

Imunoterapia - uma revisão sobre os novos horizontes no combate ao câncer

Immunotherapy - a review on the new horizons of cancer-fighting

Aldren Thomazini Falçoni Júnior¹, Bianca Savazzini Reis², Bruna Anchieta de Carvalho Zorzanelli³, Carolina Izoton Sadovsky⁴, Ednéa Zandonadi Brambila Carletti⁵

Falçoni Junior AT, Savazzini-Reis B, Zorzanelli BAC, Sadovsky CI, Carletti EZB. Imunoterapia - uma revisão sobre os novos horizontes no combate ao câncer / *Immunotherapy - a review on the new horizons of cancer-fighting*. Rev Med (São Paulo). 2020 mar.-abr.;99(2):148-55.

RESUMO: *Introdução:* A imunoterapia caminha para se tornar uma expressiva ferramenta no combate ao câncer, a partir da manipulação do sistema imunológico dos pacientes para eliminar tumores. Muitas instituições têm investido em pesquisa na área, uma vez que as abordagens imunoterapêuticas apresentam vantagens sobre as terapias convencionais, além de apresentar potencial para cânceres até então intratáveis. *Objetivo:* Definir alguns mecanismos que baseiam a imunoterapia, além de citar suas classes e em quais tipos de câncer essas terapias têm sido utilizadas. *Método:* Trata-se de uma revisão bibliográfica feita por meio da seleção de artigos dos últimos 10 anos na base de dados PubMed com as palavras-chaves “Immunotherapy, Adoptive” combinado com o termo “Lymphocytes, Tumor-Infiltrating” e “Immunotherapy, Adoptive” combinado com “Neoplasms”. *Resultados:* O termo imunoterapia representa uma vasta classe de tratamentos baseados no Ciclo de Imunidade ao Câncer. Os Inibidores de Checkpoint, por exemplo, bloqueiam mecanismos de imunossupressão realizados pelo tumor. Já a Terapia com Células Adotivas consiste em extrair e capacitar linfócitos T dos próprios pacientes para identificar e combater antígenos específicos do tecido tumoral. Destacam-se também as vacinas, que utilizam células tumorais atenuadas e modificadas geneticamente para estimular a resposta imune. Essas terapias estão sendo estudadas em diversos tipos de melanomas, cânceres de mama, glioblastomas e cânceres hematológicos, tal como o mieloma metastático, entre outros. Além disso, a combinação de técnicas imunoterápicas com terapias convencionais também apresenta-se como alternativa promissora. No entanto, barreiras na consolidação de um método de produção mais eficiente e de menor custo ainda limitam a utilização em massa de algumas dessas terapias. *Conclusão:* Muitas abordagens imunoterápicas ainda são experimentais e sua aplicação abrangente ainda apresenta-se incerta, contudo, os resultados obtidos pelos estudos clínicos demonstram a animadora perspectiva ao redor desse novo horizonte no combate ao câncer.

Descritores: Imunoterapia; Neoplasias/terapia; Imunoterapia adotiva; Linfócitos T.

ABSTRACT: *Introduction:* Immunotherapy is progressing to become an expressive tool in the fight against cancer, from manipulating the immune system of patients to eliminate tumors. Many institutions have invested in research in the field, since the immunotherapeutic approaches have advantages over conventional therapies, in addition to presenting potential for hitherto intractable cancers. *Objective:* To define some mechanisms based on immunotherapy, in addition to citing their classes and in which types of cancer these therapies have been used. *Method:* This is a literature review of the selection of articles from the last 10 years in the PubMed database with the keywords “Immunotherapy, Adoptive” combined with the term “Lymphocytes, Tumor-Infiltrating” and “Immunotherapy, Adoptive”, combined with “Neoplasms.” *Results:* The term immunotherapy represents a vast class of treatments based on the Immunity Cycle of Cancer Checkpoint. Inhibitors, for example, block immunosuppressive mechanisms performed by the tumor. In another instance is adoptive cell therapy, which consists of extracting and training T-lymphocytes from the patients themselves to identify and combat specific antigens of the tumor tissue. Also noteworthy are the vaccines, which use attenuated and genetically modified tumor cells to stimulate the immune response. These therapies are being studied in several types of cancers, showing encouraging results in melanomas, breast cancers, glioblastomas, hematologic cancers, like the metastatic myeloma, among others. In addition, the combination of immunotherapeutic techniques with conventional therapies is also a promising alternative. However, barriers to consolidating a more efficient and lower-cost production method still limit the mass use of some of these therapies. *Conclusion:* Many immunotherapeutic approaches are still experimental and their comprehensive application is still uncertain, however, the results obtained by the clinical studies demonstrate the exciting perspective for this new horizon in the fight against cancer.

Keywords: Immunotherapy; Neoplasms/therapy; Immunotherapy, adoptive; T-Lymphocytes.

Trabalho realizado na Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM.

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Graduando em Medicina. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7350-4910>. Email: aldrenf@terra.com.br.
2. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Graduanda em Medicina. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5042-2680>. Email: biancareismed@gmail.com.
3. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Graduanda em Medicina. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7057-792X>. Email: bruncarv@gmail.com.
4. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM. Graduando em Medicina. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5960-0156>. Email: carolinasadovsky@gmail.com.
5. Instituto de Ensino Superior do Espírito Santo – Faculdade Multivix. Professor e Coordenador de Pesquisa e Extensão. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1252-0145>. Email: edneab@gmail.com.

Endereço para correspondência: Aldren T. Falçoni Junior. EMESCAM - Avenida Reta da Penha, 2190, Santa Luiza, Vitória, ES. CEP 29045-402.

INTRODUÇÃO

A imunoterapia é uma classe de tratamento extremamente vasta, que tem chamado atenção diante do crescente número de ensaios pré-clínicos e clínicos com resultados encorajadores. Esse novo tipo de tratamento representa uma alternativa aos pacientes com câncer nos quais as terapias convencionais não alcançaram respostas satisfatórias. O mecanismo de ação do método imunoterápico, basicamente, tem como premissa melhorar e capacitar o sistema imunológico do próprio paciente para que ele reconheça e combata as células do tumor, tornando-o hábil para driblar as barreiras imunossupressoras criadas pelas células cancerígenas¹.

A essência dessa estratégia é incluir ao combate do câncer agentes celulares que outrora deveriam ter reconhecido a mutação de determinado grupo de células e interrompido a proliferação mitótica anormal, antes da formação de um tumor. Sendo assim, o princípio imunoterápico fundamenta-se no fenômeno da vigilância imunológica, realizado pelas células efetoras, tais como linfócitos T, macrófagos e células *natural killers*, que podem ser enganadas pelas estratégias de imunossupressão de um tumor, levando ao desenvolvimento do câncer.

Não raro, o uso da imunoterapia ocorre em conjunto com a administração de tratamentos já existentes, pois ele foca seu trabalho na preparação do ambiente imunológico do tumor, a fim de potencializar a estratégia de tratamento². Dessa maneira, a abordagem terapêutica passa a combinar a ação direta dos quimioterápicos ou radioterápicos com a cooperação ativa das células de defesa do corpo do hospedeiro, que sofreram modificações e estímulos para apresentar ação antitumoral mais intensa e específica.

Dentre algumas das propriedades do tratamento imunoterápico, destaca-se seu caráter específico. Em terapias com transferência de células adotivas, por exemplo, o processamento das células imunológicas deve objetivar o rastreamento e combate de antígenos específicos presentes nas células tumorais do paciente³. Para isso, é necessário análise do tecido tumoral do indivíduo em questão para escolha do antígeno alvo de maior especificidade, ou seja, é visível o exercício da Medicina personalizada. Essa preocupação garante maiores chances de sucesso e previne que a o tratamento ablativo destrua células saudáveis. Alcançar altos níveis de especificidade tem suas vantagens ao poupar demais tecidos não tumorais, aumentar o aproveitamento da terapia e diminuir efeitos colaterais que comprometem a qualidade de vida do paciente.

No entanto, o uso da imunoterapia não se aplica a todos os tipos de câncer, pois depende de alguns requisitos. Além disso, vale ressaltar que existem cânceres em que essa nova metodologia ainda não foi testada.

Diante disso, teve-se como objetivo definir alguns mecanismos que baseiam a imunoterapia, além de citar

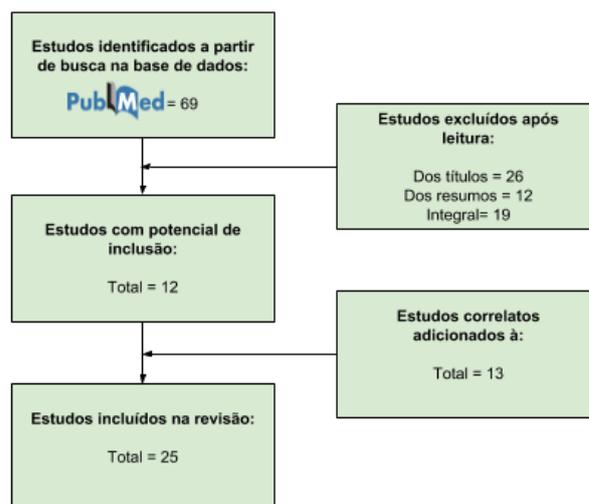
suas classes e em quais tipos de câncer essas terapias têm sido utilizadas.

MÉTODO

A pesquisa foi feita na base de dados *Pubmed* avaliando artigos publicados nos últimos dez anos (2008-2018). Os termos utilizados para a seleção inicial no Pubmed foram: “*Immunotherapy, Adoptive*” [Mesh] combinado com o termo “*Lymphocytes, Tumor-Infiltrating*” [Mesh] e “*Immunotherapy, Adoptive*” [Mesh] combinado com o termo “*Neoplasms*” [MeSH], usando o operador booleano *AND*. Os termos foram definidos pelo *Medical Subject Headings* (MESH). Os filtros usados consistem em: “*Free full text*”; “*10 years*”; “*Humans*” e “*Cancer*”. Todos os passos estão demonstrados na Figura 1.

Utilizou-se como material de análise artigos clássicos, ensaio clínico, revisão sistemática, metanálise e revisão bibliográfica. A adequação dos títulos ao objetivo foi utilizada como o primeiro critério de exclusão. Em seguida, por meio da leitura dos resumos, foram excluídos trabalhos que desviavam do objetivo e, dentre aqueles que tratavam de temas semelhantes, utilizou-se como critério de desempate o ano de publicação dando preferência aos mais recentes. Os artigos restantes foram lidos integralmente e os conteúdos foram descritos nos resultados pela relevância na contribuição ao objetivo do trabalho.

Visando atingir plenamente o objetivo, 13 artigos relacionados foram encontrados na base de dados do PubMed por meio de pesquisas pontuais e individuais durante a fase de escrita do projeto ou escolhidos entre as referências dos artigos estudados.



Fonte: Próprios autores

Figura 1 - Fluxograma do processo de escolha dos artigos

RESULTADOS

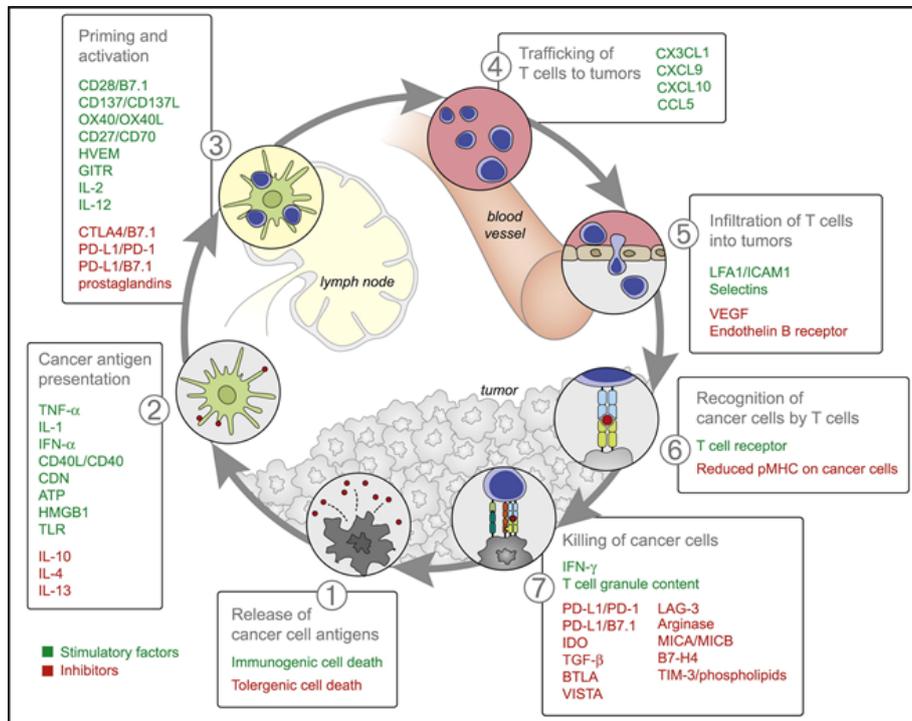
Câncer e o sistema imunológico

O conceito de que as células de defesa do corpo humano podem reconhecer e controlar o crescimento de um tumor existe desde 1891, quando William Bradley Coley concebeu erradicar os tumores de seus pacientes estimulando uma resposta imune que fosse capaz de combatê-los. Para isso, Coley propôs que a reação imunológica a infecções controladas também combateria os tumores presentes nos pacientes. Para gerar as infecções, foram injetados em seus pacientes *Streptococcus sp* e posteriormente as Toxinas de Coley (toxinas da emulsão de bactérias)³. Seu trabalho publicado em 1893, “*The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of Erysipelas, with a report of ten original cases*” (O tratamento de tumores malignos por inoculações repetidas de erisipela, com um relato de dez casos originais) é visto atualmente como um importante marco responsável por uma nova forma de pensamento e pesquisa no tratamento de doenças como o câncer, por demonstrar que o sistema imune pode gerar um efeito redutor nos tumores ou até levá-los ao desaparecimento^{4,5}.

Para que uma resposta imune leve à morte efetiva

de células cancerígenas, uma série de eventos graduais chamados de Ciclo de Imunidade ao Câncer (Figura 2) devem ocorrer. Na primeira etapa, os neoantígenos criados pela oncogênese são liberados e capturados pelas células dendríticas (DCs) para processamento. Para que este passo produza uma resposta de célula T anticâncer, deve haver uma produção de sinais imunogênicos estimulatórios, como citocinas pró-inflamatórias e fatores liberados pelas células tumorais.

Em seguida, as DCs apresentam os antígenos capturados nas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC I e II) às células T, resultando na ativação das respostas das células T efetoras contra os antígenos específicos do câncer, que são vistos como estranhos. A natureza da resposta imune é determinada neste estágio, com base em um balanço crítico da proporção de células T efetoras versus células T reguladoras, constituindo a chave para o resultado final. Por fim, as células T efetoras ativadas trafegam e se infiltram no tumor, reconhecendo e se ligando às células cancerígenas através da interação entre seu Receptor de Células T (TCR) e o antígeno ligado a MHC I, promovendo a morte da célula cancerosa alvo. A liberação de antígenos resultantes desse processo alimentará a primeira etapa do ciclo, aumentando a amplitude e a profundidade da resposta imune⁶.



Fonte: Chen e Mellman⁶.

Figura 2 - Ciclo de imunidade ao câncer, destacando os fatores estimuladores e inibidores de cada etapa

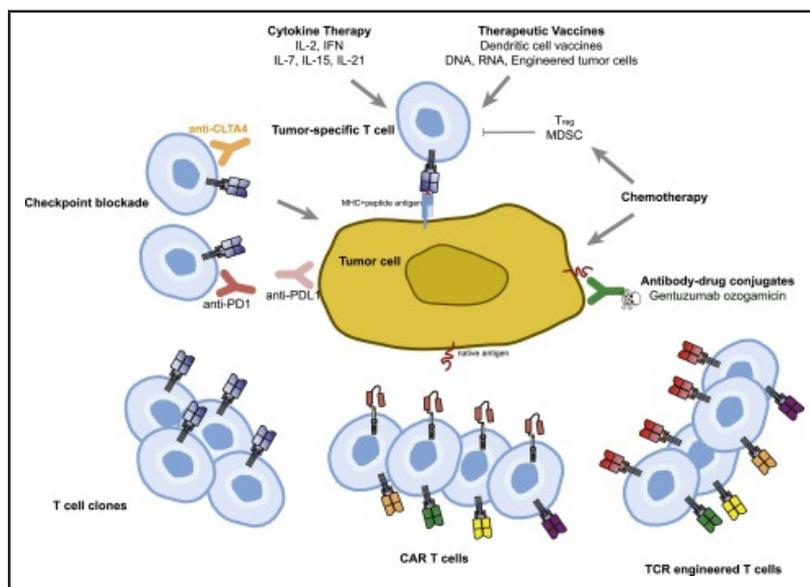
Em pacientes com câncer, o ciclo de imunidade contra o câncer não tem um desempenho ideal, o que pode ser devido a: os antígenos tumorais podem não ser

detectados; DCs e células T podem tratar antígenos como fatores autólogos, em vez de estranhos, criando assim respostas de células T reguladoras, quando deveriam criar

respostas efetivas; células T podem ser inibidas de se infiltrar no tumor; fatores no microambiente tumoral podem suprimir as células efetoras produzidas⁷.

Com isso, a imunoterapia deve criar um ciclo auto-sustentado de imunidade ao câncer de forma a se amplificar, propagar, mas não gerar respostas inflamatórias autoimunes desenfreadas que causem danos às células e aos tecidos normais.

Nesse sentido, diferentes abordagens terapêuticas (Figura 3) têm sido desenvolvidas e aperfeiçoadas⁸, tais como: os inibidores de checkpoint, a transferência de células adotivas usando células T citotóxicas expandidas clonalmente ou manipuladas para expressar TCRs ou receptores de antígenos quiméricos (CARs), citocinas e vacinas. Essas técnicas serão discutidas a seguir.



Fonte: Maus et al.⁸.

Figura 3 - Abordagens terapêuticas para tratamento do câncer.

Inibidores de checkpoint

Com o entendimento de que as neoplasias malignas podem usurpar as vias de *checkpoint* imunológico, a partir de agentes como a proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) e a proteína de morte celular programada 1 (PD-1), o bloqueio do ponto de checagem imune foi desenvolvido como um tratamento terapêutico. Essa estratégia tem se mostrado eficaz em muitos tumores sólidos, como melanoma, câncer de pulmão, câncer de células renais e câncer urotelial⁹.

Células supressoras derivadas de mielóides (MDSCs) são importantes componentes celulares do microambiente tumoral. As MDSCs atuam principalmente para suprimir a atividade das células imunes. Quimiocinas produzidas por tumores diferentes podem recrutar ativamente MDSCs para sítios tumorais primários e metastáticos. A expressão do ligante de PD-1 (PD-L1) na superfície das MDSCs que se infiltram no tumor suprime a atividade das células T pela ligação à PD-1¹⁰.

A identificação de PD-L1 como um modulador imunológico expresso em 20% a 50% dos cânceres humanos

levou ao desenvolvimento de várias imunoterapias de câncer que visam interromper as interações entre o receptor tumoral e a proteína estimulatória do linfócito, tais como, PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1 e PD-L2:PD-1. As taxas de resposta em imunoterapia com os anticorpos anti-PD-L1 e anti-PD-1 foram apresentadas para mais de 750 pacientes (variando de 13% a 38%) tratados em uma ampla gama de tipos de cânceres humanos. Dessa forma, acredita-se que para muitos cânceres humanos, o ciclo de imunidade ao câncer está intacto até o ponto de morte das células tumorais pelas células T, que podem ser restringidas de forma potente pela PD-L1. Uma vez bloqueada a interação PD-L1: PD-1, as células T anticancerígenas preexistentes podem ter sua função efetora restaurada rapidamente, permitindo a secreção ou produção de mediadores citotóxicos necessários para matar as células tumorais⁶.

De acordo com Zhang e Chen¹¹, mais de 100 estudos clínicos estão em andamento para testar a eficácia e segurança de bloqueadores de *checkpoint* imunes em diversos tipos de câncer. O Ipilimumab, por exemplo, já está aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) no tratamento de melanoma e cânceres múltiplos, assim como o Nivolumab e o Pembrolizumab, os quais têm como

alvo o PD-1.

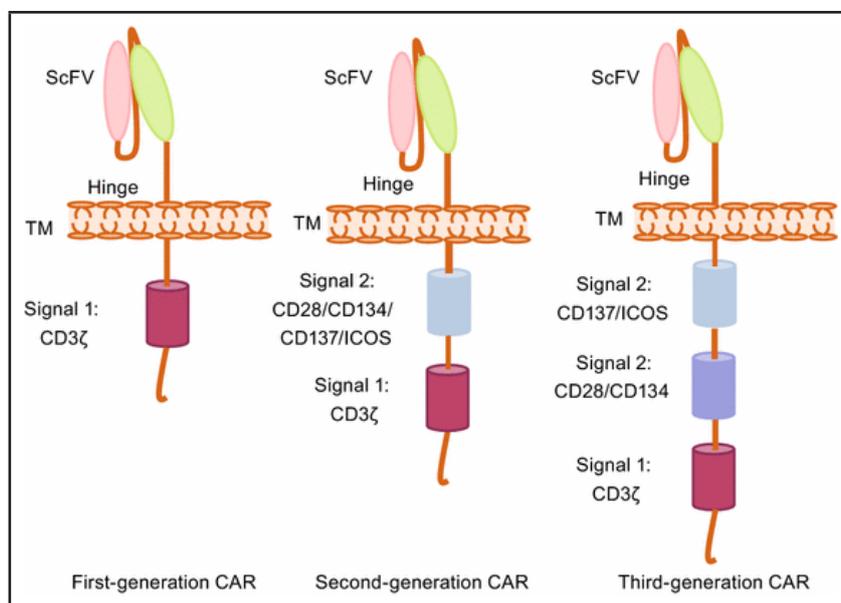
Terapia com células adotivas

Células T CAR

Constata-se que as células receptoras de antígenos quiméricos (T CAR) vem sendo a ferramenta mais precisa no tratamento imunoterápico. Essas células consistem em linfócitos T CD8 extraídos dos próprios pacientes submetidos ao tratamento imunoterápico. Após a extração, os linfócitos são mantidos em meio nutritivo, onde são apresentados a antígenos específicos do tecido tumoral. O contato com esses antígenos, somado a estímulos bioquímicos refinados, torna as células quiméricas

geneticamente capazes de produzir receptores em sua membrana denominados de receptores de antígenos quiméricos (CAR), que serão o gatilho da resposta tumoral. Sendo assim, pode-se dizer que a célula T CAR é produzida artificialmente por meio da engenharia genética e o método de aplicação no paciente é conhecido como transferência de células T CAR adotivas.

As CAR são proteínas transmembrana constituídas de três domínios funcionais principais: (a) o de reconhecimento de antígeno extracelular que contém um fragmento de cadeia variável chamado de scFV, (b) o de ancoragem na membrana plasmática e (c) o de ativação intracelular que teve sua estrutura modificada com o avanço dos estudos na área, permitindo estabelecer a diferença entre três gerações principais (Figura 4).



Fonte: Li H, Zhao Y¹².

Figura 4 - Esquema das gerações de proteínas CAR

As células da 1ª geração estavam limitadas ao sinal 1 e não possuíam moléculas co-estimulatórias, capazes de manter a resposta imune por mais de algumas semanas. Tal entrave foi superado pelas moléculas da 2ª geração, que são constituídas, além do sinal 1, por moléculas co-estimulatórias responsáveis por manter as células ativadas, proporcionando respostas antitumorais efetivas. A 3ª geração é caracterizada por possuir mais de um domínio co-estimulatório, porém os resultados do tratamento não têm uma melhora significativa em relação à 2ª geração, tornando-a menos utilizada¹².

A aplicação clínica da terapia das células T CAR foi descrita no relato de caso de um glioblastoma no lobo temporal direito de um homem de 50 anos, realizado no *City of Hope Beckman Research Institute and Medical Center*. Brown et al.¹³ constataram que as infusões intraventriculares apresentaram uma melhor resposta antitumoral em relação

às infusões intracavitárias, evidenciando a relevância da escolha do melhor método para aplicação das células T CAR, para o máximo de infiltração e atividade no tecido tumoral. Além disso, os autores a presença de efeitos colaterais brandos, como dores de cabeça, fadiga generalizada, mialgia e auras olfativas; e o retorno do paciente a suas atividades laborais, antes interrompidas pelos tratamentos convencionais de radioterapia¹³.

Vale ressaltar que a aplicação da imunoterapia em cânceres neurológicos, como o glioma, representa uma esperança aos pacientes, já que essas doenças são caracterizadas pelos altos níveis de letalidade. Por outro lado, o tratamento de cânceres envolvendo o sistema nervoso central requer atenção para: o baixo poder de regeneração desse tecido, sua funcionalidade essencial e restrições anatômicas, como a rigidez do crânio, que podem agravar situações de edema ou inflamação induzidas pelas

células imunes.

Diante disso, a escolha dos antígenos alvos para os efetores imunológicos requer um estudo rigoroso da especificidade do alvo para minimizar a chance das células antitumorais causarem danos irreversíveis ao tecido saudável¹⁴.

Células MILs

A terapia com células adotivas (ACT) usando linfócitos infiltrantes de medula (MILs) pode conferir maior imunidade antitumoral em cânceres hematológicos, já que são obtidos a partir do microambiente tumoral do próprio paciente.

O ensaio clínico de Noonan et al.² descreve o uso de MILs no tratamento de Mieloma Múltiplo, malignidade que ataca a medula óssea. Nesse estudo, vinte e cinco pacientes com doença recém-diagnosticada ou com recaída, tiveram suas MILs ativadas e expandidas em “ex vivo”. Em seguida, eles foram submetidos à terapia mieloablativa e após 3 dias receberam as infusões contendo MILs. Os resultados da pesquisa revelaram que o tratamento com MILs levou a uma maior imunidade específica ao mieloma².

Os dados obtidos no estudo atestam a maior especificidade tumoral das MILs quando ativadas, revelando seu grande diferencial em comparação com os linfócitos do sangue periférico, que, em geral, são usados para infusões. Sendo assim, a familiaridade com o ambiente imunológico onde está o tumor devido ao maior nível de especificidade antigênica inata das MILs às células da medula, a capacidade de trafegar com maior facilidade para a medula após a infusão e a persistência ao longo do tempo evidenciam maior eficácia dos MILs no combate ao tumor².

Aliás, segundo Baskar e Muthusamy¹⁵, as malignidades hematológicas são consideradas particularmente adequadas para intervenção terapêutica com respostas imunitárias mediadas por células ou por anticorpos. Assim, a aplicabilidade da imunoterapia, sobretudo das células adotivas, em cânceres hematológicos é vista como uma das mais notáveis.

Células TILs

O uso de Linfócitos Infiltrantes de Tumor (TILs) indica maiores chances de geração de respostas antitumorais satisfatórias, já que possuem ação local e familiaridade com o ambiente imunológico do tumor tratado¹⁶.

Entretanto, a intervenção com células TILs é ainda pouco viável devido a constante necessidade de mão-de-obra especializada para sua produção, gerando altos custos, e a uma alta taxa de desistência de pacientes ao tratamento, em vista da demora na produção dos TILs. O tempo para manufatura dos TILs é de cerca de 5 a 6 semanas com taxa de sucesso de 60% a 90% no caso de tumores de melanoma¹⁷. Diante disso, um estudo de Besser

et al.¹⁸ procurou observar a realização de uma nova técnica de produção de TILs, que consistia em diminuir o tempo de cultura, a fim de tornar o processo mais acessível sem perder sua eficácia, diminuindo as taxas de abandono dos pacientes. Observou-se que com a transferência dos linfócitos Jovens (Young-TIL), minimamente cultivados, para 20 pacientes, 10 obtiveram uma resposta clínica objetiva incluindo 2 respostas completas e 8 contínuas, com apenas efeitos colaterais passageiros e controláveis¹⁸.

Outro desafio das TILs é a existência de pacientes com melanoma metastático com lesões não ressecáveis, que impossibilita a extração de linfócitos T infiltrantes para fornecer à terapia¹⁹.

Células Natural Killer (NK)

As células NK são a primeira linha de defesa contra as células cancerígenas, possuem a capacidade de identificar e eliminar rapidamente essas células, por serem capazes de reconhecer o que é e o que não é próprio do organismo por meio da expressão de receptores inibitórios *killer*. Esses receptores interagem com os marcadores próprios (ex.: complexo de histocompatibilidade principal de classe I) em células saudáveis, e quando as células se tornam estressadas e perdem esses marcadores, as células NK são ativadas²⁰. A grande citotoxicidade gerada por essas células, se direcionada para células tumorais, proporciona a redução do tecido malignizado.

Entretanto, as células NK não são encontradas em números significativos em neoplasias avançadas. Assim, restaurar sua funcionalidade antitumoral poderia ser uma estratégia terapêutica promissora. Células NK que são ativadas e expandidas ex vivo podem suplementar células NK disfuncionais. De acordo com Levy et al.²¹, a imunoterapia baseada nas células *killer* induzidas por citocinas (CIK) tornou-se uma nova estratégia promissora. As células CIK são uma mistura de linfócitos T, expandidos ex vivo com citocinas, compreendendo células CD3+/CD56+, células *natural killer* (NK) CD3-/CD56+ e células T citotóxicas CD3+/CD56-. Essas células têm uma taxa de proliferação elevada, efeitos antitumorais potentes devido a capacidade funcional tanto das células T como das células NK, além de pouca citotoxicidade para as células normais e especificidade substancial para as células tumorais²².

A segurança e eficácia da imunoterapia com células dendríticas (CD) e células *killer* induzidas por citocinas (CIK) foi avaliada no câncer de mama por Hu et al.²³. Foi verificado que a terapia CD/CIK combinada com quimioterapia aumentou significativamente a resposta antitumoral, embora tenha apresentado efeitos colaterais, como leucopenia, trombocitopenia, perda de cabelo, náusea, complicações hepáticas e complicações neurológicas (típicas da quimioterapia). Contudo, os autores relatam que a vantagem da nova terapia sobre a convencional é a precisão no combate a células tumorais,

reduzindo a morte de células saudáveis. Além disso, citam também um menor desenvolvimento de resistência a drogas, possibilitando o uso da terapia por um longo período de tempo, e ressaltam a importância da vigilância imunológica após a morte das células tumorais²³.

Vacinas celulares

As vacinas de células tumorais consistem em injetar no paciente células do tumor atenuadas (sejam autólogas ou alogênicas) que foram modificadas geneticamente para estimular a resposta imune. Durante a preparação, retira-se a sua capacidade de “camuflagem” e permite que as células malignas estimulem a síntese de moléculas coestimulatórias, citocinas ou ambas combinadas. Essa nova propriedade permite a apresentação de antígenos tumorais, que desencadeiam a resposta imune.

Para atingir melhor desempenho, as Células Apresentadoras de Antígenos (APCs) também são estimuladas, por meio de Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), citocinas (ex.: IL-4) e molécula co-estimulatória (ex.: CD80). Ensaios pré-clínicos em camundongos com gliosarcoma mostraram que a infusão de IL-4 é a com mais benefícios terapêuticos, sendo que é responsável por produzir uma resposta antitumoral pautada em ativar Linfócitos *T-Helper*. Uma melhora terapêutica também foi observada ao se injetar Interferon tipo I na cavidade intracraniana²⁴.

Outro tipo notável são as vacinas de células dendríticas. Essas células são eficientes em induzir e regular respostas imunes. Elas podem ser capazes de apresentar antígenos tumorais de várias formas. A vacina pode ser confeccionada através da produção sintética similar aos dos antígenos tumorais ou pelo isolamento dos antígenos do próprio tumor para proporcionar a ação das células dendríticas. Pode-se ainda transferir RNA mensageiro que codificam esses antígenos para tais células, estimulando a síntese dessas substâncias, que desencadeiam a resposta imunológica²⁵.

CONCLUSÃO

A imunoterapia é um campo de tratamento para o câncer em desenvolvimento exponencial. O conhecimento do potencial do sistema imune contra células cancerígenas não é recente, contudo a aplicação das abordagens

imunoterapêuticas ganhou força recentemente. Cada vez mais estudos estão sendo realizados para desvendar e manipular os mecanismos imunológicos envolvidos no combate a essa doença, impulsionados pelo advento de novas tecnologias. Hoje, a imunoterapia já é vista como um dos tratamentos mais notáveis no combate a cânceres hematológicos. Além disso, essas terapias têm ganhado espaço dentro do tratamento dos cânceres sólidos.

A ascensão da imunoterapia inaugura uma alternativa para os pacientes com câncer, pois ela pode contornar problemas e limitações das terapias convencionais. Algumas de suas evidências promissoras é a atenuação dos efeitos colaterais, diante da personalização da estratégia imunoterápica que previne a destruição de células não-tumorais. Vale ressaltar também o ganho da vigilância imunológica, em que o organismo permanece monitorando e eliminando as células tumorais, e o menor desenvolvimento de resistência a drogas, que possibilita o uso prolongado da terapia.

Destaca-se também que as abordagens imunoterápicas podem ser associadas aos tratamentos convencionais, apresentando resultados até mais satisfatórios quando comparado a aplicação unicamente da imunoterapia, como no tratamento do melanoma metastático e do câncer de mama.

Dentre os tipos de imunoterapia abordados neste trabalho, os inibidores de checkpoint são uma alternativa já disponível no mercado. Muitos medicamentos foram aprovados pela FDA, consolidando esses tipos de terapia como tratamento principal para melanoma e cânceres metastáticos, por exemplo.

No entanto, os resultados mais positivos têm sido com terapias de células adotivas, como MILs, TILs e principalmente as que utilizam células T CAR. Ensaios clínicos mostraram a inovadora resposta dessas células contra o glioblastoma, um câncer sólido até então não combatido por mecanismos imunoterápicos. No entanto, a aplicação em massa dessas terapias ainda é um desafio, já que a produção das células adotivas não possui métodos consolidados de produção e envolve engenharia genética de alto custo.

Embora muitas abordagens imunoterápicas sejam experimentais e sua aplicação abrangente ainda se apresente incerta, os resultados obtidos pelos estudos clínicos demonstram uma animadora perspectiva ao redor desse novo horizonte no combate ao câncer.

Participação dos autores: *Falçoni Junior AT*: participou ativamente da concepção, realizou a análise e interpretação dos dados, redigiu o manuscrito e participou na aprovação final da versão a ser publicada. *Savazzini-Reis B*: participou ativamente da concepção, realizou a análise e interpretação dos dados, redigiu o manuscrito e participou na aprovação final da versão a ser publicada. *Zorzaneli BAC*: participou ativamente da concepção, realizou a análise e interpretação dos dados e redigiu o manuscrito. *Sadovsky CI*: participou ativamente da concepção, realizou a análise e interpretação dos dados, redigiu o manuscrito e participou na aprovação final da versão a ser publicada. *Carletti EZB*: participou da revisão do manuscrito e da aprovação final da versão a ser publicada.

REFERÊNCIAS

1. Syn NL, Teng MWL, Mok TSK, Soo RA. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):e731-e741. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30607-1.
2. Noonan KA, Huff CA, Davis J, Lemas MV, Fiorino S, Bitzan J, Ferguson A, Emerling A, Luznik L, Matsui W, Powell J, Fuchs E, Rosner GL, Epstein C, Rudraraju L, Ambinder RF, Jones RJ, Pardoll D, Borrello I. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable antitumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. *Sci Transl Med*. 2015 20;7(288):288ra78. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa7014.
3. Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(2):135-46. doi: 10.1038/nrc3670.
4. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue Sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1888599/>.
5. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res*. 1991;(262):3-11. Available from: <https://bit.ly/36OyFHs>.
6. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
7. Motz GT, Coukos G. Deciphering and reversing tumor immune suppression. *Immunity*. 2013;39(1):61-73. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.005.
8. Maus MV, Grupp SA, Porter DL, June CH. Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. *Blood*. 2014;123(17):2625-35. doi: 10.1182/blood-2013-11-492231.
9. Im A, Pavletic SZ. Immunotherapy in hematologic malignancies: past, present, and future. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):94. doi: 10.1186/s13045-017-0453-8.
10. Shi T, Ma Y, Yu L, Jiang J, Shen S, Hou Y, Wang T. Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5). pii: E1389. doi: 10.3390/ijms19051389.
11. Zhang H, Chen J. Current status and future directions of cancer immunotherapy. *J Cancer*. 2018;9(10):1773-1781. doi: 10.7150/jca.24577. eCollection 2018.
12. Li H, Zhao Y. Increasing the safety and efficacy of chimeric antigen receptor T cell therapy. *Protein Cell*. 2017;8(8):573-89. doi: 10.1007/s13238-017-0411-9.
13. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, Ostberg JR, Blanchard MS, Kilpatrick J, Simpson J, Kurien A, Priceman SJ, Wang X, Harshbarger TL, D'Apuzzo M, Ressler JA, Jensen MC, Barish ME, Chen M, Portnow J, Forman SJ, Badie B. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2561-9. doi: 10.1056/NEJMoa1610497.
14. Dietrich PY, Dutoit V, Walker PR. Immunotherapy for glioma: from illusion to realistic prospects? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:51-9. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.51.
15. Baskar S, Muthusamy N. Antibody-based therapeutics for the treatment of human B cell malignancies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(1):33-43. doi:10.1007/s11882-012-0327-7.
16. Santoiemma PP, Powell DJ Jr. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Cancer Biol Ther*. 2015;16(6):807-20. doi: 10.1080/15384047.2015.1040960.
17. Lee S, Margolin K. Tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(5):468-74. doi: 10.1007/s11912-012-0257-5.
18. Besser MJ, Shapira-Frommer R, Treves AJ, Zippel D, Itzhaki O, Hershkovitz L, Levy D, Kubi A, Hovav E, Chermoshniuk N, Shalmon B, Hardan I, Catane R, Markel G, Apter S, Ben-Nun A, Kuchuk I, Shimoni A, Nagler A, Schachter J. Clinical responses in a phase II study using adoptive transfer of short-term cultured tumor infiltration lymphocytes in metastatic melanoma patients. *Clin Cancer Res*. 2010;16(9):2646-55. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0041.
19. Rosenberg SA, Dudley ME. Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Immunol*. 2009;21(2):233-40. doi: 10.1016/j.coi.2009.03.002.
20. Shore ND. Avanços no entendimento da imunoterapia do câncer. *BJU Int*. 2015;116:321-9.
21. Levy EM, Roberti MP, Mordoh J. Natural killer cells in human cancer: from biological functions to clinical applications. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:676198. doi: 10.1155/2011/676198.
22. Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ, Gwak GY, Kim KM, Kim YJ, Lee JW, Yoon JH. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1383-91.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.055.
23. Hu J, Hu J, Liu X, Hu C, Li M, Han W. Effect and safety of cytokine-induced killer (CIK) cell immunotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(42):e8310. doi: 10.1097/MD.00000000000008310.
24. Okada H, Lieberman FS, Walter KA, et al. Autologous glioma cell vaccine admixed with interleukin-4 gene transfected fibroblasts in the treatment of patients with malignant gliomas. *J Transl Med*. 2007;5(1):67. doi: 10.1186/1479-5876-5-67.
25. Lin Y, Okada H. Cellular immunotherapy for malignant gliomas. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(10):1265-75. doi: 10.1080/14712598.2016.1214266.

Recebido: 20.11.2018

Aceito: 21.01.2020