

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

NIKOLE NOGUEIRA MARCON

IMUNOTERAPIA NO CÂNCER: TIPOS E APLICAÇÕES.

BAURU

2019

NIKOLE NOGUEIRA MARCON

IMUNOTERAPIA NO CÂNCER: TIPOS E APLICAÇÕES.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração, do curso de Biomedicina, sob orientação da professora Doutora Ana Paula Fávoro Trombone Garlet

BAURU

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com  
ISBD

|       |   |
|-------|---|
| M321i | <p>Marcon, Nikole Nogueira</p> <p>Imunoterapia no câncer: Tipos e aplicações / Nikole Nogueira Marcon. -- 2019.<br/>42f. : il.</p> <p>Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Paula Fávaro Trombona Garlet</p> <p>Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) -<br/>Universidade do Sagrado Coração - Bauru - SP</p> <p>1. Imunoterapia. 2. Câncer. 3. Sistema Imunológico. I. Garlet, Ana Paula Fávaro Trombone. II. Título.</p> |
|-------|---|

2019

NIKOLE NOGUEIRA MARCON

IMUNOTERAPIA NO CANCER: TIPOS E APLICAÇÕES

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos  
para obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Universidade do Sagrado  
Coração.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Banca examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Ana Paula Fávaro Trombone Garlet

Universidade do Sagrado Coração

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Andrea Mendes Figueiredo

Universidade do Sagrado Coração

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente gostaria de agradecer principalmente meus pais, que me apoiaram em todos os momentos da graduação e incentivaram meus estudos em todo o momento, passaram positividade e sempre me deram força para continuar e não desistir. Também gostaria de agradecer a todos os meus amigos que pude fazer na graduação, sempre presentes nos melhores momentos, além das amizades da universidade, aos amigos mais antigos que também tiveram importante participação nesse período mesmo estando distantes. Aos profissionais da Universidade, que puderam proporcionar aulas incríveis e tão importantes para minha formação tanto profissional quanto como pessoa, professores incríveis que marcaram muito essa fase da minha vida.

## **RESUMO**

O câncer é uma doença que gera um crescimento descontrolado de células que perderam o recurso da apoptose e podem surgir em qualquer tecido do corpo. É uma doença sem cura definida, e seu tratamento convencional eficaz vai depender de um diagnóstico precoce. Novas abordagens terapêuticas estão sendo colocadas em pesquisa para tratamento das neoplasias, dentro delas se destacam as terapias que utilizam ferramentas do nosso sistema imunológico para erradicar o câncer. Neste trabalho estão destacadas as principais terapias já existentes para o câncer que utilizam ferramentas do sistema imunológico para combate tumoral. Essas técnicas, denominadas imunoterapias, são alternativas muito interessantes para o combate dessa doença tão agressiva e misteriosa como é o câncer. Destacam-se também os principais mecanismos do sistema imunológico e sua relação com o tumor, os biomarcadores expressos, e os tipos de imunoterápicos existentes para cada tipo de neoplasia, suas dificuldades e sua eficiência quando colocada em prática. Essas técnicas visam o combate ao tumor sem prejudicar os tecidos saudáveis do paciente, numa tentativa de diminuir os efeitos colaterais das terapias usuais (quimioterápicos).

Palavras chave: Câncer. Sistema imunológico. Imunoterapias.

## **ABSTRACT**

Cancer is a disease that causes uncontrolled growth of cells that have lost the appeal of apoptosis and can arise in any body tissue. It is a disease with no definite cure, and its effective conventional treatment will depend on early diagnosis. New therapeutic approaches are being put into research for cancer treatment, including therapies that use tools of our immune system to eradicate cancer. In this work we highlight the main existing cancer therapies that use tools of the immune system to fight tumor. These techniques, called immunotherapies, are very interesting alternatives to combat this aggressive and mysterious disease such as cancer. Also noteworthy are the main mechanisms of the immune system and their relationship with the tumor, the expressed biomarkers, and the types of immunotherapeutic agents available for each type of neoplasia, their difficulties and their efficiency when put into practice. These techniques aim to fight the tumor without harming the patient's healthy tissues, in an attempt to reduce the side effects of usual therapies (chemotherapy).

Key words: cancer. Immune system. Immunotherapy.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1: Mecanismos efetores da imunossupressão tumoral contra células dendríticas e células T específicas..... | 19 |
| Figura 2: Tolerância tumoral evidenciada pela ausência de PAMP .....   | 20 |
| Figura 3: Proteína HER2 em célula normal e em célula.....  | 21 |
| Figura 4: Evolução das imunoterapias ao longo do tempo. ....   | 24 |
| Figura 5: Indução de morte tumoral através da infusão de células dendríticas.....                                | 25 |
| Figura 6: Resposta imune iniciada após indução quimioterápica.....   | 25 |
| Figura 7: Esquema de tratamento com infusão de células dendríticas. ....   | 26 |
| Figura 8: Comparação de célula T CAR com célula .....  | 31 |
| Figura 9: Exemplo de infusão de células T-CAR em .....   | 31 |
| Figura 10: Ação inibitória de check points imunes para.....  | 39 |



## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1:</b> Exemplos de marcadores tumorais, seus respectivos canceres que estão associados e suas aplicações..... | 22 |
| <b>Tabela 2:</b> Relação de antígenos alvo e anticorpos monoclonais que já são aprovados para uso terapeutico.....      | 32 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|        |  |
|--------|--|
| AFP    | Alfafetoproteína   |
| APC    | Célula apresentadora de antígeno                           |
| BCG    | Bacilo Calmette Guerin                                     |
| BTA    | Antígeno tumoral da bexiga                                 |
| CAR    | Chimeric Atigen Receptor T cells                           |
| CEA    | Antígeno carcinoembrionário                                |
| CH     | Câncer hepático  |
| DANT   | Doenças de agravo não transmissíveis.                      |
| DC     | Célula dendrítica  |
| DNA    | Ácido desoxirribonucleico                                  |
| FAP    | Fibronectinatta-chemnt protein                             |
| FDA    | Food and Drug administration                               |
| GM-CSF | Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos |
| GPC-3  | Glipican-3   |
| HER-2  | Receptor 2 de crescimento epidérmico humano                |
| INCA   | Instituto nacional de Câncer                               |
| LDH    | Desidrogenase láctica                                      |
| LLA    | Leucemia linfoide aguda                                    |
| MCA    | Antígeno mucóide associado ao carcinoma                    |
| MHC    | Molécula de histocompatibilidade                           |
| MUC1   | Mucina 1   |

|              |  |
|--------------|--|
| NK           | Natural killer                                     |
| NSE          | Enolase Neurônio Especifica                        |
| PA202        | Proteína de fusão de fosfatase ácida prostática    |
| PAMP         | Padrão molecular associado ao patógeno             |
| PAP          | Fosfatase de ácido prostático                      |
| PSA          | Antígeno específico da próstata                    |
| RTU          | Ressecção transurethral                            |
| TAAAs        | Antígenos associados ao tumor                      |
| TCA          | Terapia celular adotiva                            |
| TCR          | Receptor de célula T                               |
| TGF- $\beta$ | Fator de transformação do crescimento              |
| TNF          | Fator de necrose tumoral                           |
| VEGF         | Fator de crescimento da célula endotelial vascular |
| WT1          | Gene tumoral de Wilms 1                            |
| $\beta$ -HCG | Gonadotrofina coriônica humana                     |

## SUMÁRIO

|    |   |    |
|----|---|----|
| 1. | INTRODUÇÃO:.....  | 13 |
| 2. | OBJETIVOS DO TRABALHO: .....                                | 15 |
|    | 2.1 OBJETIVO GERAL.....                                     | 15 |
|    | 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....                              | 15 |
| 3. | METODOLOGIA:.....   | 16 |
| 4. | DESENVOLVIMENTO .....                                       | 17 |
|    | 4.1 CÂNCER .....  | 17 |
|    | 4.2 SISTEMA IMUNOLÓGICO .....                               | 18 |
|    | 4.3 MARCADORES TUMORAIS .....                               | 21 |
|    | 4.4 IMUNOTERAPIAS.....                                      | 24 |
|    | 4.4.1 Células dendríticas (DCs).....                        | 24 |
|    | 4.4.2 Células Natural Killer.....                           | 28 |
|    | 4.4.3 Células-T .....                                       | 29 |
|    | 4.4.4 Anticorpos monoclonais .....                          | 32 |
|    | 4.4.5 BCG.....  | 33 |
|    | 4.4.6. Vacinas peptídicas.....                              | 35 |
|    | 4.4.7 Terapias com Interleucinas .....                      | 36 |
|    | 4.4.8 Fatores estimuladores de colônia .....                | 36 |
|    | 4.4.9. Imunoconjugados terapêuticos.....                    | 36 |
|    | 4.4.10. Inibidores de <i>check points</i> imunológicos..... | 38 |
| 5. | CONCLUSOES FINAIS.....                                      | 40 |
|    | REFERÊNCIAS .....   | 41 |

## 1. INTRODUÇÃO:

Com as melhorias nas condições sanitárias e a disponibilidade de medicamentos específicos para o tratamento de doenças infecciosas, as doenças e agravos não transmissíveis (DANT) se tornaram as principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Assim, as doenças cardiovasculares e câncer representam 48% e 21% de DANT respectivamente. O INCA (2017) estimou que no biênio 2018-2019, haverá 600 mil casos novos de câncer, para cada ano, sendo o câncer de pele, tipo não melanoma o mais frequente, seguido pelo de próstata, pulmão, mama feminina e cólon e reto entre os mais incidentes, sem esquecer-se da elevada frequência de cânceres do colo do útero, estômago e esôfago. (INCA, MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2018)

Em geral o câncer é caracterizado pelo aparecimento de uma mutação genética, ou seja, danos ao DNA direta ou indiretamente. Esses danos irão comprometer a integridade e multiplicação das células afetadas. Sua causa pode ser congênita ou adquirida. É uma doença sem cura, e suas perspectivas para um tratamento eficaz dependem de um diagnóstico precoce para que não haja comprometimento de muitos tecidos. Os tratamentos geralmente incluem fármacos muito invasivos e agressivos tanto as células cancerígenas quanto as células saudáveis, por isso o enfrentamento dessa doença é geralmente delicado (ROITT et al, 2013).

Novas alternativas de medicamentos têm garantido taxas de cura e sobrevida animadoras quando o diagnóstico da doença é precoce, mas ainda há muito que melhorar. Assim, tratamentos baseados na imunoterapia tem sido uma grande esperança e avanço na área terapêutica, de modo especial para alguns tipos de tumores. A imunoterapia já é uma realidade de tratamento alternativo e complementar em casos de cancro pulmonar, câncer de bexiga, tumores linfoides, entre outros. (RODRIGUES, 2018; SANTOS et al, 2014; MARTHO; DEGASPERI; TARSITANI, 2017).

As diversas modalidades de técnicas de imunoterapia atuam favorecendo o próprio sistema imunológico do paciente a combater as células tumorais, e diminuir os graves efeitos adversos de quimioterápicos convencionais. São alternativas de tratamento, promissoras, complexas e ainda há muito que se conhecer, mas o conhecimento gera mais conhecimento e pode beneficiar a todos. Em cada caso, uma alternativa imunoterápica vai agir de maneira estimulatória e/ou potencializadora do sistema imune do paciente, para que este combata o agente agressor. É importante

ressaltar que para que a imunoterapia seja eficaz é necessário que a carga tumoral seja previamente reduzida através de resecção cirúrgica, radioterapia ou quimioterapia, já que é uma alternativa de tratamento complementar para o câncer. É animador ter o conhecimento de terapias alternativas no tratamento de uma patologia tão desafiadora, em questão ao tratamento, como é o câncer (ROITT et al, 2013).

Recursos imunoterápicos já estão sendo utilizados como terapia complementar para alguns tipos de câncer, tendo respostas promissoras e melhorias na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. Como nos casos do câncer de bexiga, pulmão, rins, bexiga, melanoma, cancro hepático, cancro do pâncreas, cancro da próstata, câncer de cólon, cancro do ovário, cancro do estômago e leucemia linfóide aguda (LLA).

## **2. OBJETIVOS DO TRABALHO:**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Este trabalho tem por objetivo revisar os principais aspectos sobre o tema imunoterapia, visando apontar os diferentes tipos de tratamentos de tumores disponíveis atualmente.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever as características e aplicações de imunoterápicos baseados em anticorpos monoclonais, sistema de vacinas, Inibidores dos *check-points* imunes, entre outros mecanismos.
- Definir as vantagens e desvantagens do uso de tratamentos imunoterápicos.

### **3. METODOLOGIA:**

O presente estudo corresponde a uma revisão sistemática de literatura, a qual foi realizada por meio da consulta aos indexadores de pesquisa nas bases de dados eletrônicas (Google acadêmico, PUBMED, MEDLINE, LILACS e SCIELO). O levantamento bibliográfico foi realizado com as seguintes palavras chave: Imunoterapia, imunologia, câncer, tratamentos. Definiram-se como critérios de inclusão: artigos em inglês, português ou espanhol, relevantes na compreensão do tema, publicados nos últimos 12 anos.



## 4. DESENVOLVIMENTO

### 4.1 CÂNCER

O câncer advém de alterações genéticas de uma célula saudável, que atingem o equilíbrio entre proliferação e morte programada da célula (apoptose). Tanto no caso de desenvolvimento embrionário quanto na homeostase e manutenção de tecidos é necessário que haja esse equilíbrio. Quando uma célula perde esse equilíbrio, começa a se proliferar descontroladamente e perde seu mecanismo de apoptose, gerando a formação de uma neoplasia, que vai acarretar na lesão do órgão onde ela se encontra, competição por nutrientes entre as células malignas e as células saudáveis, metástase e outros diversos fatores comprometedores para o organismo (DA COSTA PEREIRA, Viviane; DE OLIVEIRA, Patrícia, 2019).

O tipo do câncer vai depender do seu local de origem, velocidade de propagação de células neoplásicas e potencial de invasão de outros tecidos ou a corrente sanguínea (metástase). Em neoplasias malignas ocorre uma proliferação acelerada de células modificadas e que geralmente tem a capacidade de metástase. Em neoplasias benignas a proliferação é lenta e de certa maneira controlada, não acometendo outros tecidos (INCA, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

O câncer está comumente associado a mutações ativadoras dos genes que promovem a proliferação celular e aumentam a atividade, a estabilidade ou a expressão dos produtos proteicos desses genes agora alterados. Esses genes que em estado hiperativo desencadeiam o câncer são denominados oncogenes. A expressão desregulada dos genes que são responsáveis pela morte celular programada (apoptose) também é uma característica favorável ao aparecimento de neoplasias. Os fatores para o surgimento das neoplasias podem ser diversos, como radiações, pré-disposição genética, radicais livres, e infecções virais (ROITT et al, 2013).

Os cânceres podem surgir em praticamente todos os tecidos do corpo, mas tem preferência por surgir nos epitélios. Estes são denominados carcinomas, e são responsáveis por mais de 80% de todas as mortes por câncer nos países ocidentais. Um fato provavelmente relacionado com a característica dos epitélios que favorecem o agravo da doença, primeiramente os epitélios tem chances mais altas de exposição aos antígenos do câncer (carcinógenos) porque suas células revestem as superfícies do corpo que entram em contato direto com o ambiente (exemplo: pele, pulmões, boca, esôfago, estômago, intestino, vias urinárias e colo do útero). Outra característica que

deixa esse tecido vulnerável para o câncer é o seu alto índice de substituição das células epiteliais devido a lesões ou inflamações, sendo assim essas células estão em constante divisão. Os cânceres originam-se comumente em tecidos com elevado índice de mitose, pois estas células em constante divisão estão constantemente replicando seu genoma, atividade em que pode ocorrer uma mutação genica provocada por erros cometidos pela DNA-polimerase (ROITT et al, 2013).

Os outros tipos de tumores malignos podem se originar dos tecidos não epiteliais existentes no corpo. Tumores de tecidos conjuntivos (sarcomas) representam 1% dos tumores presentes em casos oncológicos. O segundo grupo de tumores de origem não epitelial são os inseridos em tecido formador de células sanguíneas, incluindo as células do sistema imunológico. Esses tumores são responsáveis pelas leucemias e os linfomas, que constituem 17% dos óbitos por câncer (ROITT et al, 2013).

O último grupo de tumores não epiteliais são advindos de tecido nervoso central e periférico e são conhecidos como tumores neuroectodérmicos. Estes são responsáveis por cerca de 2,5% das mortes por câncer, segundo ROITT et al, 2013.

## **4.2 SISTEMA IMUNOLÓGICO**

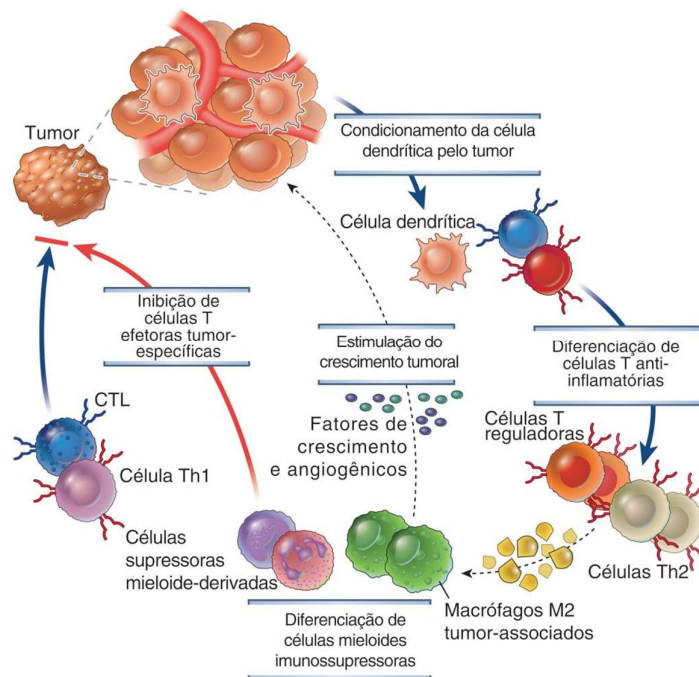
O sistema imunológico é responsável por combater tanto às agressões externas, denominadas antigênicas (antígenos não reconhecidos pelo organismo), que podem ser devido a microrganismos ou macromoléculas, quanto às agressões internas, causadas por células modificadas (infecções virais) ou tumorais (neoplásicas). Essa resposta à determinada agressão pode se dividir em dois mecanismos: a imunidade inata e adaptativa. Sendo a imunidade inata a primeira via de atuação contra a célula ou antígeno agressor, a qual é mediada por neutrófilos, macrófagos, *natural killer* (NK) e células dendríticas (DCs), que por diferentes mecanismos irão eliminar os patógenos. Estão envolvidos também outros componentes como, mediadores inflamatórios, citocinas, quimiocinas e ativação de proteínas do sistema complemento. Já a imunidade adaptativa é mais complexa, e necessita de mais tempo para sua efetividade. Consiste no reconhecimento do antígeno e formação de anticorpos específicos pelos linfócitos B, liberados na corrente sanguínea para opsonização e posteriormente destruição destes antígenos, tem ação humoral, ou seja, os anticorpos se ligam a possíveis antígenos circulantes na corrente sanguínea do indivíduo, e celular através da destruição dos

antígenos ou células infectadas pelos antígenos por meio das células-T (AROSA *et al.*, 2012; ABBAS *et al.*, 2015).

O desencadeamento tumoral tem características específicas ao ponto de vista imunológico, muitos tumores podem escapar das atenções do sistema imune. Geralmente os cânceres não expressam PAMP (padrão molecular associado ao patógeno) em seu componente extracelular, pois se apresentam como células do nosso organismo, as alterações se encontram no DNA celular, sendo mutações internas. Por serem modificações de células próprias, geralmente não possuem um componente infeccioso, assim não atraem atenção do sistema imune.

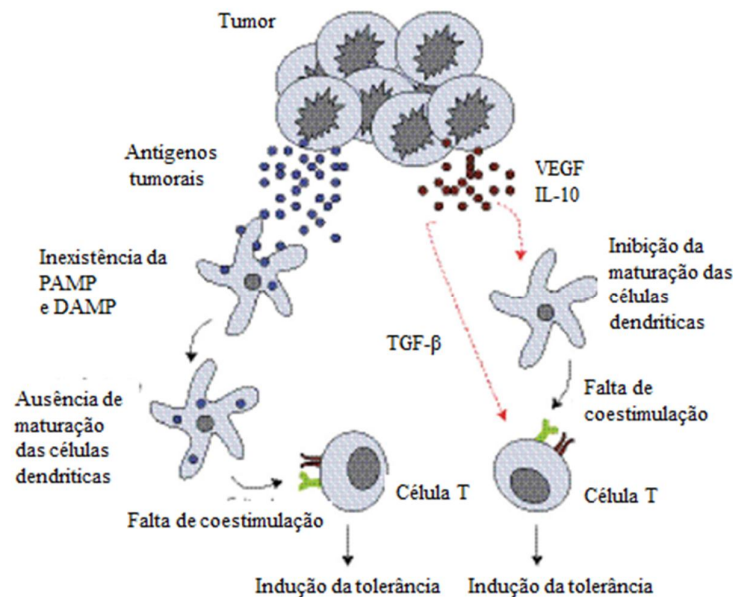
Além disso, o problema da inexistência de partículas estranhas, a resposta imunológica adaptativa geralmente não entra nos tecidos sem que haja um recrutamento prévio pelo sistema imune inato em consequência a respostas inflamatórias desencadeadas pelo PAMP. Desta maneira mesmo o tumor expressando uma ou mais moléculas que normalmente não estão expressas no organismo (em consequência à mutação genica que vai sintetizar novas proteínas) a resposta imune adaptativa geralmente não é desencadeada, a menos que esta molécula seja de alguma forma apresentada a esse sistema. Por essa razão, um neoantígeno produzido pelo tumor é geralmente ignorado pelo sistema imune, resultando em tolerância a este antígeno.

Figura 1: Mecanismos efetores da imunossupressão tumoral contra células dendríticas e células T específicas.



Fonte: ABBAS, Abul K et al, **Imunologia celular e molecular**. 9ª edição 2019.

Figura 2: Tolerância tumoral evidenciada pela ausência de PAMP



Fonte: ROITT *et al*, **Fundamentos da imunologia**, 2013

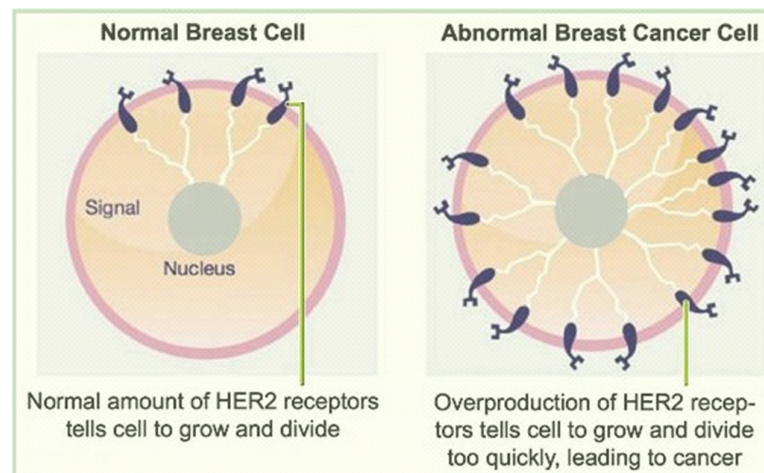
Nesse último caso a tolerância é causada pela omissão, mas também existem indícios de que os tumores frequentemente levam as células dendríticas presentes nos tecidos tolerar ativamente os antígenos estranhos do ambiente devido a secreção de IL-10 e VEGF (fator de crescimento da célula endotelial vascular), além dos fatores como TGF- $\beta$  (Fator de transformação do crescimento) que suprimem a ativação, a proliferação e a diferenciação das células T (conforme demonstrado na Figura 2). Dessa forma, grande parte do insucesso do sistema imune adaptativo em combater os tumores pode ser explicada pela apatia ou tolerância das células T (ROITT *et al*, 2013).

Porém isso não quer dizer que os tumores sejam totalmente invisíveis ao sistema imune. Eles são profundamente infiltrados por macrófagos e neutrófilos, células que são recrutadas pelo próprio tumor, pela liberação de citocinas e quimiocinas inflamatórias (IL-1, IL-6 e IL-8). As células agora recrutadas pelo tumor irão produzir outras citocinas e mediadores inflamatórios que irão atuar em pró ao tumor, estimulando sua proliferação e também a formação de novos vasos (angiogênese), suprindo assim, o crescimento desse tumor. Além disso, também há evidência de que os macrófagos, principalmente, podem estimular a malignização e as metástases. Há indícios de que os tumores manipulam os macrófagos a produzir substâncias a seu favor, fornecendo-lhes

citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TGF $\beta$  para sustentar em vez de combater a neoplasia.

Apesar do fato dos tumores não possuírem PAMP, é possível fazer a detecção de antígenos tumorais (geralmente antígenos de membrana) em alguns casos. A detecção destes antígenos é uma ferramenta para estratégias de combate contra esse tumor (com imunoterapias) e também para a detecção desse tumor infiltrado (antígenos que servirão como biomarcadores). São proteínas membranosas que estão presentes em células saudáveis, mas a mutação gênica causada pela neoplasia faz com que a expressão desses antígenos seja aumentada significativamente. Um exemplo clássico é o receptor 2 de crescimento epidérmico humano (HER2) que está expresso em quantidades aumentadas em 15 a 20% dos cânceres de mama e geralmente expressos quando os esses tumores são mais agressivos (ROITT *et al*, 2013).

Figura 3: Proteína HER2 em célula normal e em célula cangerígena exemplificadas num câncer de mama.



Fonte: Possible Link Between Childbirth And Risk of Certain Types of Breast Cancer? Disponível em: <<https://tefalhead.wordpress.com/2011/02/24/possible-link-between-childbirth-and-risk-of-certain-types-of-breast-cancer/>>

### 4.3 MARCADORES TUMORAIS

Marcadores tumorais ou também denominados de marcadores biológicos ou biomarcadores são as macromoléculas que quando presentes em tecidos, corrente sanguínea ou outro líquido biológico, indicam a presença do crescimento ou desenvolvimento de uma neoplasia. Podem ser produto direto do tumor presente, ou gerado em resposta ao crescimento desse tumor. A maioria dos marcadores são

moléculas proteicas, cujas proteínas podem ser advindas de antígenos da parede celular, hormônios, enzimas, e proteínas citoplasmáticas (DE ALMEIDA, 2007).

Essas moléculas tem papel importante para o diagnóstico precoce de neoplasias malignas. Geralmente utilizadas para a busca da doença em pessoas com histórico de câncer na família. Nesse diagnóstico é feita a pesquisa dos marcadores no sangue ou outros fluidos, onde será feita a detecção e quantificação das moléculas para avaliação da presença e grau de agressividade do tumor. Além do diagnóstico essas moléculas podem dar informações importantes sobre o manejo clínico dos pacientes, estadiamento da doença, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas, detecção de metástases, prognósticos e no auxílio do desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas (imunoterapias) (HERMIDA LAZCANO, Ignacio et al, 2016).

Para que o marcador seja ideal, precisa estar relacionado diretamente com o tumor, podendo assim auxiliar na caracterização do tipo de tumor, estadiamento, localização e prognóstico. O ideal seria o aparecimento desses marcadores apenas quando houvesse um aparecimento de neoplasia maligna presente, e não se elevasse em indivíduos saudáveis ou com quadros infecciosos. Porém nenhum marcador até agora conseguiu ter esse conjunto de características reunidas (ARAÚJO, Jéssica, 2014).

O valor de qualquer marcador biológico irá depender de sua sensibilidade, especificidade e importância de aplicação clínica (ARAÚJO, Jéssica;2014).

Os principais marcadores tumorais são: AFP (alfafetoproteína); MCA (antígeno mucóide associado ao carcinoma); Cromogranina A; BTA (antígeno tumoral da bexiga); Telomerase; NMP22 (proteína da matriz nuclear); Cyfra 21.1; PAP (fosfatase de ácido prostático); CA 72.4;  $\beta$ -HCG (gonadotrofina coriônica humana); CA 125; CA 15.3; CA 19.9; CA 27.29; CA 50; Calcitonina; Catepsina D; CEA (antígeno carcinoembrionário); C-erbB-2 (oncogene); LDH (desidrogenase láctica); K-ras; NSE (Enolase Neurônio Específica); PSA (antígeno específico da próstata); p53 e  $\beta$ 2-Microglobulina (DE ALMEIDA; 2007).

Cada marcador está relacionado com algum tipo de neoplasia, ou neoplasias. Para mais fácil visualização na tabela a seguir estão os principais marcadores tumorais e seus respectivos cânceres relacionados.

Tabela 1: Exemplos de marcadores tumorais, seus respectivos cânceres que estão associados e suas aplicações.

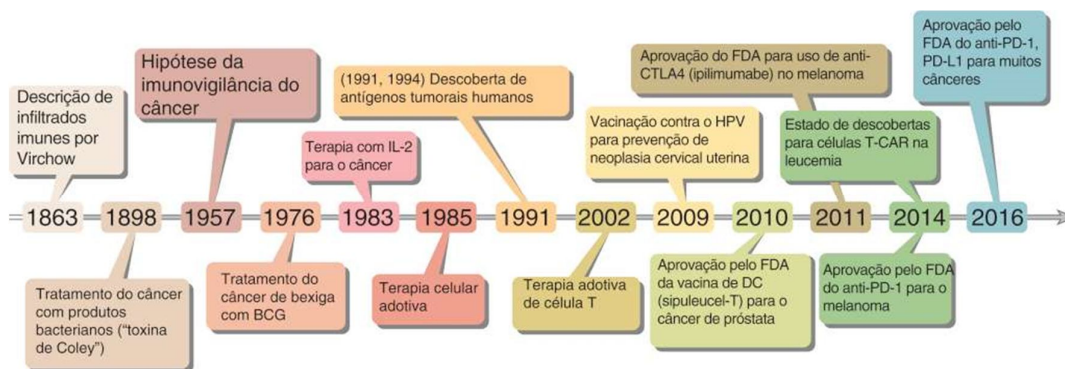
| Marcadores               | Câncer relacionado   | Outros fatores  | Aplicações  |
|--------------------------|--|---|---|
| <b>AFP</b>               | Câncer no estômago, fígado e em células germinativas.  | Cirrose e hepatite.   | Monitoramento.  |
| <b>MCA</b>               | Câncer de mama.  | Doenças benignas de mama, tumores: ovário, colo uterino, endométrio e próstata.   | Monitoramento.  |
| <b>Cromogranina A</b>    | Carcinoma medular da tireoide, adenoma hipofisário, carcinoma de células do pâncreas e na neoplasia endócrina múltipla | -   | Monitoramento.  |
| <b>BTA</b>               | Câncer de bexiga.  | litíase urinária, processos irritativos da bexiga e sonda vesical de demora.  | -   |
| <b>Telomerase</b>        | Câncer de bexiga .   |   | Diagnóstico.  |
| <b>NMP22</b>             | -  | -   | Recidivas   |
| <b>Cyfra 21</b>          | Carcinoma pulmonar, câncer de bexiga, de cérvix e de cabeça e pescoço.   | Patologias benignas pulmonares, gastrintestinais, ginecológicas, urológicas e de mama.  | Recorrência.  |
| <b>CA 72.4</b>           | Câncer de cólon, estômago, pâncreas, trato biliar e ovário.  | -   | Controle de remissão e recidiva de carcinomas de trato gastrintestinal. |
| <b>β-HCG</b>             | Tumores de células germinativas  | Gravidez  | -   |
| <b>CA125</b>             | Câncer de ovário.  | Cirrose, cistos de ovário, endometriose, hepatite e pancreatite.  | Monitoramento.  |
| <b>CA19.9</b>            | Câncer de pâncreas, trato biliar e colorretal.   | Patologias benignas de pulmão e fibrose cística.  | Monitoramento   |
| <b>CA 15.3</b>           | Câncer de mama   | Patologias hepáticas benignas   | Monitoramento   |
| <b>CA 27.29</b>          | Câncer de mama   | -   | Recorrência.  |
| <b>Calcitonina</b>       | Carcinoma medular da tireoide.   | Pacientes com elevada reposição óssea, metástase óssea, anemia perniciososa, insuficiência renal crônica, cirrose alcoólica, hiperparatireoidismo, doença de Paget do osso e síndrome de Zollinger-Ellison. | Diagnóstico.  |
| <b>Catepsina D</b>       | Câncer de mama.  | -   | Início de metástases.   |
| <b>CEA</b>               | Adenocarcinoma de cólon e reto.  | Cirrose, doença de Crohn, doenças hepáticas, doenças intestinais, doença fibrocística da mama, bronquite, tabagismo e insuficiência renal.  | Prognóstico e avaliação de tratamento.                                  |
| <b>LDH</b>               | Linfoma não-Hodgkin recente e na neoplasia de próstata.  | Patologias músculoesqueléticas, infarto do miocárdio, leucemias e embolia pulmonar.   |   |
| <b>K-ras</b>             | Tumores malignos e agressivos.   | -   | Prognóstico.  |
| <b>NSE</b>               | Câncer de pulmão.  | Tumores renais, enfisemas e pneumonias.   | Monitoramento e prognóstico   |
| <b>PSA</b>               | Câncer de próstata.  | Hiperplasias benignas da próstata.  |   |
| <b>Proteína p53</b>      | Câncer colorretal.   |   | Início e progresso tumoral  |
| <b>β2-Microglobulina</b> | Linfomas não-Hodgkin.  | -   | Prognóstico   |
| <b>Tireoglobulina</b>    | Câncer de tireoide.  | Bócio multinodular, adenomas.   | -   |
| <b>C-ERBB-2</b>          | Câncer de mama.  | Carcinomas de pulmão  | Prognóstico   |
| <b>PCNA</b>              | Câncer de mama.  | Câncer de bexiga e melanomas.   | Estadiamento de prognóstico.  |
| <b>Proteína RB</b>       | Câncer de retinoblastoma.  | Câncer de pulmão.   | -   |
| <b>MUC-1</b>             | Câncer de mama, pulmão, cólon, pâncreas, estômago, próstata e ovário.  | -   | Prognóstico   |
| <b>CEA</b>               | Adenocarcinomas do cólon, reto, mama e pulmão  | -   | Monitoramento   |

Fonte: elaborada pela autora. Dados: DE OLIVEIRA, Gyzelly Gondim, 2011; DE ALMEIDA, José Ricardo Chamhum et al; 2007.

#### 4.4 IMUNOTERAPIAS

As imunoterapias vêm sendo um importante tema de pesquisas relacionadas no auxílio de tratamentos para vários tipos de tumores. Vêm ganhando espaço quando combinadas com outras terapias como radio e quimioterápicos. Para cada alvo ou tipo de câncer é escolhida uma ferramenta imunológica que melhor se adeque para tratamento, extensão do tumor e o tecido no qual está inserido.

Figura 4: Evolução das imunoterapias ao longo do tempo.



Fonte: ABBAS, Abul K et al, **Imunologia celular e molecular**. 9ª edição 2019.

Nos tópicos a seguir estão apresentados alguns tipos de imunoterapia e suas atuações em diferentes neoplasias.

##### 4.4.1 Células dendríticas (DCs)

Na imunoterapia tumoral com vacinas de DCs, estas são utilizadas como APCs estimulando as células TCD4 + e CD8+ específicas para os antígenos tumorais. Para o tratamento de doenças cancerígenas, as vacinas de DCs demonstraram ser bastante promissoras em vários ensaios clínicos evidenciando baixa toxicidade e direcionando uma resposta imunológica efetiva e específica contra moléculas alvo (LIMA DA SILVA, 2013; OLIVEIRA, T. G.; BORGES, O.; CRUZ, M., 2013).

A atividade imunogênica pode ser limitada e os benefícios da transferência de antígenos para as DCs endógenas podem ser anulados pela atividade imunossupressora da maioria dos tumores. Sendo assim atualmente foram desenvolvidos estratégias com uso de recursos que bloqueiam a atividade imunossupressora tumoral para determinadas

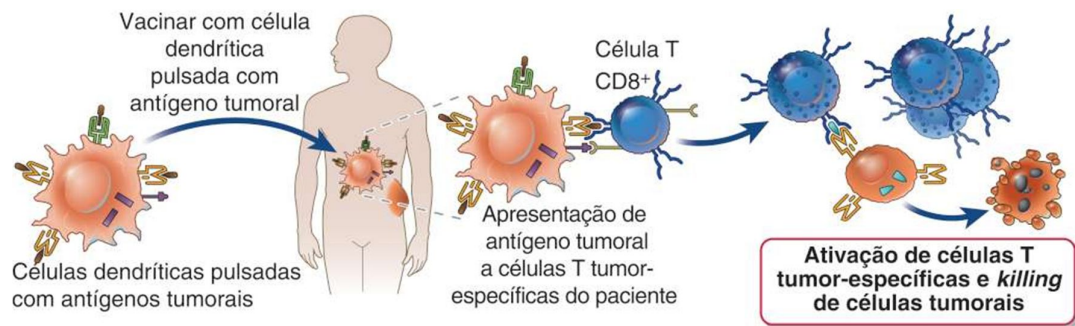


moléculas a fim de formular uma vacina anti-tumoral ideal (OLIVEIRA, T. G.; BORGES, O.; CRUZ, M. , 2013).

Para melhoria da sua aplicabilidade, estas vacinas têm de ser combinadas com outras terapias que combatam o microambiente imunossupressor gerado pelo tumor. Tais regimes de combinação podem envolver diversos fármacos que atuam em diferentes alvos terapêuticos. Têm sido discutido o potencial uso de associações terapêuticas que incorporem imunomoduladores com quimio e radioterapia pressupondo sinergia com as vacinas anti-tumorais.

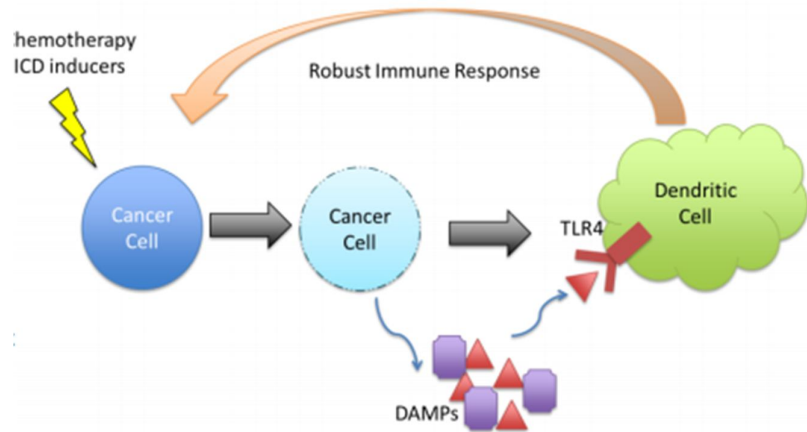
Quando uma célula cancerígena morre, por necrose, por exemplo, (morte inicialmente induzida por radio ou quimioterapia) ela pode liberar moléculas expressas como um tipo de PAMP que inicialmente se continham dentro da célula cancerígena (em seu meio), e isso vai induzir que as células dendríticas ajam como mediadoras inflamatórias que vão reconhecer essa molécula pelos seus toll-like receptors (TLRs) e iniciar uma ampla resposta imune. Essa descoberta abre possibilidade de pontes entre quimio e imunoterapias contra o câncer (BEDARD, Melissa *et all*, 2017).

Figura 5: Indução de morte tumoral através da infusão de células dendríticas pulsadas com antígeno tumoral.



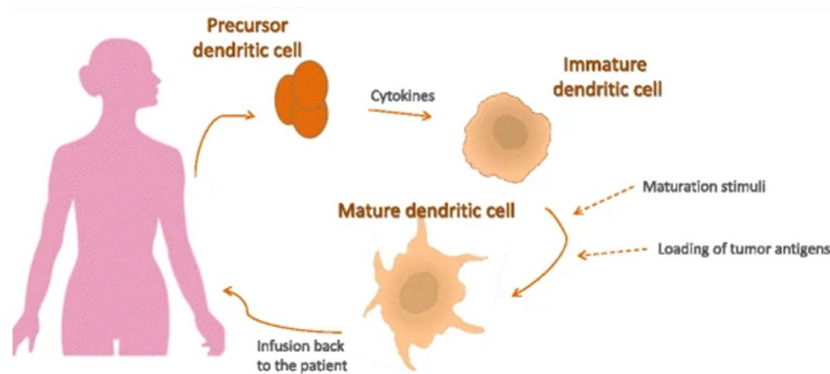
Fonte: ABBAS, Abul K et al, **Imunologia celular e molecular**, 9ª edição 2019.

Figura 6: Resposta imune iniciada após indução quimioterápica.



Fonte: BEDARD, Melissa; SALIO, Mariolina; CERUNDOLO, Vincenzo. **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 1829, 2017.

Figura 7: Esquema de tratamento com infusão de células dendríticas.



Fonte: FARKONA, Sofia et al; 2016

Alguns exemplos de aplicações dessa terapia incluem:

Câncer hepático: segundo a literatura, especificamente, em um estudo clínico envolvendo 31 doentes com CH, os mesmos receberam vacinas de DCs carregadas com antígenos de lisados autólogos tumorais. Foram registadas 14 respostas parciais e 17 conseguiram estabilizar o tumor. Neste estudo os doentes obtiveram ainda uma taxa de sobrevivência melhorada em 1 ano de vida (OLIVEIRA, T. G.; BORGES, O.; CRUZ, M., 2013).

Câncer de próstata: Segundo a literatura, um ensaio clínico de fase 3 testou a administração da vacina *sipuleucel-T* em 512 doentes com cancro da próstata avançado, demonstrou prolongar a taxa média de sobrevivência nestes doentes (25,8 meses no grupo sipuleucel-T vs 21,7 meses no grupo placebo), diminuindo em 22% o risco de

morte devido ao tumor. Esta técnica recorre a células autólogas mononucleares do sangue periférico, que após incubação *in vitro* com PA2024 (proteína de fusão de fosfatase ácida prostática e GM-CSF), ativa APCs, como as DCs. Esta vacina foi aprovada nos Estados Unidos da América em Abril de 2010, pela Food and Drug Administration, para o tratamento do cancro da próstata assintomático, minimamente sintomático ou metastático (OLIVEIRA, T. G.; BORGES, O.; CRUZ, M., 2013).

Cancro de pâncreas: Cinco doentes com cancro pancreático avançado foram incluídos num estudo clínico que envolveu a combinação de gemcitabina (citotóxico padrão utilizado em quimioterapia no cancro pancreático) com vacinas de DCs. Foram ainda utilizados anticorpos monoclonais anti-CD3 para estimular células NK. Como resultado, 1 doente apresentou remissão parcial do tumor e 2 obtiveram uma estabilização tumoral de duração superior a 6 meses (OLIVEIRA, T. G.; BORGES, O.; CRUZ, M., 2013).

Os antígenos MUC1 e WT1 (gene tumoral de Wilms 1) encontram-se altamente expressos no cancro pancreático, constituindo excelentes TAAs (antígenos associados ao tumor) para o direcionamento imunoterapêutico. Segundo a literatura, foi desenvolvido um estudo clínico com 49 doentes com cancro pancreático, dos quais 38 receberam vacinação de DCs carregadas com o péptido WT1. Alguns destes doentes receberam ainda outros péptidos como a MUC1, CEA (antigénio carcino-embrionário) e CA125 (antigénio tumoral 125). Antes desta terapêutica combinada, 46 dos 49 doentes tinham sido tratados com quimioterapia ou radioterapia, mas sem efeito significativo. Apesar das diferenças entre os grupos, surpreendentemente, 2 doentes registaram remissão completa do tumor, 5 remissão parcial e 10 estabilizaram o tumor, cujo tempo médio de sobrevivência aumentou 360 dias segundo OLIVEIRA, T. G. *et al* 2013.

Cancro de ovário: Segundo a Acta Farmacêutica Portuguesa 2013, vol. 2, n. 2, pp. 105-119, foi realizada em um grupo de mulheres com câncer no ovário uma vacinação com células tumorais autólogas ou alogénicas, envolvendo DCs para direcionar uma resposta imunológica anti-tumoral, utilizando antígenos associados ao cancro do ovário (CA 125, HER-2/neu, recetor de folato, ou antigénio de mucina 1 – MUC1). Um ensaio clínico envolvendo DCs carregadas com Her-2/ neu– GM-CSF (vacina lapuleucel-T) demonstrou uma resposta clínica ligeira contra tumores HER-2/neu, como o cancro do ovário. Ainda são necessários estudos em cima da vacina para

avaliar se esta é suficiente para aumentar regressão significativa do tumor e aumento da taxa média de sobrevivência das doentes (OLIVEIRA, T. G. *et al* 2013).

Cancro de estômago: A vacinação anti-tumoral com DCs carregadas com o péptido HER-2/neu poderá ser uma opção terapêutica no tratamento de doentes com cancro gástrico. Segundo Acta Farmacêutica Portuguesa 2013, vol. 2, n. 2, pp. 105 estudo de fase 1, 33% dos doentes reduziram os marcadores tumorais após vacinação e 22% tiveram uma regressão do tumor em mais de 50%, sem efeitos adversos significativos. Além disso, resultados recentes sobre o aumento da resposta imunológica anti-tumoral, com recurso a DCs geneticamente modificadas por siRNA para o recetor IL-10, demonstraram ocorrer bloqueio da imunossupressão tumoral, abrindo novas perspectivas para uma imunoterapia baseada em DCs eficaz no tratamento do cancro de estômago (OLIVEIRA, T. G.; BORGES, O.; CRUZ, M., 2013).

Apesar de ser um tratamento bastante promissor, não substituiu ainda as cirurgias e outras terapias já empregadas há mais tempo, como quimioterapia e radioterapia (LIMA DA SILVA, 2013).

#### **4.4.2 Células Natural Killer**

Após um estudo de 11 anos em seres humanos foi evidenciado que há uma relação entre a baixa frequência de NK com o aumento do risco de desenvolvimento de câncer. Estas células fornecem grânulos citotóxicos, secretam citocinas efetoras e envolvem receptores indutores de morte para estimular a apoptose das células-alvo (BORTONCELLO, *et al* 2013).

Foi observado que um infiltrado tumoral com a presença de células NK representa um prognóstico positivo para o desenvolvimento para diferentes carcinomas. Enquanto em infiltrados com baixa quantidade de células NK evidenciam um a ineficiência de estas células migrarem até o tecido maligno, o que pode ser melhorado através estratégias para controle da proliferação e infiltração destas células, tais estratégias incluem quimioimunoterapia, transferência adotiva de células NK ou células NK modificadas por genes, terapia genética, terapia com citocinas e terapia com um anticorpo monoclonal específico para receptores inibidores de NK (BORTONCELLO, *et al* 2013).

Em estudos com terapias utilizando as NK contra o câncer hepático demonstraram citotoxicidade aumentada destas células e aumento do anti-HCC (anti-hepatocarcionoma celular) efeitos em estudos in vivo e in vitro, quando utilizados isoladamente ou em combinação com terapias como o sorafenibe. A maioria destas terapias utiliza a transferência adotiva de células NK autólogas ou alogênicas como estratégia, estas vão ser ativadas e/ou expandidas in vitro para depois serem infundidas no paciente (XU, Weiqi et al,2019).

#### 4.4.3 Células-T

Os mecanismos antitumorais das células T são caracterizados por sua capacidade de ir até as áreas onde seus antígenos alvo são expressos, e pela produção de citocinas, quimiocinas e fatores anti-angiogênicos que afetam o crescimento do tumor. As células T que mediam respostas antitumorais podem também mediar respostas citotóxicas diretamente contra o tumor, seja pela expressão de indutores a apoptose ou através da liberação de grânulos citotóxicos. Células T CD8 + diferenciadas maduras e alguns tipos de células T CD4 + liberam interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral (TNF), que melhoram a resposta imune por regulação positiva da expressão de moléculas de MHC classe I e MHC classe II em ambos os tumores células e APCs residentes em tumores (RESTIFO, Nicholas P *et al*, 2012).

O início de atuação da Celula T contra o tumor depende da ligação do antígeno com o receptor TCR, que promoverá a ativação desta célula. Naturalmente, quando há um câncer já instalado essa ligação pode ser impedida pela falta de antígenos ou pela imunossupressão e conseqüente tolerância gerada a aquele tumor. Visto isso, foram feitas pesquisas com a infusão de células T ativas no paciente com câncer com o propósito de erradicar as células tumorais primárias e metastáticas, terapia denominada como terapia celular adotiva (TCA) (FARKONA, Sofia et al; 2016).

O TCA com linfócitos infiltrantes tumorais (TILs) é uma alternativa de terapia em que as células T, juntamente com células TCD8+ e TCD4+ cultivadas a partir de depósitos de tumores metastáticos ressecados, são colhidas e expandidas antes da transferência. Terapia com o intuito de reverter o comprometimento funcional das células T específicas localizadas em áreas imunossupressoras ao redor do tumor, aumentando sua efetividade e secreção de toxinas contra o tumor alvo. Estudos com pacientes com melanoma a terapia com TILs autólogos em conjunto com administração

de IL-2 teve uma resposta positiva com regressão tumoral completa em 22% de 93 pacientes, resposta durável em 95% dos 22 pacientes (FARKONA, Sofia et al; 2016).

Duas estratégias de terapias estão sendo estudadas para a melhoria dos TCA com células T modificadas, sendo a primeira envolvendo a expressão das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do receptor de células T (TCR) promovendo especificidade do antígeno do TCR transferido. Essa terapia é potencialmente acessível a qualquer paciente cujo tumor carrega o alelo cognitivo do antígeno leucocitário humano e expressa o antígeno alvo reconhecido pelo TCR. No entanto TCRs altamente ávidos tem sido associados à destruição de tecidos saudáveis que também expressam o mesmo antígeno. A pesquisa continua em busca da melhoria e modificações estruturais do TCR para que este se torne seletivo para células tumorais. A segunda estratégia de terapia com células T foi baseada na confecção de receptores quiméricos de antígeno, denominadas células T-CAR, do inglês *Chimeric Antigen Receptor T cells*, essa modificação consiste em um domínio variável de Ig fundido a um domínio constante de TCR. Esse novo receptor permite que a identificação do antígeno seja mais rápida, omite a necessidade do tumor portar um mecanismo funcional de processamento de antígeno ou expressar moléculas da classe MHC, devido ao fato das células T modificadas obterem um propriedades de reconhecimento de antígeno equivalente aos anticorpos, portanto se ligam diretamente aos antígenos alvo (FARKONA, Sofia et al; 2016, OLIVEIRA, 2016).

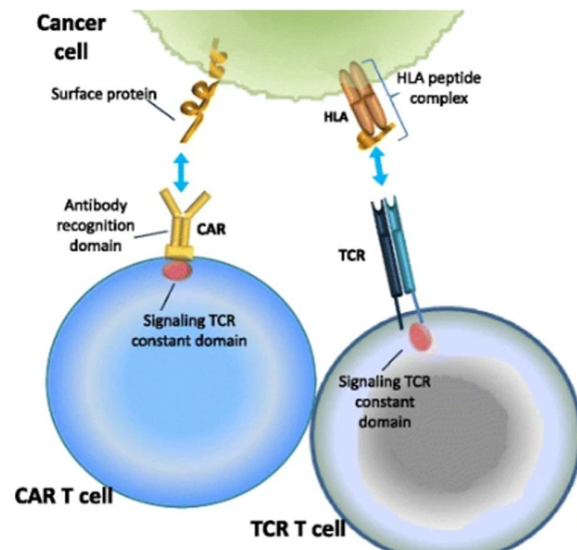
Estudos feitos com as células T- CAR comprovaram sua eficiência em imunoterapia para o combate de leucemia linfoblástica aguda (LLA). Essas células modificadas tem alta especificidade tumoral e resultados obtidos em tratamento com essas células foram significativos (OLIVEIRA, 2016; DA COSTA PEREIRA, Viviane; DE OLIVEIRA, Patrícia, 2019).

Receptores antigênicos quiméricos são compostos sintéticos captadores de sinais para otimização da capacidade destrutiva dos linfócitos por meio do receptor de célula T (TCR). Assim a molécula é capaz de atuar como TCR específico reconhecendo antígenos de superfície presentes em células neoplásicas. O CAR é manipulado *in vitro* e posteriormente expresso na superfície das células T CD8+ autólogas. Com o conhecimento do antígeno a ser destruído, a cascata de ataque é direcionada exclusivamente para este. Na terapia contra LLA, Leucemia linfóide crônica e linfoma não Hodgkin os antígenos escolhidos como alvo foram os presentes em células de linhagem B, grupo mais atingido por esse câncer, onde o antígeno escolhido foi o

CD19, que é encontrado em quase todas as patologias de células B (MARTHO; DEGASPERI; TARSITANO, 2017;).

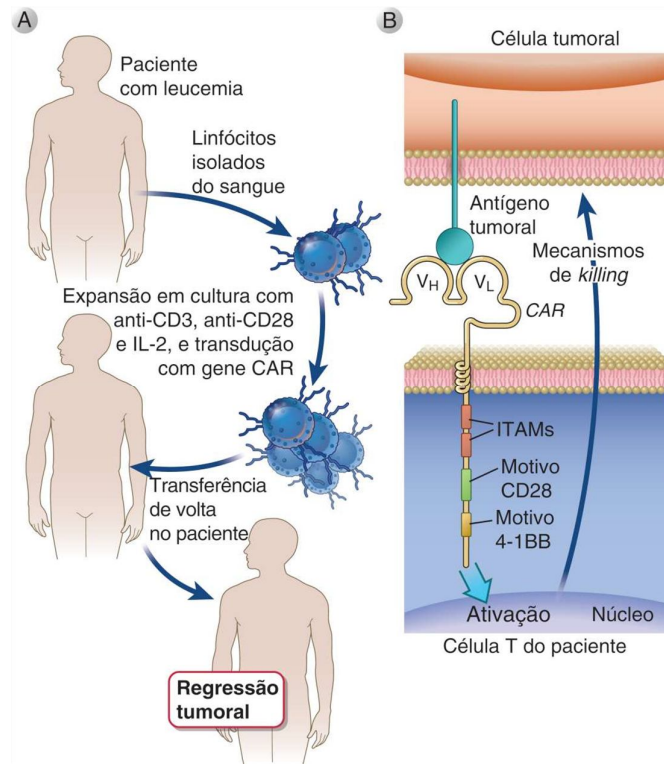
Essa terapia com o uso de célula T-CAR tende a reduzir o uso dos tratamentos convencionais, uma vez que os efeitos colaterais do uso do tratamento com a tecnologia T-CAR podem ser revertidos, promovendo melhor qualidade de vida do paciente. Os tratamentos se mostraram bem menos agressivos que os convencionais e altamente específicos contra os tumores (MARTHO, DEGASPERI, TARSITANO; 2017).

Figura 8: Comparação de célula T CAR com Célula T com receptor TCR contra célula cancerígena.



Fonte: FARKONA, Sofia et al; 2016

Figura 9: Exemplo de infusão de células T-CAR em paciente com leucemia.



Fonte: ABBAS, Abul K *et al*, **Imunologia celular e molecular**.

9ª edição 2019.

#### 4.4.4 Anticorpos monoclonais

Alguns exemplos do uso dos anticorpos monoclonais incluem: atuação contra a citosina fator de necrose tumoral (TNF); Anticorpos contra CD20 para o tratamento de leucemias de células B e para a depleção das células B em certos distúrbios autoimunes; Anticorpos contra receptores do fator do crescimento epidermal (EGF) para serem alvos em células cancerígenas; anticorpos contra fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, uma citosina que promove angiogênese) em câncer de cólon, anticorpo monoclonal transumabe (Herceptin) que têm como alvo o receptor de membrana HER-2/neu, em cânceres de mama, entre outros (ABBAS, 2015; MURPHY, 2014).

Estudos em cima dessas terapias ainda são recentes, focados em melhorar as chances de resultados positivos com esse tratamento. Uma das limitações do uso desses anticorpos monoclonais para terapias é que eles são mais facilmente produzidos com a imunização em camundongos, porém alguns pacientes podem produzir anticorpos contra a Ig dos camundongos, chamados de anticorpo humano anti-camundongo (HAMA). A presença desse anticorpo vai bloquear a função ou aumentam a eliminação dos anticorpos monoclonais injetados e também são capazes de causar um distúrbio



chamado doença do soro. Em contraposição a este ocorrido, estudos feitos na engenharia genética proporcionaram a composição de um anticorpo com a especificidade monoclonal e estrutura de Ig humana (ABBAS, 2015).

Com o passar do tempo os recursos para utilização dos anticorpos monoclonais superaram as dificuldades anteriormente citadas com a possibilidade da utilização dos anticorpos monoclonais “humanizados”. Estes novos anticorpos passaram a ser estudados clinicamente e segundo ROITT, et al 2013, 12 anticorpos monoclonais dirigidos a receptores da superfície celular foram aprovados para uso terapêutico no câncer. As pesquisas de novos antígenos oncológicos ainda são muito recentes, e quanto mais pesquisas relacionadas aos antígenos, maior será a aplicação do uso dos anticorpos monoclonais para tratamentos dos cânceres.

Tabela 2: Relação de antígenos alvo e anticorpos monoclonais que já são aprovados para uso terapêutico.

| Antígeno-alvo   | Formato                       | Indicação  | Condição atual                       |
|-----------------|-------------------------------|--|--------------------------------------|
| HER/neu         | Não conjugado                 | Câncer de mama                                   | Aprovado para uso terapêutico        |
| CD20            | Não conjugado                 | Linfoma  | Aprovado para uso terapêutico        |
| CD20            | Conjugado ao “Y” e ao         | Linfoma  | Aprovado para uso terapêutico        |
| Receptor de RGF | Não conjugado                 | Cancer colorretal e cânceres de cabeça e pescoço | Aprovado para uso terapêutico        |
| VEGF            | Não conjugado                 | Câncer colorretal e pulmonar                     | Aprovado para uso terapêutico        |
| CD52            | Não conjugado                 | Leucemia linfocítica crônica                     | Aprovado para uso terapêutico        |
| CD33            | Conjugado a um fármaco        | Leucemia mielógena crônica                       | Aprovado para uso terapêutico        |
| DNA-associado   | Conjugado ao <sup>131</sup> I | Câncer pulmonar avançado                         | Aprovado para uso terapêutico        |
| GD2             | Não conjugado                 | Neuroblastoma                                    | Fases finais de investigação clínica |
| CTLA-4          | Não conjugado                 | Melanoma   | Fases finais de investigação clínica |
| MHC classe II   | Não conjugado                 | Linfoma não Hodgkin                              | Fases finais de investigação clínica |

Fonte: Fundamentos de imunologia, ROITT *et al*, 2013

#### 4.4.5 BCG

O desenvolvimento da vacina a partir do microrganismo *Micobacterium bovis* atenuado, denominado Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) foi um feito revolucionário principalmente pela sua aplicação contra a Tuberculose, sendo uma vacina preventiva

para a doença. Mas sua aplicação foi colocada em prática para outros tratamentos e obteve resultados positivos quando aplicada no tratamento do carcinoma de bexiga resultando em uma diminuição da recorrência e possibilidade de regreção, após a ressecção transuretral da neoplasia vesical (RTU) (SANTOS, J, C et al, 2014).

Quando o infiltrado de BCG, por via subcutânea ou intravesical, se instala no carcinoma desencadeia uma cascata imunológica com ativação do sistema retículo endotelial. O bacilo então é absorvido pelas células uroteliais tanto neoplásicas quanto saudáveis. Essa absorção dos bacilos pelas células é mediada por fibronectinas, através da ligação de receptores da membrana bacilar (FAP- *fibronectinatta-chemnt protein*) à forma extracelular insolúvel da fibronectina, formando um complexo. O complexo adere-se às integrinas na superfície celular uroteial, promovendo sua entrada e processamento para o início da resposta imunológica. Sabe-se que um predomínio de ativação das células Th1, com libertação de interleucinas 1, 2, 6, 8, 10 e 12, e TNF-alfa (Factor de Ne-crose Tumoral Alfa), está correlacionada com uma melhor resposta à terapêutica com BCG. O BCG também promove o aumento da expressão superficial do principal complexo de histocompatibilidade classe I em células tumorais uroteliais. (SANTOS, J, C et al, 2014, FUGE, Oliver et al, 2015).

A imunidade mediada por células Th1 (ou adquirida) é responsável por produzir a atividade antitumoral benéfica estimulada pelo BCG já está bem exemplificada em vários estudos. Esse efeito é produzido pela atividade das células T CD4 + e dos linfócitos T citotóxicos CD8 +. No entanto, existem evidências de que a resposta inata ou humoral (mediada pelo braço Th2 do sistema imunológico) também serve para induzir um efeito antitumoral. Os ratos deficientes em células assassinas naturais (ou quando receberam anticorpo anti-natural) não responderam à terapia com BCG (FUGE, Oliver et al, 2015).

Aplicação intravesical de BCG deve ser iniciada 30 dias após RTU, com dose ideal de  $5 \times 10^8$  a  $5 \times 10^9$  UFC por aplicação. Com exceção dos pacientes portadores de tumores de baixo risco, os demais casos apresentam 60 a 80% de chance de apresentarem recidivas em 5 anos, portanto devem receber tratamento complementar com BCG. São contraindicações absolutas ao uso do BCG: tuberculose ativa, leucemias, linfoma de Hodgkin, infecção urinária, gravidez, pacientes transplantados e lactação (MATHEUS, p. 55-62, 2010).

#### 4.4.6. Vacinas peptídicas

As vacinas peptídicas vão agir contra peptídeos presente em tecidos cancerígenos, e utilizam TAAs (Anticorpos associados ao tumor) para estimular o sistema imunológico adaptativo a induzir a ativação e proliferação de células T citotóxicas que reconhecem e matam especificamente células cancerígenas. As TAAs são escolhidas com base no tipo câncer receber a terapia. Podem ser escolhidos antígenos virais (papiloma vírus humanos, vírus Epstein-Barr), antígenos específicos do tumor (p21 mutante, p53 mutante), associados ao desenvolvimento do tumor (MART-1/melan A; MAGE-1;MAGE-3), específico do tecido ou que ficam com expressão aumentada (HER2, Muc-1, antígeno carcinoembrionário).

Em terapias no câncer hepático a vacina utilizada é contra o antígeno GPC3, este é superexpressado em até 80% dos HCCs (incluindo tumores em estágio inicial), mas não em tecidos normais. Estudos pré-clínicos foram realizados com o objetivo de tentar aumentar as respostas às vacinas peptídicas GPC3, incluindo injeção intratumoral, infusão intravenosa de complexo linfocitário acoplado a GPC3 e imunização passiva com anticorpos anti-GPC3. Porém, pelo fato do gene GPC3 não ser um gene letal para as células, apenas respostas parciais foram documentadas. Portanto, são necessários mais estudos para explorar o uso de vacinas peptídicas GPC3 em combinação com outras terapias (XU, Weiqi et al, 2019).

GVAX é outra vacina terapêutica contra o câncer de pâncreas. É composta inteiramente por células tumorais, modificadas geneticamente para expressar GM-CSF. Os ensaios iniciais com GVAX não melhoraram a sobrevida global de pacientes com câncer pancreático metastático, mas quando combinados com a vacina secretora de mesotelina, CRS-207, produziu sinergicamente maior sobrevida global (CHRISTOFI T, *et al*, 2019).

Estudos comprovam que componente imunológicos tem a capacidade de neutralizar imunossupressores, como por exemplo, a ação de células T auto-reativas e pró-inflamatórias que podem atingir células T regulatórias inibidoras. Estas células foram denominadas anti-regulatórias (anti-TRegs). Vacinas produzidas com propriedades ativadoras das células anti-TRegs podem tem efeitos promissores contra o microambiente imunossupressor que o tumor gera ao seu redor, aumentando assim a imunidade contra esse tumor (CHRISTOFI T, *et al*, 2019).

#### 4.4.7 Terapias com Interleucinas

Foram administrados, em pacientes com melanoma e câncer renal metastático, doses altas de IL-2 onde houve regressão tumoral no mínimo parcial em 15% a 20% em alguns dos pacientes. Em quanto em outros houve a regressão total. Estes resultados positivos se devem ao fato de que as altas doses de IL-2 estimulam as células T reativas ao tumor preexistente ou à ativação das células NK. Com ativação pela IL-2 ou IL-12 as NK são capazes de destruir um grande número de células tumorais recém-removidas *in vitro* e, como base de estudo utilizaram-se camundongos com glândulas mamárias positivas para o oncogene HER2/neu. A partir deste estudo foi interessante fazer o tratamento em pacientes com câncer e doença residual mínima com o objetivo de evitar as recidivas e inibir metástases iniciantes.

A partir dos resultados promissores obtidos com essa administração da IL-2, foram realizadas experiências para a formulação de vacinas antitumorais utilizando esta citocina (ROITT *et al*, 2013).

#### 4.4.8 Fatores estimuladores de colônia

Esse tratamento consiste em introduzir estímulos para indução de diferenciação celular do tumor, baseando-se na hipótese que essa indução de maturação diminua e, possivelmente, suprima a capacidade de divisão e proliferação do clone maligno. Estudos demonstram que o GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos) aumenta a diferenciação, diminui a capacidade de autoreplicação e suprime a leucomogenicidade das leucemias mieloides murinas (ROITT *et al*, 2013).

#### 4.4.9. Imunoconjugados terapêuticos

No que se referem a tumores sólidos, os imunoconjugados terapêuticos estão sendo uma atual modalidade muito interessante como auxílio de terapias. Estes consistem em anticorpos dirigidos contra um tumor ligados (conjugados) a componentes efetores tóxicos, que pode ser um radioisótopo, uma toxina ou um fármaco com molécula pequena o suficiente. A toxina ligada a esse anticorpo vai se tornar ativa após a ligação anticorpo-antígeno, sua ação citotóxica atua na destruição do tumor alvo (MURPHY, Kenneth, 2014).

As primeiras tentativas do uso dessa terapia não foram promissoras como o desejado, devido ao fato de que as cargas uteis citotóxicas conjugadas aos mAb

(anticorpo monoclonal) eram fármacos não suficientemente tóxicos quando administrados em doses baixas. O fator limitante dessa terapia então é a dosagem dos imunocombinados e sua porcentagem de atuação tumoral. Se a dose inicial administrada fosse de 10 micromolares (dose relativamente alta para a maioria dos agentes citotóxicos) e menos que 0,1% dessa dose realmente chegasse ao tumor, o fármaco ou toxina utilizada como combinado utilizado teria que atuar na faixa picomolar. Para isto seria necessário o uso de um agente tóxico ou fármaco com elevada toxicidade, mesmo em concentrações baixas (ROITT *et al*, 2013)..

Na busca de toxinas adequadas para essa terapia foram exaltadas toxinas variadas. Toxinas proteicas como as exotoxinas de *Pseudomonas spp* e a toxina da difteria são altamente tóxicas *in vitro* e ativas nos modelos animais, porém se mostraram altamente imunogênicas no ser humano além de estimular a alta produção de anticorpos neutralizantes que atuam limitando sua eficácia. Outra desvantagem da terapia com imunocombinado de toxina é uma síndrome que resulta uma lesão endotelial inespecífica induzida pela toxina, também conhecida como síndrome do extravasamento vascular. Um exemplo de combinação de imunocombinados que obteve resultado promissor foi o anticorpo recombinante Fv-CD22 fusionado ao fragmento da toxina de *Pseudomonas spp* responsável pela remissão completa de um terço do grupo de pacientes com leucemia da célula pilosa (um tipo de leucemia de células B), sendo uma leucemia resistente a tratamento quimioterápico convencional (MURPHY, Kenneth 2014)

Outra abordagem dessa terapia agora pesquisa as propriedades citotóxicas dos radionuclídeos (iodo-131 e ítrio-90) para irradiar o tumor com extrema precisão. A limitação do uso de radiofármacos se referiu ao fato da dose tolerada máxima estabelecida. Alguns usos desses imunocombinados tiveram resultados promissores, como os combinados anti-CD20 marcados com  $^{90}\text{Y}$  e  $\text{I}^{131}$  para tratar linfoma não Hodgkin, porém a maioria dos testes realizados não tiveram a mesma resposta promissora. Além dos efeitos colaterais serem frequentes, como a mielossupressão (ROITT *et al*, 2013).

Com essa frequente busca por moléculas tóxicas na faixa picomolar foram descobertos os inibidores da polimerização da tubulina e moléculas que causam ruptura da dupla hélice do DNA. Uma característica muito interessante destes fármacos é que combinados a anticorpos os converte em pro-fármacos, que só inicia sua ação após se

desligar do anticorpo. Como, no sangue, o elo entre anticorpo e conjugado é estável, o fármaco permanece atóxico até que se ligue à uma célula alvo positiva para o antígeno pré-estabelecido. Alguns desses conjugados farmacológicos já foram aprovados para o tratamento de alguns cânceres como: Leucemia mieloide aguda (anti-CD33-caliquamicina); cânceres colorretais e pancreáticos (anti-CanAg-DM1); carcinoma de pulmão de células pequenas (anti-CD56-DM1); e varias outras neoplasias malignas (anti-HER2/neu-DM1).

#### **4.4.10. Inibidores de *check points* imunológicos**

A resposta imune extremamente excessiva pode ser prejudicial para o avanço da formação de tumores ou outras patologias. Por isso existem os mecanismos imunológicos que são responsáveis para inibir/delimitar determinadas respostas imunes, são denominados *Check points* (Pontos de verificação) imunológicos. Um exemplo dessa molécula é o PDL1, um receptor que interage com o receptor PD1 presente em células T. Enquanto o PDL1 é expresso normalmente em células e tecidos saudáveis, se apresenta super-expresso em células cancerígenas. Essa característica faz com que a ação da célula T fique altamente inibida pela interação PD1-PDL1 que tem com a célula/tecido cancerígeno (BEDARD, Melissa *et al*, 2017).

Imunoterapias baseadas na inibição desses check points são mediadas por anticorpos monoclonais que se ligam na molécula PDL1, bloqueando a interação PD1-PDL1 fazendo com que as células T consigam ter uma ação contra o tecido cancerígeno, aliviando a imunossupressão.

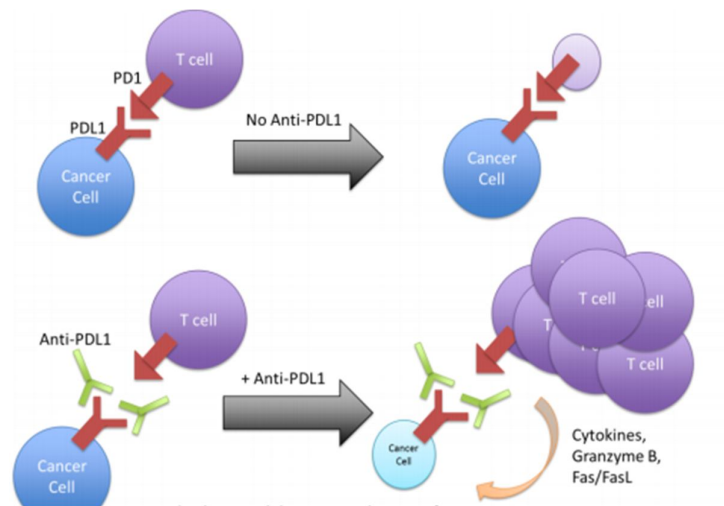
Esta imunoterapia foi extremamente eficaz em tumores que expressam PDL1, particularmente em formas de melanoma maligno. Garantiu a taxa de sobrevivência em 5 anos de pacientes com melanoma maligno submetidos, com isso a terapia PD1 / PDL1 mais do que duplicou (BEDARD, Melissa *et al*, 2017)..

O bloqueio de um receptor inibitório semelhante, CTLA-4, tem potencial comparável. CTLA-4 é um receptor de membrana nas células T efectoras que se liga CD80 / CD86 em células apresentadoras de antígeno (APC), induzindo a parada de células T, sendo assim sua inibição promove maior atuação das células T contra o tumor.

A partir da descoberta desses bloqueios foram sintetizados medicamentos com esses componentes imunoterápicos. O ipilimumab é um anti-CTLA-4 aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) contra o melanoma metastático, que lançou uma nova era na imunoterapia. Desde então observou-se um grande progresso desde então com o lançamento de novos inibidores, incluindo dois anti-PD-1, Pembrolizumabe e Nivolumabe. (CHRISTOFI T, *et al*, 2019).

Dentre todos os mabs utilizados, atualmente o com maior eficácia imunoterapêutica contra melanoma e outros tipos de câncer é o Pembrolizumabe (CHRISTOFI T, *et al*, 2019).

Figura 10: Ação inibitória de check points imunes para combate à células cancerígena.



Fonte: BEDARD, Melissa; SALIO, Mariolina; CERUNDOLO, Vincenzo. **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 1829, 2017.

## **5. CONCLUSOES FINAIS**

Nesse trabalho pode-se concluir que todas as alternativas de imunoterapia possuem tanto fatores empolgantes e satisfatórios contra alguns tipos de canceres, quanto fatores limitantes que necessitam de maior estudo para sua melhoria. São terapias que necessitam ainda de muito estudo e muito investimento para que se concretizem como tratamentos mais usuais e efetivos.

Até agora os mecanismos como a célula T-CAR estão chamando muita atenção pelos casos em que conseguiu reverter o câncer tanto aqui no Brasil como no exterior. Essas notícias são animadoras para os estudos nessas terapias, futuramente utilizando o conhecimento sobre o câncer mais os recursos tecnológicos disponíveis essas terapias podem se destacar ainda mais para determinados canceres.



## REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 9ª edição. Rio de Janeiro, 2019.
- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. Elsevier Brasil, 8ª edição. Rio de Janeiro, 2015.
- ARAÚJO, Jéssica H. G. de. **Principais marcadores tumorais utilizados na prática clínica: uma revisão bibliográfica**. Trabalho de conclusão de curso, publicado em 15 de jul 2014.
- AROSA, Fernando A.; CARDOSO, Elsa M.; PACHECO, Francisco C. **Fundamentos de imunologia**. LEDEL, 2ª edição, 2012.
- BEDARD, Melissa; SALIO, Mariolina; CERUNDOLO, Vincenzo. **Harnessing the power of invariant natural killer T cells in cancer immunotherapy**. *Frontiers in Immunology*, v. 8, p. 1829, 2017.
- BORTONCELLO, Bianca P.; ALMEIDA, Felipe B.; PERES, Alessandra. **Células Natural Killer e seu potencial na imunoterapia contra o câncer**, 17-25, 1, 2013. Disponível em: <<https://www.metodista.br/revistas/revistas-ipa/index.php/CMBS/article/view/151>>.
- CHRISTOFI, T *et al*; Current Perspectives in Cancer Immunotherapy. **Cancers**. 2019; 11(10):1472.
- DA COSTA PEREIRA, Viviane; DE OLIVEIRA, Patrícia A. F. Definição das terapias celulares com receptores de antígenos quiméricos (CAR), receptores de células t (TCR) e linfócitos infiltrantes de tumor (TIL). Perspectivas futuras para a cura do câncer. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 2, p. 1105-1124, 2019.
- DE ALMEIDA, José R. C. et al. Marcadores tumorais: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 305-316, 2007.
- DE OLIVEIRA, Gyzelly G.; DA FONSECA, Cristiane A. Uso de marcadores tumorais no diagnóstico e acompanhamento do tratamento do câncer. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 8, n. 2, p. 15-15, 2011.
- DEL DEBBIO, Carolina B.; TONON, Lenita M.; SECOLI, Silvia R. Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 28, n. 1, p. 133, 2007.
- FARKONA, Sofia; DIAMANDIS, Eleftherios P.; BLASUTIG, Ivan M. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? **BMC medicine**, v. 14, n. 1, p. 73, 2016.
- FUGE, Oliver *et al*. Immunotherapy for bladder cancer. **Research and reports in urology**, v. 7, p. 65, 2015.

GIACOMINI, Giovana; MENEZES, Hercules. Técnicas e perspectivas em imunoterapia do câncer. **Saúde e Pesquisa**, v. 5, n. 3, 2012.

GUIMARÃES, Marco Cesar Cunegundes; SILVA, Ian Victor; RANGEL, Letícia Batista Azevedo. Anticorpos na terapia contra o câncer. **PerspectivasOnLine 2007-2011**, v. 2, n. 6, 2008.

HERMIDA LAZCANO, Ignacio *et al.* Marcadores tumorales. **Revista Clínica de Medicina de Familia**, v. 9, n. 1, p. 31-42, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, (INCA); MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro, RJ, 2011.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, (INCA); MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativa | 2018 Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ, 2018.

KALOS, Michael; JUNE, Carl H. Adoptive T cell transfer for cancer immunotherapy in the era of synthetic biology. **Immunity**, v. 39, n. 1, p. 49-60, 2013.

LIMA DA SILVA, Patricia. **Imunoterapia Tumoral com Células Dendríticas**. 2013. 46f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade de Fernando Pessoa, Porto, 2013.

MARTHO, Lisandra Juliani; DEGASPERI, Giovanna Rosa; TARSITANO, Christiane Aparecida Badin. Imunoterapia com células t-car: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda. **CuidArte, Enferm**, v. 11, n. 2, p. 168-173, 2017.

MARTIN, Nilo A.; CRUZ-PACHECO, Gustavo; MANCERA, Paulo FA. Um modelo matemático de câncer com quimioterapia e imunoterapia. **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**, v. 3, n. 1, 2015.

MATHEUS, Wagner E. Câncer de bexiga: PTa, PTis e PT1. **JÚNIOR AN, REIS RB, CAMPOS RSM. Manual de Urologia**. São Paulo: PLANMARK, p. 55-62, 2010.

MURPHY, Kenneth. **Imunobiologia de Janeway-8**. Artmed Editora, 2014.

OLIVEIRA, T. G.; BORGES, O.; CRUZ, M. T. Imunoterapia anti-tumoral com células dendríticas. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v. 2, n. 2, p. 45-60, 2013.

OLIVEIRA, Tiago André Sousa. **Imunoterapia de Células T CAR em Neoplasias Linfóides: Aplicações e Limitações**. 2016.

PINHO-TSBCP, MAURO DE SOUZA LEITE. Anticorpos monoclonais no tratamento do câncer colorretal: fundamentos e estado atual. **Rev bras Coloproct**, v. 24, n. 4, 2004.

**Possible Link Between Childbirth And Risk of Certain Types of Breast Cancer?**  
Disponível em: <<https://tefalhead.wordpress.com/2011/02/24/possible-link-between-childbirth-and-risk-of-certain-types-of-breast-cancer/>>.

RESTIFO, Nicholas P.; DUDLEY, Mark E.; ROSENBERG, Steven A. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. **Nature Reviews Immunology**, v. 12, n. 4, p. 269, 2012.

RODRIGUES, Rui P. R. **Imunoterapia no tratamento cancro pulmonar**. Universidade do Porto (FMUP), 2018.

ROITT, Ivan M; BURTON, Dennis R; MARTIN, Seamus J; DELVES, Peter J. **Fundamentos de imunologia**. 12<sup>a</sup> edição, Guanabara Koogan, 2013.

SANTOS, J. C. et al. Terapêutica intravesical com bacilo de Calmette-Guérin no tratamento do carcinoma da bexiga/o que sabemos até agora. **Acta Urológica Portuguesa**, v. 31, n. 3, p. 75-81, 2014.

SILVA, Cecilia F. da; SILVA, Miriam V. da; OSORIO-DE-CASTRO, Claudia G. S. Os ensaios clínicos e o registro de anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 39, p. 149-156, 2016.

XIANG, Bo et al. Colorectal cancer immunotherapy. **Discovery medicine**, v. 15, n. 84, p. 301, 2013.

XU, Weiqi et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: recent advances and future perspectives. **Therapeutic advances in medical oncology**, v. 11, p. 1758835919862692, 2019.