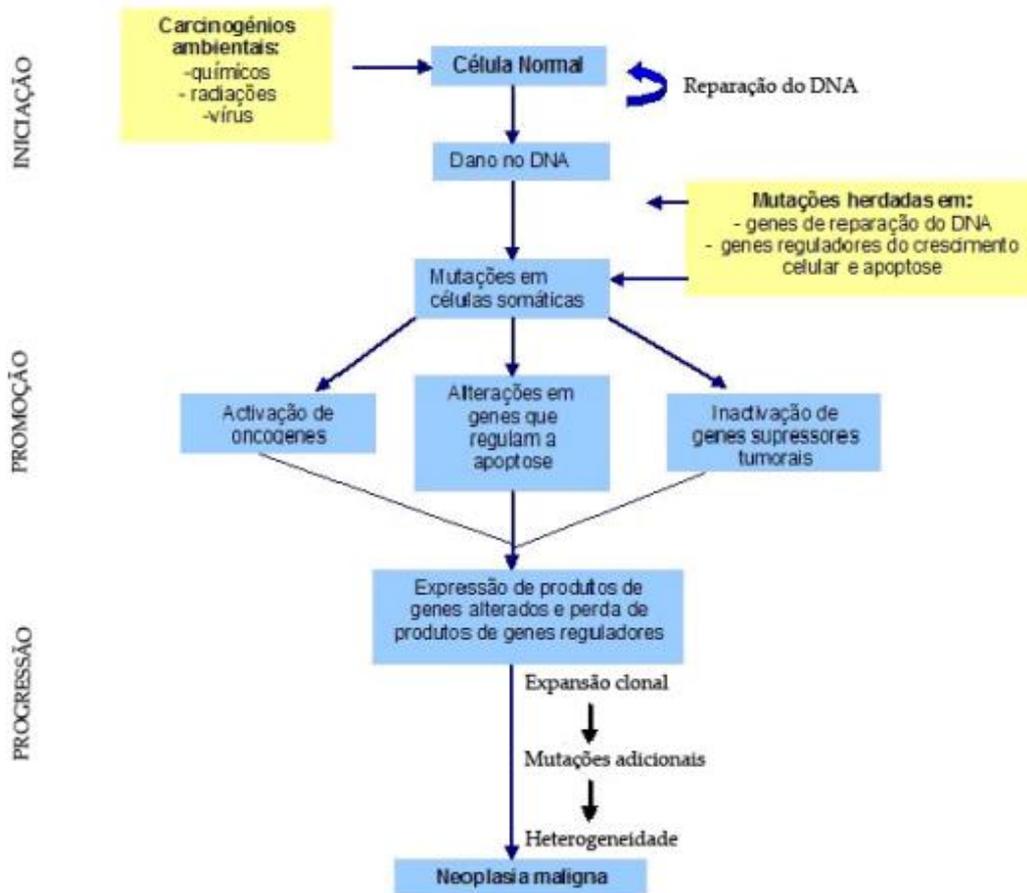
As principais evidências biológicas destas alterações são:

- Proliferação celular descontrolada
- Instabilidade genética, isto é, capacidade aumentada para adquirir alterações genéticas devidas à desregulação da reparação do DNA
- Capacidade de invadir tecidos, localmente e à distância, formando metástases
- Apetência para formar novos vasos sanguíneos na proximidade tumoral (Angiogénese)
- Resistência à morte celular programada (Apoptose) através da persistência no crescimento em condições circundantes adversas

1.3. A Carcinogénese celular

A carcinogénese é um processo multifásico, em que o aparecimento de uma população celular neoplásica se deve ao efeito cumulativo de alterações genéticas ou epigenéticas sucessivas. Pode dividir-se em 3 fases consecutivas: Iniciação, Promoção e Progressão, conforme representado na figura 2. A iniciação caracteriza-se por uma alteração no material genético de uma célula normal por acção de um carcinogéneo, que pode ser de origem química (ex.: fumo do tabaco), física (ex.: radiações) ou biológica (ex.: vírus). Esta mutação pode não ser letal, dado poder seguir-se uma reparação do próprio DNA. Porém, caso haja uma falha na reparação do DNA, ocorre uma acumulação de alterações genéticas que promovem selectivamente a célula mutada - promoção - conferindo-lhe vantagem relativamente às suas congéneres. Esta evolução é causada pela acumulação sequencial de mutações em genes responsáveis pelo controlo da proliferação celular, da morte celular e da manutenção da integridade celular. Finalmente, surge a progressão que consiste na expansão clonal das variantes celulares que sofreram a alteração genética e que se

distinguem pelas suas características de malignidade (DeVita Jr 2005).



1.4. O Cancro e a sociedade

No decorrer dos últimos anos tem-se vindo a assistir a um aumento significativo na incidência de várias doenças associadas ao estilo de vida moderno, tais como as doenças oncológicas, cardiovasculares, neurodegenerativas e auto-imunes. De acordo com os dados de incidência e mortalidade mundiais, no ano 2000 havia 10,1 milhões de novos casos, 6,2 milhões de mortes e 22,4 milhões de pessoas com cancro (Ferlay 2004).

São numerosos os factores subjacentes ao aparecimento do cancro, destacandose não só os factores relativos ao estilo de vida (hábitos alimentares, tabágicos, alcoólicos e de sedentarismo), como também ambientais, e de entre estes, salienta-se o

papel dos vários tipos de carcinogénios, que podem ter origem química, física ou biológica. Os carcinogénios químicos, como por exemplo, os asbestos e o benzeno, são compostos electrofílicos altamente reactivos que têm a capacidade de reagir com o DNA, RNA e proteínas. No caso dos carcinogénios físicos, a radiação ionizante e os raios ultravioleta são os mais conhecidos, e dado o seu elevado potencial mutagénico podem promover quebra de cromossomas, translocações e mutações pontuais, entre outros, aumentando deste modo o risco para cancro. Os agentes biológicos envolvidos na carcinogénese são variados, sendo conhecido o envolvimento de alguns vírus como o vírus do Papiloma Humano (HPV), o vírus da Hepatite C (HCV), o vírus de EpsteinBarr (EBV) e o vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV), entre outros (Stewart BW 2003).

1.5. Imunologia e Cancro

O sistema imunológico é o principal responsável pelo controlo dos agentes capazes de infligir danos à integridade do organismo humano. São eles os agentes externos, como bactérias, fungos e vírus e os próprios agentes internos, como células ou tecidos cujo comportamento possa ser considerado como perigoso para o organismo, como acontece nas neoplasias e doenças auto-imunes (McLance KL 2002).

A carcinogénese, ao resultar de uma série de alterações genéticas e epigenéticas, pode levar à expressão de antigénios de superfície celular que não sejam reconhecidos como seus pelo sistema imunológico. Este conceito, que se baseia no facto das células tumorais não serem reconhecidas pelo sistema imune como fazendo parte do próprio, foi concebido por Erlich.

À luz desta teoria, as células tumorais seriam tratadas pelo sistema imune como se de antígenos estranhos se tratassem, despoletando uma resposta capaz de as eliminar. Subsequentemente, Thomas e Burnet, denominaram de vigilância imunológica a capacidade do sistema imune de “policiar” as células do indivíduo, forçando a manutenção da integridade e impedindo o desenvolvimento das neoplasias.

Porém, o facto do cancro existir, parece ser indicador de que este sistema de vigilância imunológica é imperfeito, para o que parece concorrer o facto desta patologia ser provocada por células do próprio indivíduo, que numa determinada fase sofreram uma alteração genética (McLance KL 2002; Kumar V 2003).

De entre os mecanismos possíveis para escapar à vigilância do sistema imune aponta-se a deficiente interacção entre a imunidade celular e humoral. A imunidade celular contra as células neoplásicas é mediada por células T citotóxicas (CTC), células natural killer (NK) e macrófagos (MFG) e a imunidade humoral é mediada pela indução de ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity) e de CDC (complement dependent cytotoxicity), conforme representado esquematicamente na figura 3 (Kumar V 2003)

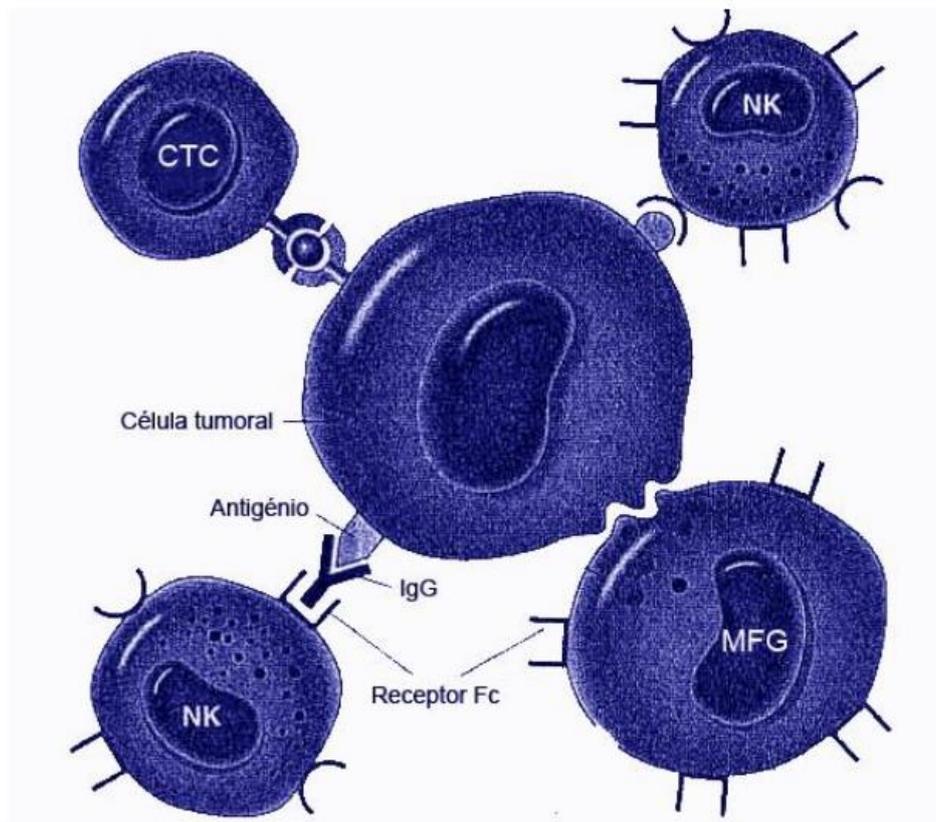


Figura 3. Mecanismos intervenientes na imunidade tumoral (adaptado de Kumar V 2003).

O reconhecimento de um antígeno estranho ao organismo (geralmente um microrganismo, podendo também ser um antígeno de superfície de uma célula neoplásica) despoleta uma resposta imune específica por parte do hospedeiro. Há dois tipos de moléculas envolvidas neste processo: as Imunoglobulinas e os receptores antigénicos das células T, consoante se trate da imunidade humoral ou celular (Kumar V 2003).

1.6. As Imunoglobulinas

As Imunoglobulinas (Ig's) são um grupo de glicoproteínas presentes no sangue e fluidos tecidulares do Homem. Algumas estão localizadas à superfície das células B, onde actuam como receptores antigénicos específicos, e outras, denominadas de

Anticorpos, circulam livremente no sangue e na linfa (van de Winkel and Capel 1993).

Há 5 classes distintas de imunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, de entre as quais as mais importantes na resposta imune secundária são as IgG's. Estas apresentam 4 subclasses - IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 (van de Winkel and Capel 1993; Roit 2006).

As imunoglobulinas são moléculas bifuncionais, constituídas por 2 cadeias pesadas (H) e 2 cadeias leves (L). Exibem uma região relacionada com a ligação ao antigénio, o Fragmento Fab (antigen binding fragment) e outra relacionada com funções efectoras, denominado de Fragmento Fc (crystallizable fragment), conforme se pode observar na figura 4.

De entre as funções efectoras deste fragmento, destacam-se a ligação a células efectoras, já abordada como citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) e a ligação ao primeiro componente da cascata do complemento, intervindo na citotoxicidade mediada pelo complemento (CDC) (van de Winkel and Capel 1993; Roit 2006).

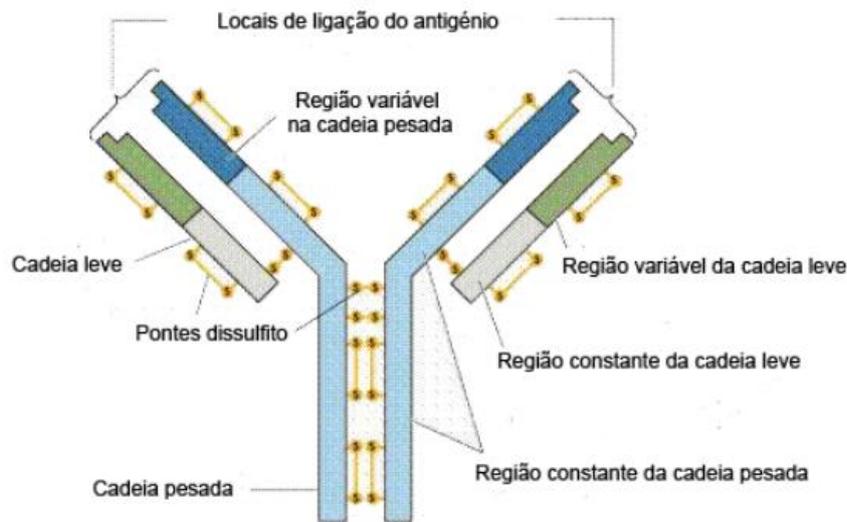


Figura 4. Representação de uma imunoglobulina livre - anticorpo (adaptado de Roit 2006)

1.7. Os Receptores Fc γ

A maior parte das células do sistema imune expressam receptores para a região Fc das IgG's, intervenientes na resposta imune secundária, que se denominam de Fc γ R (Fc γ Receptors). Embora a existência deste tipo de receptores estivesse documentada desde finais dos anos 60, apenas mais recentemente, com o advento dos anticorpos monoclonais, a complexidade desta superfamília se tornou evidente. Esta família heterogénea de moléculas tem um papel essencial na imunidade individual, ligando a imunidade humoral com a resposta celular. Recentes progressos na investigação dos Fc γ R levaram a um novo conceito, segundo o qual os receptores Fc γ controlam o equilíbrio entre a autoimunidade e a tolerância periférica. Mais ainda, dada a sua actividade como intermediários na resposta efectora celular mediada por anticorpos, exercem um papel primordial nos efeitos obtidos pela terapêutica com anticorpos monoclonais (McKenzie and Schreiber 1994; Cohen-Solal, Cassard et al. 2004).

1.7.1. Classes de FcγR

Os receptores Fcγ são expressos em quase todas as células do sistema imunológico. Os genes que codificam para os FcγR localizam-se no braço longo do cromossoma 1 (C1q), separados no máximo por 200bp entre si, conforme representação esquemática da figura 5 (Oakey, Howard et al. 1992; Su, Wu et al. 2002)

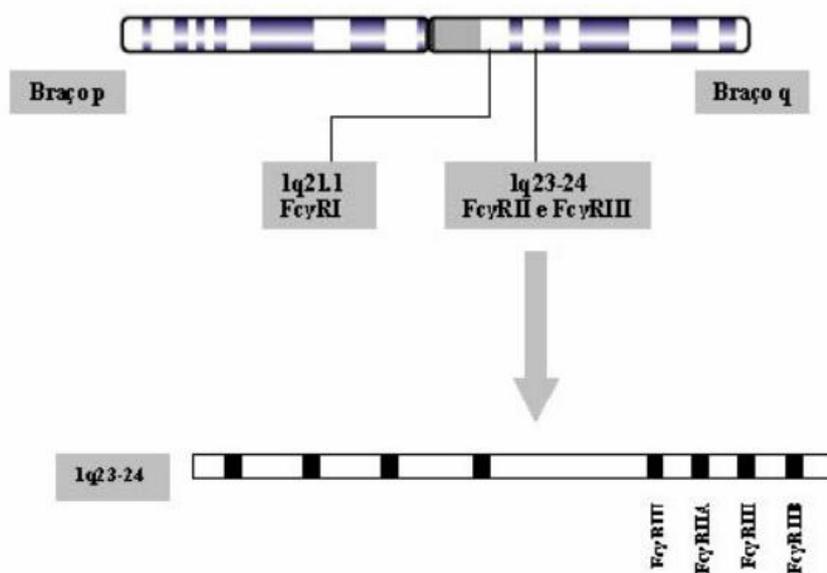


Figura 5. Localização no cromossoma 1 dos genes que codificam os FcγR (adaptado de van de Winkel and Capel 1993).

Os receptores Fcγ estão divididos em 3 classes: FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) e FcγRIII (CD16) com diferentes características e pesos moleculares. Cada classe é expressa de forma diferencial pelas diferentes células do sistema imune e, na totalidade, são codificadas por 8 diferentes genes localizados no braço longo do cromossoma 1 (Unkeless 1989; McKenzie and Schreiber 1994; Dijkstra, van de Winkel et al. 2001).

Dentro de cada classe há isoformas que variam na afinidade para as IgG's, na distribuição à superfície das

diferentes células do sistema imune e no gene que as codifica. O receptor FcγRI tem uma alta afinidade para a IgG monomérica; já os

receptores FcγRII e FcγRIII têm uma média/baixa afinidade para este tipo de IgG, interagindo preferencialmente com a IgG na forma complexada, conforme se pode observar no quadro 2 (Unkeless 1989; van der Pol, Jansen et al. 2003).

Quadro 2. Características gerais das classes de receptores Fcγ humanos (adaptado de Dijstelbloem, van de Winkel et al. 2001)

Tipo de receptor (CD)	Peso molecular (kDa)	Genes (Cromossoma)	Afinidade para huIgG's (K_d)
FcγRI (CD64)	72	FcγRIA	Elevada (10^8 - 10^9 M ⁻¹)
		FcγRIB	
		FcγRIC (1q21.1)	
FcγRII (CD32)	40	FcγRIIA	Baixa (< 10^7 M ⁻¹)
		FcγRIIB	
		FcγRIIC (1q23-24)	
FcγRIII (CD16)	50-80	FcγRIIIA	Média ($\pm 3 \times 10^7$ M ⁻¹)
		FcγRIIIB (1q23-24)	Baixa (< 10^7 M ⁻¹)

O receptor FcγRI é uma glicoproteína com 72kDa codificada por 3 genes homólogos que se localizam no C1q21 - IA, IB e IC. Este receptor é expresso constitutivamente em monócitos e macrófagos e pode ser induzido em neutrófilos e células dendríticas. O receptor FcγRII é uma glicoproteína com 40kDa codificada por 3 genes homólogos que se localizam no C1q23-24 - IIA, IIB e IIC. Este receptor é expresso constitutivamente em monócitos e macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, linfócitos B e mastócitos. O receptor FcγRIII é uma glicoproteína com 50-80kDa codificada por 2 genes homólogos que se localizam no C1q23-24 - IIIA e IIIB. Este receptor é expresso constitutivamente em monócitos,

macrófagos, células NK, neutrófilos, mastócitos e células dendríticas, conforme se pode observar no quadro 3 (Cohen-Solal, Cassard et al. 2004).

Quadro 3. Expressão das classes de receptores Fcγ humanos nas células do sistema imune (adaptado de Cohen-Solal, Cassard et al. 2004)

	Linfócitos B	Células Dendríticas	Monócitos/Macrófagos	Células NK	Neutrófilos	Mastócitos
FcγRI		Produção de citocinas	Fagocitose		Produção de superóxido	ADCC
FcγRIIa						
FcγRIIIa		Apresentação antigénica	ADCC	Produção de citocinas		Libertação de serotonina
FcγIIb				ADCC		
FcγIIb						Produção de superóxido
FcγIIb	Regulação (-) da activação do FcγR				Regulação (-) da activação do FcγR	

1.7.2. Estrutura dos FcγR

Os receptores Fcγ possuem 3 domínios: um extracelular, outro transmembranar e uma cauda citoplasmática, conforme representação esquemática apresentada na figura 6

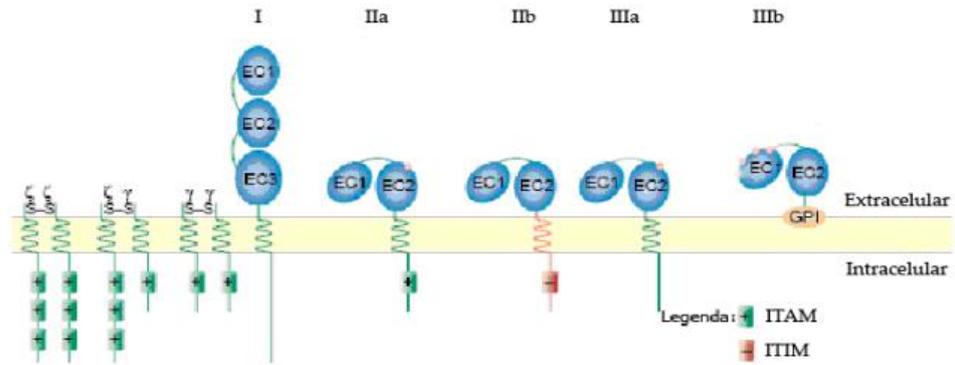


Figura 6. Estrutura dos diferentes receptores Fc γ humanos (adaptado de Dijstelbloem van de Winkel et al. 2001).

Os receptores Fc γ RI, Fc γ RIIa e Fc γ RIIIa são receptores activadores, caracterizados pela presença de um motivo ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) no domínio citoplasmático (no caso do Fc γ RIIa) ou de subunidades de sinalização acessória, como as cadeias γ ou ζ (no caso do Fc γ RI e Fc γ RIIIa, respectivamente). O receptor Fc γ RIIb é um receptor inibitório, caracterizado pela presença de um motivo ITIM (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif) no domínio citoplasmático. O receptor Fc γ RIIIb é uma excepção nesta dicotomia, não possuindo motivo ITAM nem ITIM, encontrando-se apenas ligado à superfície externa da membrana citoplasmática por um glicosil-fosfatidilinositol (GPI) (Dijstelbloem, van de Winkel et al. 2001; Sondermann and Oosthuizen 2002).

À excepção das células NK e dos linfócitos B, que só expressam à superfície receptores Fc γ RIIIa e Fc γ RIIb, respectivamente, a maioria das restantes células expressam tanto receptores activadores (ITAM), como inibitórios (ITIM). Assim, a resposta celular das células efectoras deve depender da expressão relativa de cada tipo destes receptores. Já o receptor Fc γ RIIIb é expresso exclusivamente nos neutrófilos, exercendo um papel de destaque na ligação aos complexos imunes (Cohen-Solal, Cassard et al. 2004).

1.7.3. Funções dos Fc γ R

Os receptores Fc γ , conforme já referido, fazem a ligação entre a imunidade humoral e celular, mediando respostas biológicas, como a apresentação antigénica, a fagocitose, a secreção de mediadores inflamatórios e a citotoxicidade celular mediada por anticorpos e complemento. Dado que os Fc γ R representam um papel primordial na resposta imune, através do reconhecimento de um patógeno, autoantigénio ou alérgico, despoletando uma resposta efectora, a alteração desta via pode ter várias aplicações clínicas, tais como em doenças auto-imunes, alergias e na terapêutica oncológica (Sondermann and Oosthuizen 2002).

Os patógenos, alérgicos ou autoantigénicos são ligados a anticorpos específicos num processo denominado de opsonização. Estes antígenos opsonizados vão-se ligar posteriormente aos receptores Fc γ existentes na superfície celular das células efectoras, conduzindo à sua própria agregação. Por último, ocorre a ligação à imunidade celular através de uma estimulação ou inibição da resposta imune associada ao motivo ITAM ou ITIM respectivamente, conforme ilustrado na figura 7 (Takai, Nakamura et al. 2003).

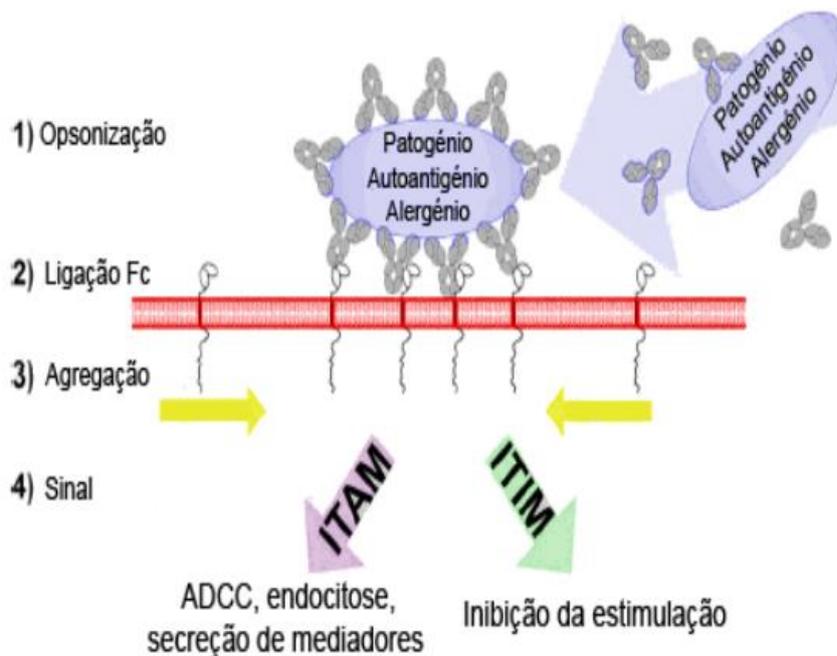


Figura 7. Funções de estimulação ou supressão da resposta imune pelos receptores Fc γ humanos (adaptado de Sondermann and Oosthuizen 2002).

1.7.4. Ligação dos anticorpos aos Fc γ R

Os receptores Fc γ são moléculas extremamente importantes não só na mediação e controlo das funções efectoras das IgG's, mas também no controlo do equilíbrio entre autoimunidade e tolerância na periferia. As subclasses de IgG's humanas exibem mais de 95% de homologia na região Fc. No entanto, cada uma delas apresenta um perfil de reconhecimento único, que lhes permite a ligação de um modo altamente específico aos receptores Fc γ (Jefferis, Lund et al. 1995).

1.8. Polimorfismos dos receptores Fc γ

Quando mais de 1% de uma população é heterozigótica para uma dada alteração na sequência do DNA, o locus onde a alteração se encontra diz-se polimórfico e a alteração genética define-se como Polimorfismo (Brookes 1999; Knudsen, Loft et al. 2001). Os polimorfismos mais comuns são caracterizados pela alteração de apenas um nucleotídeo na sequência de DNA

e designam-se de SNP's (Single Nucleotide Polymorphisms) (Erichsen and Chanock 2004).

Os SNP's apresentam variações étnicas dentro de uma determinada população. A correcta compreensão da distribuição das múltiplas variantes genotípicas em populações controlo reveste-se portanto de grande importância face à interpretação futura de estudos de associação de polimorfismos com susceptibilidade para cancro e resposta a fármacos (Osborne, Chacko et al. 1994; Lehrnbecher, Foster et al. 1999).

Os progressos recentes na descodificação do genoma humano trouxeram informação providencial relativamente a centenas de SNP's potencialmente importantes em vários campos da genética. Investigadores em todo o mundo acreditam que estas variações genéticas apontam um novo caminho também no estudo do cancro, não só relativamente à sua etiologia, susceptibilidade individual, prognóstico e progressão da doença, mas também na resposta individual à terapêutica. Embora os estudos de polimorfismos não vão resolver per se o problema de saúde pública que é o cancro, podem elucidar acerca dos mecanismos envolvidos na carcinogénese e na resposta à terapêutica oncológica (Loktionov 2004).

A existência de polimorfismos genéticos nos genes que codificam as 3 subclasses de FcγR levam a que estas apresentem diferenças estruturais e bioquímicas que se vão reflectir numa heterogeneidade interindividual na eficácia da ligação às IgG's. Mais ainda, tais SNP's podem influenciar a eficácia das respostas à imunoterapia

à base de anticorpos monoclonais - que são também IgG's quiméricas ou humanizadas - podendo funcionar como factores de predictivos de resposta a este tipo de fármacos (van Sorge, van der Pol et al. 2003).

1.8.1. Tipos de polimorfismos FcγR

A classe FcγRI não é polimórfica.

A classe FcγRII pode apresentar vários polimorfismos, dos quais o mais estudado consiste numa mutação pontual no gene que os codifica - FcγRIIa - que vai promover a substituição de uma guanina por uma adenina, originando a troca de um aminoácido arginina (R) por um aminoácido histidina (H), na posição 131 da zona de ligação às IgG's (FcγRIIa - 131H/R). Pode ainda apresentar outros 2 polimorfismos, cujo significado funcional permanece ainda por determinar, na posição 27 e 232 respectivamente, que se vão traduzir na troca de um aminoácido glutamina por triptofano no FcγRIIa ou na troca de um aminoácido isoleucina por treonina no FcγRIIb (Warmerdam, van de Winkel et al. 1990; Warmerdam, Parren et al. 1992; Bachelot, Saffroy et al. 1995; van der Pol and van de Winkel 1998; de Haas 2001; van Sorge, van der Pol et al. 2003).

A classe FcγRIII pode igualmente apresentar vários polimorfismos, dos quais o mais estudado consiste numa mutação pontual no gene que os codifica - FcγRIIIa - que vai promover a substituição de uma timidina por guanina, originando a troca de um aminoácido valina (V) por um aminoácido fenilalanina (F), na posição 158 da zona de ligação às IgG's (FcγRIIIa - 158V/F). Pode ainda apresentar outros dois polimorfismos, de significado funcional desconhecido, na posição 48 e 266, que se vão traduzir na troca de um aminoácido L/H/R no FcγRIIIa ou de um aminoácido NA1/NA2/SH no FcγRIIIb (Salmon, Edberg et al. 1992; van der Pol and van de Winkel 1998; de Haas 2001; van Sorge, van der Pol et al. 2003).

1.8.2. Efeitos biológicos dos polimorfismos FcγR

A existência de polimorfismos nos receptores FcγRIIa e FcγRIIIa pode condicionar a eficiência de ligação a complexos imunes devido à ocorrência de alterações na estrutura destes

receptores próximas da zona de ligação às IgG's (van de Winkel and Capel 1993; Koene, Kleijer et al. 1997).

Adicionalmente, as diferentes isoformas (variantes polimórficas) são expressas diferencialmente pelas várias células do sistema imune, de modo que as funções celulares por elas desencadeadas são também diversas (van de Winkel and Capel 1993; McKenzie and Schreiber 1994; de Haas 2001; van Sorge, van der Pol et al. 2003; Rebbeck, Ambrosone et al. 2004).

O único receptor capaz de se ligar eficazmente à IgG2 é uma das formas polimórficas da classe FcγRIIIa: o FcγRIIIa-131H (Parren, Warmerdam et al. 1992). A capacidade de ligação eficaz à IgG2 depende portanto do genótipo individual FcγRIIIa. A consequência funcional deste polimorfismo consiste no facto observado por investigadores de que indivíduos homocigóticos FcγRIIIa-131H/H têm uma capacidade aumentada de fagocitar partículas opsonizadas por IgG2 face aos indivíduos portadores do alelo R (van Sorge, van der Pol et al. 2003).

O receptor FcγRIIIa é o único que é expresso à superfície das células NK conforme já referido. Logo, as suas variantes polimórficas devem-se relacionar directamente com a indução das funções efectoras deste tipo de células do sistema imunitário. O variante genotípica do receptor FcγRIIIa-158V tem uma boa capacidade de ligação à IgG1 e IgG3 e apresenta uma maior afinidade para a IgG4 que a sua isoforma FcγRIIIa-158F, pelo que a capacidade de ligação eficaz à IgG4 depende portanto do genótipo individual FcγRIIIa, conforme se pode observar no quadro 4 (Koene, Kleijer et al. 1997; van Sorge, van der Pol et al. 2003).

Quadro 4. Afinidade de ligação dos Receptores Fcγ e principais isoformas às IgG's (adaptado de Dijstelbloem, van de Winkel et al. 2001)

Tipo de receptor	Polimorfismos mais importantes	Afinidade para hIgG
FcγRIa	-	3>1>4>>>2
FcγRIIa	Arg 131	3>1>>>2,4
	His 131	3>1=2>>>4
FcγRIIb	-	3>1>4>>2
FcγRIIIa	Val 158	1=3>4>>2
	Fel 158	1=3>>>2,4
FcγRIIIb	-	1=3>>>2,4

1.9. Linfomas Não-Hodgkin

Os Linfomas Não-Hodgkin (LNH) correspondem a um vasto e heterogéneo grupo de neoplasias do sistema linfático.

1.9.1. Definição e Classificação dos LNH

Não há métodos efectivos para a detecção precoce de linfomas. Na prática clínica, a patologia de LNH é apenas identificada secundariamente ao desenvolvimento de linfadenopatias ou outros sintomas associados à doença. Apesar dos progressos recentes nas técnicas imagiológicas, no caso dos linfomas, a histologia é mandatária para um correcto diagnóstico (Ansell and Armitage 2005). Porém, os LNH correspondem a várias entidades clínicas distintas. Por isso, para o diagnóstico preciso e correcta classificação dos linfomas malignos, é necessário integrar-se informação histológica, imunofenotípica, genética e clínica (Strauchen 2004).

A classificação actualmente usada para as neoplasias do sistema linfático é a Classificação de REAL/WHO (Revised European-American Lymphoma/World Health

Organization), que agrupa estas doenças em neoplasias de células B e de células T, conforme se pode observar no quadro 5 (Ansell and Armitage 2005).

Quadro 5. Classificação de REAL/WHO para as neoplasias do sistema linfático (adaptado de Ansell and Armitage 2005)

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B	% DO TOTAL DE CASOS
Maduras	
Linfoma linfocítico de pequenas células B/LLC	6,7
Linfoma linfoplasmacítico	1,2
Linfoma esplénico da zona marginal	<1
Linfoma de MALT	7,6
Linfoma nodal da zona marginal	1,8
Linfoma folicular	22,1
Linfoma de células do manto	6,0
Linfoma difuso de grandes células B	30,6
Linfoma mediastínico de células B	2,4
Linfoma de Burkitt	<1
NEOPLASIAS DE CÉLULAS T	
Percursoras	
Leucemia /linfoma linfoblástico de precursores T	1,7
Maduras	
Leucemia/linfoma de células T adultas	<1
Linfoma hepatoesplénico de células T	<1
Síndrome Sézary	<1
Linfoma anaplásico de grandes células	2,4

Os linfomas de células B correspondem a aproximadamente 90% da totalidade dos LNH, sendo que as duas entidades histológicas mais comuns são o linfoma difuso de grandes células B e o linfoma folicular (Kumar V 2003; Ansell and Armitage 2005; DeVita Jr 2005).

O estadiamento de um LNH é efectuado recorrendo-se à Classificação de Ann Arbor. Este sistema baseia-se na distribuição e no número de linfadenopatias acima e abaixo do

diafragma, assim como na presença/ausência de envolvimento extraganglionar. Entra também em consideração com os sintomas B, tais como, perda de peso, hipertermia e suores noturnos (Carbone, Kaplan et al. 1971).

Quadro 6. Classificação de Ann Arbor para estadiamento de LNH (adaptado de Ansell and Armitage 2005)

Estadio I	Atingimento de 1 local ganglionar
Estadio II	Atingimento de 2 ou + locais ganglionares (do mesmo lado do diafragma)
Estadio III	Atingimento de 2 ou + locais ganglionares (acima e abaixo do diafragma)
Estadio IV	Atingimento orgânico (ex.: MO, SNC, fígado, pulmões, etc.)
	Os estadios podem ser classificados em A ou B, consoante o doente tenha ausência/presença de sintomas B, respectivamente

O tratamento dos LNH baseia-se na histologia e na extensão da doença. Os linfomas podem ainda ser classificados de um ponto de vista clínico em indolentes ou agressivos, que correspondem à classificação histológica de linfomas de baixo grau e de alto grau, respectivamente. O linfoma de células do manto, histologicamente um linfoma de baixo grau, tem no entanto um comportamento clínico agressivo, pelo que é comumente considerado como um linfoma agressivo. Os linfomas indolentes têm uma sobrevivência média que ronda os 10 anos. Nos estadios precoces podem ser tratados e “curados” com radioterapia e nos estadios mais avançados caracterizam-se por respostas à terapêutica seguidas de recidivas. Os linfomas agressivos têm uma rápida progressão da doença, mas cerca de 30 a 70% podem ser curados com poliquimioterapia (Richard Lee 1999; Ansell and Armitage 2005).

