



Imunoterapia: Um Olhar na nova modalidade terapêutica do Câncer

Alexandre Nogueira Facundo¹, Igor Marcelo Castro e Silva²

Resumo: O câncer é um problema de saúde pública com importância crescente nas últimas décadas. Novas terapias, então, têm se mostrado necessárias para garantir maior eficácia e menor morbimortalidade relacionada ao câncer, com destaque para a imunoterapia. O objetivo deste estudo é apresentar as principais modalidades e avanços no campo da imunoterapia no tratamento oncológico, através de uma revisão de literatura. O sistema imunológico exerce papel de destaque tanto na carcinogênese, como na supressão tumoral, sendo utilizado para combater o câncer em diversas modalidades, com destaque para o tratamento prévio a cirurgia e no metastático. Neste contexto, os principais desafios são a garantia da segurança a longo prazo destas novas modalidades terapêuticas, bem como a disponibilização em larga escala para permitir a aquisição de melhores resultados no tratamento do câncer.

Palavras-chave: Câncer. Tratamento, Imunoterapia.

Immunotherapy: A Look at the New Cancer Therapy

Abstract: Cancer is a public health problem of increasing importance in recent decades. New therapies, then, have been necessary to ensure greater efficacy and lower cancer-related morbidity and mortality, especially immunotherapy. The aim of this study is to present the main modalities and advances in the field of immunotherapy in cancer treatment, through a literature review. The immune system plays a prominent role in both carcinogenesis and tumor suppression, being used to fight cancer in various modalities, especially for treatment prior to surgery and metastatic. In this context, the main challenges are ensuring the long-term safety of these new therapeutic modalities, as well as making them available on a large scale to enable better results in cancer treatment.

Keywords: cancer, treatment, immunotherapy.

¹ Médico residente do Programa de Clínica Médica do Hospital Universitário Presidente Dutra (HUUFMA). Universidade Federal do Maranhão. alexandrenfacundo@hotmail.com;

² Professor orientador- Departamento Patologia-UFMA, Preceptor da Residência de Clínica Médica do Hospital Universitário Presidente Dutra (HUUFMA), Médico Oncologista do Hospital de Câncer do Maranhão Tarquínio Lopes Filho e Hospital São Domingos. Universidade Federal do Maranhão. igormarcelo23@hotmail.com.

Introdução

O câncer representa, atualmente, um desafio crescente a nível mundial. Apesar do avanço tecnológico nos cuidados em saúde observado nas últimas décadas, o câncer permanece como a segunda causa de morte no mundo, sendo responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018, com distribuição desigual entre os países (PLUMMER, et al,2016). Ao passo em que a mortalidade relacionada ao câncer tem sofrido relativa redução em países desenvolvidos, estima-se que o câncer se torne a principal causa de morbimortalidade nas próximas décadas em países em desenvolvimento. (BARBOSA,2015)

No Brasil, dados mais recentes apontam um número esperado de 600 mil novos casos de câncer por ano, para o biênio 2018-2019. Dentre estes, a grande maioria encontra-se nos cânceres relacionados à urbanização, como próstata, pulmão, mama, cólon e reto. Contudo, ainda se observa, no país, alta incidência de câncer relacionado a causas infecciosas, como colo de útero, estômago, esôfago e fígado (INCA,2018).

Neste contexto, existe interesse exponencial no desenvolvimento de novas terapias com objetivo de reduzir a morbimortalidade associada ao câncer, em especial a imunoterapia, tendo em vista o papel de destaque do sistema imunológico na fisiopatogenia do câncer. (YOUSEFI,2017)

Este artigo tem como fito demonstrar, através de revisão de literatura, a importância do sistema imunológico na fisiopatologia do Câncer, bem como as principais atualizações a respeito da imunoterapia como terapia oncológica.

O Papel do Sistema Imune no Câncer

O sistema imunológico exerce papel fundamental na manutenção da homeostase celular, sendo responsável por diversos mecanismos que impedem a formação e o crescimento tumoral, como a remoção de vírus potencialmente carcinogênicos, supressão de reações inflamatórias e a eliminação de células tumorais. A imunoterapia vem, portanto, buscar alternativas eficazes e menos danosas que as terapias convencionais praticadas no tratamento oncológico. (MAIA, 2017; CHIOSSONE,2017)

O principal objetivo consiste em obter alvos específicos que sinalizem as células tumorais e permitam ao sistema imunológico a criação de uma resposta direcionada, evitando eliminação de células sadias adjacentes. A identificação de antígenos associados a tumores, por fim, tem se mostrado essencial no advento da imunoterapia em Oncologia, que se baseia em três principais modalidades: transferência de células adotivas, vacinas e terapia com anticorpos (YOUSEFI,2017).

Anticorpos

Os anticorpos são componentes essenciais para o sistema imune humoral, uma vez que são capazes de se ligar a epítomos altamente específicos e dar início a uma resposta de sinalização que pode culminar com a morte de células infectadas ou defeituosas. O advento dos anticorpos monoclonais (mAc) abriu caminho para o desenvolvimento de terapias em larga escala que se baseiam no uso de anticorpos capazes de se ligar a células tumorais, ativando células efectoras, como as natural killers (NK), que liberam citocinas e moléculas citotóxicas capazes de induzir a lise da célula-alvo. Somam-se a este, mecanismos de morte celular induzida por anticorpos, como a fagocitose e a citotoxicidade dependente do complemento. (HENDRIKS,2017).

O primeiro e mais estudado alvo de mAc foi a proteína CTLA-4, um receptor inibitório das células T, que se liga ao CD28 de maneira competitiva, impedindo a ativação das células T e, por conseguinte, da resposta imune citotóxica. Os mAc ipilimumab e trelimumab inibem a CTLA-4 e apresentaram resultados promissores na imunoterapia de melanoma metastático. (YOUSEFI,2017).

Anticorpos anti-proteínas PD-1 e PD-L1, como Pembrolizumab, Nivolumab e Durvalumab, da mesma forma, tem demonstrado bons resultados como terapia supressora de alguns subtipos de câncer de mama metastáticos, seja como monoterapia, seja em associação a quimioterapia e radioterapia convencionais ou outras modalidades de imunoterapia (ESTEVA,2019).

Transferência de células adotivas

Consiste no uso de células específicas para antígenos tumorais, capazes de induzir uma resposta imune específica e efetiva, obtidas através de diversas técnicas de engenharia molecular, que produzem diversos subtipos de células adotivas. (YANG,2016) As principais são:

Receptores quiméricos de antígenos (CAR)

São receptores sintéticos, obtidos através de cadeias simples de anticorpos monoclonais, capazes de promover ativação e proliferação de células T de maneira específica para alvos predeterminados. A infusão de células T- CAR demonstrou remissão sustentada em mais de 40% de pacientes com câncer maligno de linhagem linfóide. Pule et al. Obtiveram resultados promissores com esta terapia em pacientes com neuroblastomas, porém o uso de T-CAR tem sido restrito a neoplasias hematológicas. (AHN,2019; PULE,2008).

Células Killers Induzidas por Citocinas (CIK)

Caracterizadas por dois principais subtipos de Linfócitos T CD8: CD3+CD56+ e CD3+CD56-. O primeiro grupo, conhecido como “células T NK”, apresenta atividade antitumoral não restrita ao MHC, contra tumores sólidos e hematológicos, já o segundo grupo se assemelha a linfócitos convencionais. O uso clínico de CIK tem se mostrado promissor em estudos recentes envolvendo pacientes com Carcinoma Hepatocelular e Linfoma de células B (MENG,2017; GAO,2017).

Células Natural Killer (CNK)

As células NK são componentes importantes dos sistemas inato e adaptativo, com função de citotoxicidade e capazes de destruir células tumorais. A ativação das CNK ocorre através da interação entre o receptor NKG2D e o ligante NKG2DL expresso na superfície tumoral, e vários são os mecanismos utilizados pelo câncer para impedir tal interação.

O objetivo da Imunoterapia baseada em CNK consiste em aumentar a expressão de NKG2D no sistema imune, através do uso de citocinas com IL-2, IL-12 e IL-15; assim como do NKG2DL na célula tumoral, através de drogas como Romidepsina, Vorinostat e Gefitinib. Há diversos estudos em andamento utilizando anti-NK2GDL em pacientes com câncer ginecológico em estado avançado ou recorrente. (DUAN,2019;GREPPI,2019)

Antígenos “Cancer-testis” (CTA)

Os CTA são antígenos normalmente presentes em células testiculares e placentárias humanas, mas que estão expressos em vários tipos de câncer e, por isso, tem sido utilizados como alvo para imunoterapia. Foram descritos, até o momento, mais de 200 subtipos de CTA, presentes no câncer de mama, pulmão, estômago, fígado, rim, próstata e cólon (LI,2017).

Vacinas

Assim como nas doenças infecciosas, o uso de vacinas na terapia oncológica tem como mecanismo principal a estimulação do sistema imune, com intuito de produzir uma eficiente resposta T-mediada a partir de um antígeno, obtido, neste caso, de uma célula tumoral. (MELIEF,2017)

As vantagens de possuir poucos efeitos colaterais e gerar imunidade duradoura, além da capacidade de estimular o sistema imune de através de múltiplos epítomos são características bastante vantajosas das vacinas a serem transpostas para o tratamento do câncer. (LI;BU,2017; ALDOUS;DONG,2018)

Existem diversos ensaios clínicos em andamento para avaliar o uso de vários tipos de vacinas em câncer, porém, apenas tem aprovação, pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA), até o momento, a TheraCys® - cadeia viva atenuada de Mycobacterium bovis para carcinoma de bexiga sem invasão muscular; a Provenge® - vacina de células dendríticas utilizada em câncer de próstata metastático; e a T-VEC or Imlytic®- vacina viral para melanoma invasivo. Todas são utilizadas em associação a outras terapias. (BEHRE,2012).

Considerações Finais

A Imunoterapia constitui, nos dias atuais, um campo promissor, com enorme potencial para o tratamento do câncer, em especial, as formas avançadas, e seu uso clínico já é uma realidade como adjuvante às chamadas terapias tradicionais, com bons resultados na supressão tumoral em longo prazo.

Contudo, ainda há desafios no que tange à utilização em larga escala desta nova modalidade terapêutica, seja ainda pelo alto custo ou baixa disponibilidade nos principais centros do país, bem como do desenvolvimento de técnicas que garantam maior eficácia da imunointervenção como principal modalidade terapêutica para os diversos tipos de câncer.

Referências

AHN, Sarah et al. Cancer immunotherapy with T cells carrying bispecific receptors that mimic antibodies. **Cancer Immunol. Res**, 2019.

ALDOUS, Amanda R.; DONG, Jesse Z. Personalized neoantigen vaccines: A new approach to cancer immunotherapy. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 26, n. 10, p. 2842-2849, 2018.

BARBOSA, Isabelle R. et al. Cancer mortality in Brazil: temporal trends and predictions for the year 2030. **Medicine**, v. 94, n. 16, 2015.. Acessado em 01 de agosto de 2019. doi:10.1097/MD.0000000000000746.

BARBOSA, Isabelle R. et al. Cancer mortality in Brazil: temporal trends and predictions for the year 2030. **Medicine**, v. 94, n. 16, 2015.. Acessado em 01 de agosto de 2019. doi:10.1097/MD.0000000000000746.

BEHRE, Ulrich et al. Clarification to Long-term anti-HBs antibody persistence and immune memory in children and adolescents who received routine childhood hepatitis B vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 813-8. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 8, n. 6, p. 813-818, 2012.

CHIOSSONE, Laura et al. Natural killer cell immunotherapies against cancer: checkpoint inhibitors and more. In: **Seminars in immunology**. Academic Press, 2017. p. 55-63.

DUAN, Shixin et al. Natural killer group 2D receptor and its ligands in cancer immune escape. **Molecular cancer**, v. 18, n. 1, p. 29, 2019.

ESTEVA, Francisco J. et al. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. **The Lancet Oncology**, v. 20, n. 3, p. e175-e186, 2019.

ESTIMATIVA, I. N. C. A. Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2017. 130 p. 2018.

GAO, Xingchun et al. Cytokine-induced killer cells as pharmacological tools for cancer immunotherapy. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 774, 2017.

GREPPI, Marco et al. Strengthening the AntiTumor NK cell function for the treatment of ovarian cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 4, p. 890, 2019.

HENDRIKS, Djoke et al. Antibody-based cancer therapy: successful agents and novel approaches. In: **International review of cell and molecular biology**. Academic Press, 2017. p. 289-383.

LI, Xiaoyu; BU, Xia. Progress in Vaccine Therapies for Breast Cancer. In: **Translational Research in Breast Cancer**. Springer, Singapore, 2017. p. 315-330.

LI, Yongfei et al. Roles of cancer/testis antigens (CTAs) in breast cancer. **Cancer letters**, v. 399, p. 64-73, 2017.

MAIA, Manuel Caitano; HANSEN, Aaron R. A comprehensive review of immunotherapies in prostate cancer. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 113, p. 292-303, 2017.

MENG, Yiming et al. Cell-based immunotherapy with cytokine-induced killer (CIK) cells: From preparation and testing to clinical application. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 13, n. 6, p. 1379-1387, 2017.

MELIEF, Cornelis JM. Cancer: precision T-cell therapy targets tumours. **Nature**, v. 547, n. 7662, p. 165, 2017.

PLUMMER, Martyn et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. **The Lancet Global Health**, v. 4, n. 9, p. e609-e616, 2016.

PULE, Martin A. et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. **Nature medicine**, v. 14, n. 11, p. 1264, 2008.

YANG, Fan et al. Adoptive cellular therapy (ACT) for cancer treatment. In: **Progress in Cancer Immunotherapy**. Springer, Dordrecht, 2016. p. 169-239.

YOUSEFI, Hila et al. Immunotherapy of cancers comes of age. **Expert review of clinical immunology**, v. 13, n. 10, p. 1001-1015, 2017.



Como citar este artigo (Formato ABNT):

FACUNDO, Alexandre Nogueira Facundo; SILVA, Igor Marcelo Castro e. Imunoterapia: Um Olhar na nova modalidade terapêutica do Câncer. **Id on Line Rev.Mult. Psic.**, Outubro/2019, vol.13, n.47, p. 556-562. ISSN: 1981-1179.

Recebido: 01/10/2019;

Aceito: 04/10/2019.