



**PROGRAMA DE APRIMORAMENTO  
PROFISSIONAL**  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS  
FUNDAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO ADMINISTRATIVO -  
FUNDAP



**BIANCA BONICENHA ROCHA**

**IMUNOTERAPIA PARA O CÂNCER**

RIBEIRÃO PRETO  
2014



**PROGRAMA DE APRIMORAMENTO  
PROFISSIONAL**  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS  
FUNDAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO ADMINISTRATIVO -  
FUNDAP



**BIANCA BONICENHA ROCHA**

**IMUNOTERAPIA PARA O CÂNCER**

Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP e FUNDAP, elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP/Divisão de Assistência Farmacêutica

**Área:** Farmácia Hospitalar

**Orientador:** Rodrigo Marangoni Fernandes

**Supervisor Titular:** Luiz Mação Sakamoto

RIBEIRÃO PRETO  
2014

## RESUMO

Evidências clínicas, experimentais e histopatológicas apontam que o sistema imune está envolvido com a erradicação do câncer, com isso, nos últimos anos, ocorreram diversos avanços na identificação molecular de antígenos tumorais e na compreensão dos mecanismos imunológicos, além disso, vários alvos foram identificados para promover respostas antitumorais em pacientes com câncer. O presente trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica sobre os principais agentes imunoterápicos disponíveis para o tratamento do câncer. Conclui-se que o microambiente do tumor é um dos principais desafios para o desenvolvimento de imunoterapias para o câncer e, provavelmente, a imunoterapia não será capaz de erradicar o tumor por si só, mas a sua combinação com outros agentes terapêuticos têm grande potencial para o sucesso clínico do tratamento do câncer nos próximos anos.

Palavras-chave: Imunoterapia. Câncer.

## **ABSTRACT**

Clinical, histopathological and experimental evidence suggests that the immune system is involved in the eradication of cancer, with that, in recent years, there have been many advances in molecular identification of tumor antigens and understanding of the immune mechanisms, in addition, several targets have been identified for promote anti-tumor responses in cancer patients. This work consisted in a bibliographic review of the main immunotherapeutic agents available for the treatment of cancer. Conclude that the tumor microenvironment is a major challenge for developing immunotherapies for cancer and probably immunotherapy is not able to eradicate the tumor itself, but in combination with other therapeutic agents have great potential for the clinical success of cancer treatment in the coming years.

Keywords: Immunotherapy. Cancer.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	6
1.1 CÂNCER .....	6
1.2 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER .....	6
1.3 ONCOGÊNESE.....	7
1.4 AGENTES CARCINOGENICOS .....	12
1.5 CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES .....	14
1.6 TRATAMENTO DO CÂNCER .....	14
1.6.1 Quimioterapia.....	16
1.6.2 Radioterapia.....	18
1.7 SISTEMA IMUNOLÓGICO.....	19
1.7.1 Histórico .....	20
1.8 ASPECTOS DA IMUNIDADE TUMORAL .....	22
1.8.2 Antígenos Tumorais .....	23
1.9 MECANISMOS DA RESPOSTA IMUNE TUMORAL .....	26
1.10 EVASÃO DE RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS POR CÉLULAS TUMORAIS ....	30
1.10.1 Mecanismos Intrínsecos de Evasão de Respostas Imunológicas pelos Tumores.....	32
1.10.2 Mecanismos Extrínsecos de Evasão de Respostas Imunológicas pelos Tumores.....	32
<b>2 OBJETIVO</b> .....	34
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	35
<b>4 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	36
4.1 IMUNOTERAPIA PARA TUMORES .....	36
4.2 IMUNOTERAPIA ATIVA ESPECÍFICA .....	38
4.3 IMUNOTERAPIA ATIVA INESPECÍFICA.....	41
4.4 ANTICORPOS MONOCLONAIS.....	42
4.5 TERAPIA CELULAR ADOTIVA.....	45
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	47
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	48

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 CÂNCER

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que se caracterizam pela perda do controle da divisão celular, o que leva a um crescimento desordenado de células anormais (malignas), que apresentam capacidade de invadir outros tecidos e órgãos (INCA, 2012).

A origem do câncer envolve fatores genéticos e ambientais, sendo os últimos responsáveis por cerca de 80% a 90% de todos os cânceres (ALBERTS et al, 2012; INCA, 2012). Os fatores ambientais referem-se aos diferentes riscos que podem ser encontrados nos ambientes em que os indivíduos são expostos ao longo da vida, como o ambiente em geral (água, terra e ar), o ambiente ocupacional (quando insalubre), o ambiente de consumo (alimentos e medicamentos) e o ambiente social e cultural, que inclui os hábitos e o estilo de vida (INCA, 2012).

Cada tipo de câncer apresenta características clínicas e biológicas diversas, as quais são fundamentais para escolha de um tratamento e seguimento adequados (INCA, 2012).

Atualmente, devido à sua importância epidemiológica, social e econômica, o câncer tem sido um dos problemas de saúde pública mais complexos que o sistema de saúde brasileiro enfrenta (INCA, 2012).

### 1.2 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2012, a incidência de câncer no mundo correspondeu a 14,1 milhões de casos, enquanto que o total de mortes por câncer no mundo foi de aproximadamente 8,2 milhões. As estimativas apontam que esses números tendem aumentar ainda mais se medidas preventivas não forem adotadas. A expectativa é que o número total de casos novos de câncer no mundo em 2030 e o número de mortes por câncer no mesmo ano sejam respectivamente, 21,4 milhões e 13,2 milhões de casos.

Nos países desenvolvidos os tipos de câncer mais frequentes na população masculina são próstata, pulmão, cólon e reto, enquanto que nas mulheres predominam os cânceres de mama, reto, cólon e pulmão. Nos países em desenvolvimento, são mais comuns nos homens os cânceres de pulmão, estômago e fígado; já nas mulheres os cânceres de mama, colo do útero e pulmão (INCA, 2014). O quadro 1 representa a estimativa para os dez tipos de câncer mais incidentes no Brasil em 2015, exceto pele não melanoma, de acordo com o sexo.

Quadro 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2015 de acordo com o sexo.

Localização primária	casos	%			Localização primária	casos	%
Próstata	68.800	22,8%	Homens	Mulheres	Mama Feminina	57.120	20,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4%			Cólon e Reto	17.530	6,4%
Cólon e Reto	15.070	5,0%			Colo do Útero	15.590	5,7%
Estômago	12.870	4,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
Cavidade Oral	11.280	3,7%			Glândula Tireoide	8.050	2,9%
Esôfago	8.010	2,6%			Estômago	7.520	2,7%
Laringe	6.870	2,3%			Corpo do Útero	5.900	2,2%
Bexiga	6.750	2,2%			Ovário	5.680	2,1%
Leucemias	5.050	1,7%			Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6%			Leucemias	4.320	1,6%

Fonte: INCA, 2014.

A estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o ano de 2015 é de que surgirão aproximadamente 576 mil novos casos de câncer no Brasil, sendo o câncer de tipo não melanoma a principal ocorrência com 182 mil casos, seguido por 69 mil casos de câncer de próstata, 57 mil de mama, 33 mil de cólon e reto, 27 mil de pulmão, 20 mil de estômago e por fim, 15 mil casos de colo de útero. Todos estes dados confirmam a magnitude da doença no país (INCA, 2014).

### 1.3 ONCOGÊNESE

Existem dois tipos de genes presentes em células normais que são responsáveis por codificar proteínas que regulam a divisão celular: os genes que promovem o crescimento celular (proto-oncogenes), e os genes que inibem o crescimento celular (genes supressores de tumor – anti-oncogenes). Alterações

genéticas nestes genes dão origem ao desenvolvimento de tumores. Os proto-oncogenes quando sofrem mutações passam a ser oncogenes, que agora são responsáveis pela malignização de células normais e se tornam excessivamente ativos na promoção do crescimento celular. Os anti-oncogenes são capazes de inibir a divisão celular porque causam danos às células impedindo o seu crescimento adequado (LODISH et al, 2004; LODISH et al, 2014; WEINBERG, 2008). O quadro 2 resume as propriedades destas classes de genes discutidas acima.

Quadro 2. As classes de genes envolvidos no estabelecimento do câncer.

	Função normal dos genes	Exemplos de produtos gênicos	Efeito da mutação	Propriedades genéticas do gene mutante	Origem das mutações
Proto-onco-genes	Promovem a sobrevivência ou proliferação celular	Proteínas antiapoptóticas, componentes da sinalização e vias de transdução de sinal que resultam na proliferação, fatores de transcrição	Mutações de ganho de função permitem proliferação desregulada e sobrevivência das células	Mutações são dominantes geneticamente	Surgem por mutações pontuais, translocação cromossomal, amplificação
Genes supressores de tumor	Inibem a sobrevivência ou proliferação celular	Proteínas promotoras de apoptose, inibidores da progressão do ciclo celular, proteínas do controle dos pontos de verificação que avaliam danos ao DNA e cromossomais, componentes de vias de sinalização que restringem a proliferação celular	Mutações de perda de função permitem proliferação desregulada e sobrevivência das células	Mutações são recessivas geneticamente	Surgem por deleção, mutações pontuais, metilação

Fonte: Adaptado de LODISH et al, 2014.

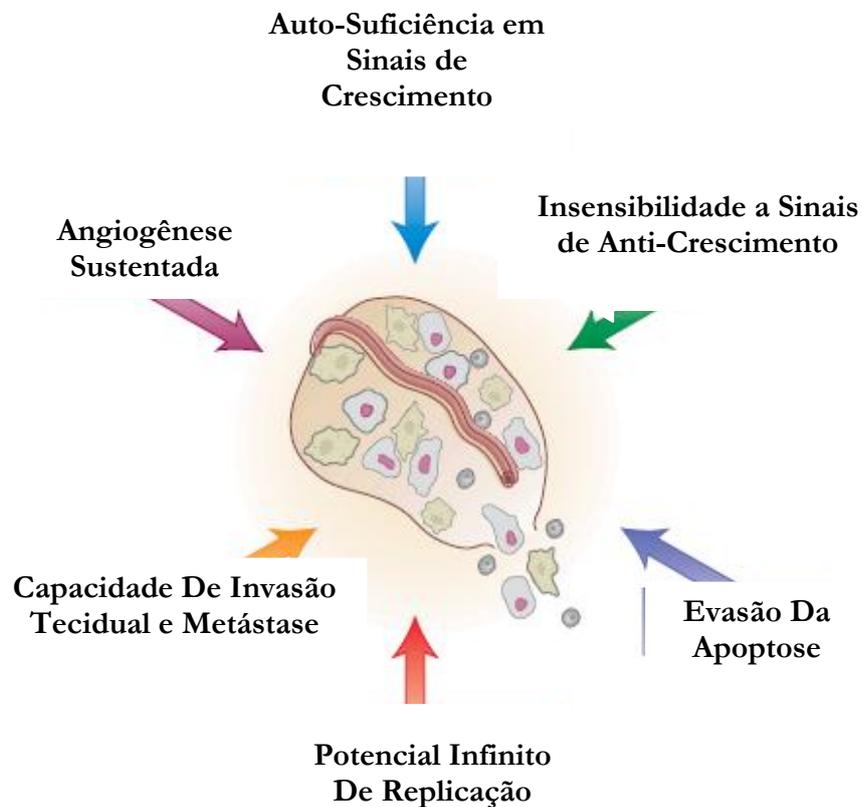
O processo de formação do câncer, a oncogênese, é o resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais. Grande parte dos cânceres surge após substâncias cancerígenas provocarem alterações genéticas nas células ou mesmo após erros de cópia e reparação de genes (LODISH et al, 2014). As mutações que levam ao desenvolvimento de um tumor geralmente ocorrem em células somáticas, as quais não são passadas para outras gerações, no entanto, certas mutações hereditárias, que acometem a linhagem germinativa, aumentam a probabilidade do câncer ocorrer em algum momento da vida (LODISH et al, 2014; ALBERTS et al, 2009).

Raramente uma única mutação em um único gene, leva ao câncer. O que normalmente ocorre é uma série de várias mutações em diversos genes que cria um tipo celular com capacidade de proliferação, a qual escapa das limitações normais do crescimento, criando oportunidades para mutações adicionais. O clone destas

células dá origem a um tumor. São necessários vários anos para ocorrer um acúmulo de múltiplas mutações e assim, originar um tumor, por isso a maioria dos cânceres se desenvolve na vida adulta (LODISH et al, 2014; ALBERTS et al, 2009).

Durante a oncogênese, as alterações de seis propriedades fundamentais das células são responsáveis pelo desenvolvimento do caráter maligno das células tumorais, como ilustrado na figura 1. Todas essas características são vias de escape dos processos normais de regulação de crescimento e morte celular, o que permite que as células cancerígenas continuem a se propagar e a formar uma massa tumoral (LODISH et al, 2014; WEINBERG, 2008).

Figura 1. Alterações celulares que levam à oncogênese.



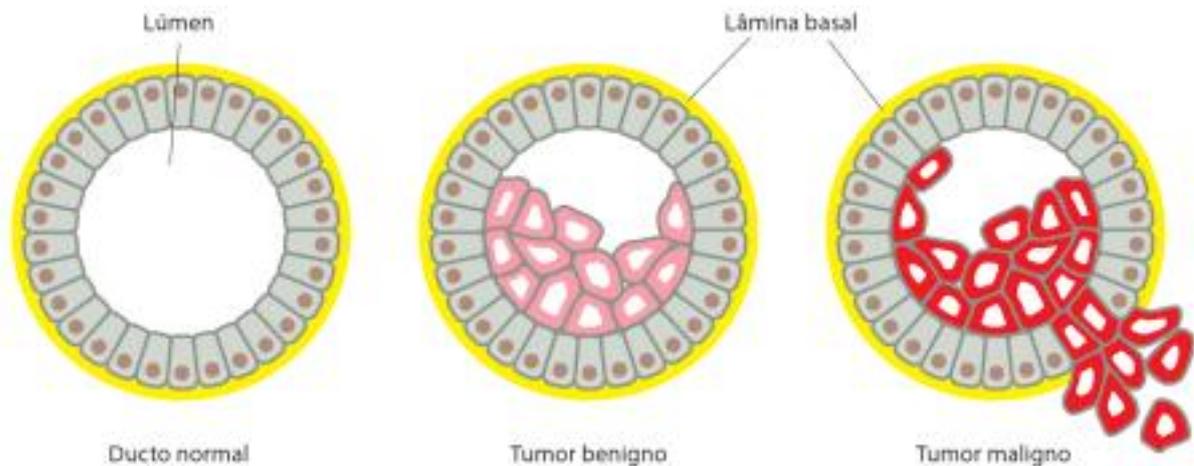
Fonte: Adaptado de LODISH et al, 2004

Os tumores surgem com bastante frequência, grande parte não representa grandes riscos, pois são tumores benignos, neoplasias que crescem de forma organizada, lenta e delimitada, não apresentando chances de invadir outros tecidos. Os tumores benignos somente se tornam uma ameaça quando o volume da massa tumoral comprime os órgãos e tecidos adjacentes ou quando as próprias células do

tumor produzem uma quantidade excessiva de substâncias biologicamente ativas, como hormônios. O lipoma, o mioma e o adenoma são exemplos de tumores benignos (LODISH et al, 2004; ALTEI, 2014; INCA, 2012).

Em contraste, os tumores malignos têm um maior grau de autonomia e capacidade de migrar para regiões distantes do tumor primário, causando um tumor secundário, um processo denominado metástase, o qual é muito agressivo e provoca a morte das células normais do tecido afetado, como apresentado pela figura 2. Portanto, a capacidade de invasão a tecidos adjacentes e disseminação do tumor para locais distantes do tumor primário são as principais características que diferenciam os tumores benignos dos tumores metastáticos (malignos) (LODISH et al, 2014; ALTEI, 2014; INCA, 2012).

Figura 2. Tumor benigno *versus* tumor maligno.



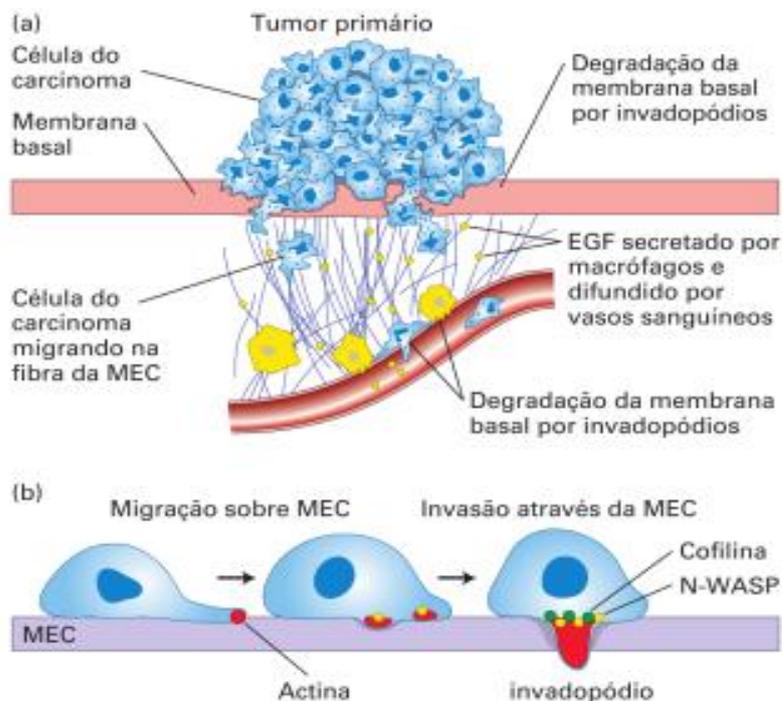
Fonte: Alberts et al, 2009.

A metástase é um processo complexo que leva muitos passos. As células cancerosas não invadem outros tecidos aleatoriamente, a invasão tecidual resulta de interações entre a célula tumoral com o microambiente onde estas células estão localizadas. Quando as células tumorais sintetizam fatores de crescimento e de angiogênese, a metástase é facilitada. Os tumores requerem a formação de novos vasos sanguíneos para que as células tumorais possam receber oxigênio e nutrientes a fim de crescer para uma grande massa. Os tecidos que produzem fatores anti-proliferativos, inibidores de enzimas proteolíticas e fatores anti-angiogênese possuem certa resistência à metástases, enquanto que os tecidos produtores de fatores de crescimento, tais como ossos, vasos sanguíneos e fígado,

facilitam a formação de novos vasos sanguíneos e, conseqüentemente, o surgimento de metástases. (LODISH et al, 2014; WEINBERG, 2008).

As propriedades migratórias das células metastáticas são adquiridas em um processo denominado transição epitélio-mesenquimal (EMT). As células normais estão restritas ao seu local, localizam-se em um órgão ou tecido, a partir de adesão celular e algumas barreiras físicas, como a membrana basal, situada subjacente às células epiteliais e envolvendo as células endoteliais. Ao contrário, as células cancerosas são capazes de penetrar na membrana basal a partir de uma célula saliente, o “invadopódio”, como representado na figura 3 (LODISH et al, 2014).

Figura 3. Etapas da metástase.



(a). As células do tumor primário deixam a membrana basal, utilizando fibras da matriz extracelular (MEC) para chegar aos vasos sanguíneos. Este processo é conduzido por alguns sinais, como o fator de crescimento epidermal (EGF), secretado por macrófagos. Nos vasos sanguíneos, as células cancerígenas entram subjacentes às células endoteliais e passam para a corrente sanguínea.

(b). As células do carcinoma penetram a matriz extracelular e as paredes dos vasos sanguíneos pela extensão dos invadopódios, os quais sintetizam metaloproteases e outras proteases que abrem caminho na matriz.

Fonte: Lodish et al, 2014.

## 1.4 AGENTES CARCINOGENICOS

Segundo Alberts et al (2009), entre 80% a 90% dos cânceres poderiam ser evitados ou ao menos adiados evitando a exposição à certos agentes. Portanto, a identificação de substâncias carcinogênicas constitui uma das formas de prevenir o câncer.

Há três classes de agentes carcinógenos: os carcinógenos químicos, a radiação e a luz ultravioleta. Tipicamente, os carcinógenos químicos provocam alterações simples localizada na sequência de nucleotídeos, enquanto que a radiação geralmente causa quebras cromossômicas e translocações, por fim, a luz ultravioleta leva a alterações específicas nas bases do DNA (ALBERTS et al, 2009).

Cada tipo de câncer têm diferentes fatores de risco ambiental, o quadro 1 relaciona os fatores ambientais e de estilo de vida que interferem no surgimento de câncer.

Quadro 1. Relação dos fatores ambientais e de estilo de vida com o câncer.

<b>Fatores ambientais e de estilo de vida</b>	<b>Câncer</b>
Exposição ocupacional	Vários Tipos
Relacionados ao tabagismo	Pulmões, rins, bexiga
Dieta: baixa em vegetais, alta em sal e nitrato	Estômago e esôfago
Dieta: alta em gorduras, baixa fibra, frituras e fervedos	Intestinos, pâncreas, próstata, mama
Tabaco e álcool	Boca e garganta

Fonte: Adaptado de Alberts et al, 2009.

Os carcinógenos podem ser classificados em agentes iniciadores ou promotores de tumor. Agentes iniciadores são aqueles que provocam um dano genético latente, ou seja, levam a uma mutação que aumenta a incidência de câncer quando da exposição ao mesmo agente ou a outro tipo de agressão. Agentes químicos mutagênicos e carcinogênicos como o benzo[a]pireno e o dimetilbenzo[a]antraceno, são exemplos destes agentes (ALBERTS et al, 2009).

Agentes promotores de tumor não são substâncias mutagênicas, eles podem provocar câncer em tecidos que tenham previamente sido expostos aos iniciadores

de tumor. Os principais iniciadores de tumor são os ésteres de forbol (ALBERTS et al, 2009).

A resposta inflamatória é o efeito imediato dos agentes promotores, o que causa a secreção de fatores de crescimento e proteases, culminando no estímulo da divisão celular. A figura 4 mostra o efeito de um promotor de tumor, o desenvolvimento de um ambiente favorável à expansão de células tumorais (ALBERTS et al, 2009).

O câncer só ocorre quando a exposição a um agente iniciador é seguida da exposição ao promotor e esta deve superar certo limite. Outra situação em que o câncer também pode se desenvolver é quando ocorrem exposições repetidas apenas ao agente iniciador (ALBERTS et al, 2009).

Figura 4. Ação do agente promotor de câncer



Fonte: Alberts et al, 2009

## 1.5 CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES

Os diferentes tipos de câncer são classificados de acordo com o tecido do qual a célula tumoral se originou. Os tumores recebem o sufixo – oma ao termo que designa o tecido que os originou (INCA, 2012; LODISH et al, 2014):

- Carcinomas: tumores malignos originados dos epitélios de revestimento externo e interno;
- Adenocarcinomas: tumores malignos originados dos epitélios de origem glandular;
- Sarcomas: tumores malignos originados dos tecidos mesenquimais;
- Linfomas: tumores malignos originados dos linfócitos;
- Leucemias: tumores malignos originados das células da medula óssea responsáveis pela produção de leucócitos;
- Mielomas: tumores malignos originados das células plasmáticas da medula óssea;
- Melanomas: tumores malignos originados dos melanócitos.
- Gliomas: tumores malignos originados das células da glia encefálica;

Existem ainda, outras formas de nomear os tumores, como a utilização do nome dos cientistas que os descreveram pela primeira vez: linfoma de Burkitt, sarcoma de Kaposi e tumor de Wilms. Por fim, há o emprego de nomenclaturas sem o sufixo – oma, tais como a doença de Hodgkin, mola hidatiforme e micose fungoide (INCA, 2012).

De acordo com Alberts et al (2009), cerca de 80% dos cânceres são carcinomas, provavelmente devido a intensa proliferação epitelial em adultos, ou mesmo pela maior frequência de exposição dos tecidos epiteliais à agentes físicos e químicos que favorecem o desenvolvimento do câncer.

## 1.6 TRATAMENTO DO CÂNCER

As células cancerosas podem ser eliminadas por diferentes processos, porém há certa dificuldade em garantir que os tratamentos disponíveis erradiquem todas estas células. Existem três enfoques principais convencionais no tratamento do câncer: excisão cirúrgica, radioterapia e quimioterapia. A maioria das células cancerosas é frequentemente morta por quimioterapia e radioterapia. Raramente o

procedimento cirúrgico elimina todas as metástases, ao passo que os tratamentos que matam as células cancerosas apresentam como desvantagem a toxicidade para as células normais (ALBERTS et al, 2009; RANG et al, 2007; WAYTECK et al, 2013).

As terapias antineoplásicas têm como alvo as anormalidades moleculares das células cancerosas que as diferenciam das células normais, como a instabilidade genética. A maioria dos fármacos e a radiação ionizante agem lesionando o DNA. Eles eliminam preferencialmente certos tipos de células cancerosas porque estas células mutantes apresentam poucas propriedades para sobreviver aos danos (ALBERTS et al, 2009).

De acordo com Alberts et al (2009), da mesma forma que as anormalidades moleculares das células cancerosas podem aumentar a sua sensibilidade aos agentes citotóxicos, outras podem aumentar sua resistência. À medida que as células cancerosas evoluem para metástase, elas necessitam possuir um defeito de manutenção no seu DNA para permitir o acúmulo de novas mutações. Elevadas taxas de mutações anormais permitem células cancerosas mais heterogêneas, impossibilitando um tratamento único para o câncer. Desse modo, a instabilidade genética contribui para que muitos cânceres desenvolvam resistência a fármacos terapêuticos. A resistência a fármacos continua sendo um obstáculo ao tratamento bem-sucedido do câncer (ALBERTS et al, 2009; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Nas últimas décadas, diante dos avanços da biologia molecular do câncer, o tratamento do câncer sofreu uma notável transformação. Houve a descoberta de novos alvos terapêuticos específicos: receptores de fatores de crescimento, vias de sinalização intracelulares, processos epigenéticos, vascularidade dos tumores, defeitos no reparo do DNA e vias de morte celular. Todos esses alvos são essenciais para a sobrevivência e proliferação das células tumorais, com isso tem impulsionado o desenvolvimento de novas terapias antineoplásicas (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; WAYTECK et al, 2013).

### 1.6.1 Quimioterapia

A quimioterapia é a forma de terapia sistêmica do câncer e possui diferentes finalidades (INCA, 2012):

- Quimioterapia Neoadjuvante: indicada para reduzir o tamanho do tumor e permitir uma complementação terapêutica com a cirurgia e/ou radioterapia.
- Quimioterapia Adjuvante: se segue à cirurgia curativa, tendo a finalidade de esterilizar células residuais locais ou circulantes, reduzindo a incidência de metástases.
- Quimioterapia Curativa: tem o objetivo de alcançar o controle completo do tumor, isto é, sua cura, podendo ou não estar associada à cirurgia e à radioterapia.
- Quimioterapia Paliativa: não tem finalidade curativa, é utilizada com a finalidade de melhorar a qualidade da sobrevivência do paciente, para a palição de sinais e sintomas que comprometem a sua capacidade funcional.

Embora os agentes quimioterápicos apresentem sucesso terapêutico, a toxicidade desses fármacos é alta e o índice terapêutico é estreito, dessa forma a quimioterapia também pode afetar tecidos que se proliferam rapidamente (medula óssea, folículos pilosos e epitélio intestinal). Os principais efeitos que os quimioterápicos podem provocar incluem vômitos, náuseas, esterilidade, teratogenicidade e alopecia (RANG et al, 2007).

O tratamento quimioterápico do câncer é composto por fármacos com diferentes mecanismos de ação e estruturas. As principais classes de quimioterápicos incluem agentes alquilantes, análogos antimetabólicos do ácido fólico, das pirimidinas e das purinas, produtos naturais, hormônios e antagonistas hormonais (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). O quadro 2 descreve as principais classes e exemplos de quimioterápicos.

Quadro 2. Classes de quimioterápicos.

<b>Agentes alquilantes</b>		
<b>TIPO DE AGENTE</b>	<b>NOMES GENÉRICOS</b>	<b>DOENÇA</b>
Mostardas nitrogenadas	Mecloretamina	Doença de Hodgkin
	Ciclofosfamida	Leucemia linfocítica aguda e crônica; doença de Hodgkin; linfoma não Hodgkin; mieloma múltiplo; neuroblastoma; cânceres de mama, ovário e pulmão; tumor de Wilms; cânceres de colo uterino, testículo; sarcoma de tecidos moles
	Ifosfamida	
Derivado da metilidrazina	Melfalano	Mieloma múltiplo
	Clorambucila	Leucemia linfocítica crônica; macroglobulinemia
	Procarbazina ( <i>N</i> -metilidrazina, MIH)	Doença de Hodgkin
Alquil sulfonato	Bussulfano	Leucemia mielógena crônica, transplante de medula óssea
Nitrosureias	Carmustina (BCNU)	Doença de Hodgkin; linfoma não Hodgkin; glioblastoma
	Estreptozocina (estreptozotocina)	Insulinoma pancreático maligno; carcinoide maligno
	Bendamustina	Linfoma não Hodgkin
Triazenos	Dacarbazina (DTIC; dimetiltriazenoimidazol carboxamida),	Melanoma maligno; doença de Hodgkin; sarcomas de tecidos moles; melanoma
	Temozolomida	Gliomas malignos
Complexos de coordenação da platina	Cisplatina, carboplatina, oxaliplatina	Cânceres de testículo, ovário, bexiga, esôfago, cabeça e pescoço, cólon e mama
<b>Antimetabólitos</b>		
<b>TIPO DE AGENTE</b>	<b>NOMES GENÉRICOS</b>	<b>DOENÇA</b>
Análogo do ácido fólico	Metotrexato (ametopterina)	Leucemia linfocítica aguda, coriocarcinoma; cânceres de mama, cabeça e pescoço e pulmão; sarcoma osteogênico; câncer de bexiga
Análogos da pirimidina	Pemetrexede	Mesotelioma, câncer de pulmão
	Fluorouracila (5-fluorouracila, 5-FU), capecitabina	Cânceres de mama, cólon, esôfago, estômago, pâncreas, cabeça e pescoço; lesão cutânea pré-maligna (tópica)
	Citarabina (citosina arabinosídeo)	Leucemia mielógena aguda e linfocítica aguda; linfoma não Hodgkin
	Gencitabina	Cânceres de pâncreas, ovário e pulmão
Análogos da purina e inibidores relacionados	5-azacitidina	Mielodisplasia
	Desoxi-5-azacitidina	"
	Mercaptopurina (6-mercaptopurina, 6-MP)	Leucemia mielógena e linfocítica aguda; linfoma não Hodgkin de células pequenas
	Pentostatina (2'-desoxicoformicina)	Leucemia de células pilosas; leucemia linfocítica crônica; linfoma não Hodgkin de células pequenas
	Fludarabina	Leucemia linfocítica crônica
	Clofarabina	Leucemia mielógena aguda
Nelarabina	Leucemia de células T, linfoma	

Produtos naturais		
TIPO DE AGENTE	NOMES GENÉRICOS	DOENÇA
Alcaloides da vinca	Vinblastina	Doença de Hodgkin; linfoma não Hodgkin; câncer de testículo
	Vinorelbina	Câncer de mama e de pulmão
	Vincristina	Leucemia linfocítica aguda; neuroblastoma; tumor de Wilms; rabdomiossarcoma; doença de Hodgkin; linfoma não Hodgkin
Taxanos	Paclitaxel, docetaxel	Cânceres de ovário, mama, pulmão, próstata, bexiga, cabeça e pescoço
Etipodofilotoxinas	Etopósido	Cânceres de testículo, de pulmão de células pequenas e outros cânceres de pulmão, câncer de mama; doença de Hodgkin; linfomas não Hodgkin; leucemia mielógena aguda; sarcoma de Kaposi
		Leucemia linfoblástica aguda em crianças
Camptotecinas	Tenopósido	Câncer de ovário; câncer de pulmão de células pequenas
	Topotecana, irinotecano	Câncer de cólon
Antibióticos	Dactinomicina (actinomicina D)	Coriocarcinoma; tumor de Wilms; rabdomiossarcoma; câncer de testículo; sarcoma de Kaposi
	Daurorubicina (daunomicina, rubidomicina)	Leucemias mielógena aguda e linfocítica aguda
	Doxorubicina	Sarcomas de tecidos moles, osteogênico e outros sarcomas; doença de Hodgkin; linfoma não Hodgkin; leucemia aguda; cânceres de mama, geniturinário, de tireoide, pulmão e estômago; neuroblastoma e outros sarcomas da infância e do adulto
		Sarcomas de tecidos moles, câncer de ovário
Equinocandinas	Yondelis	Leucemia mielógena aguda; cânceres de mama e de próstata
Antracenediona	Mitoxantrona	Cânceres de testículo e colo uterino; doença de Hodgkin; linfoma não Hodgkin
	Bleomicina	Cânceres de estômago, anal e de pulmão
	Mitomicina C	Leucemia linfocítica aguda
Enzimas	L-Asparaginase	

Fonte: Brunton; Chabner; Knollmann, 2012

Os cânceres mais susceptíveis ao tratamento quimioterápico são aqueles com elevadas taxas de células em fase de proliferação (leucemias, linfomas). Por conseguinte, as neoplasias de crescimento lento são menos responsivas ao tratamento, como é o caso da maioria dos tumores sólidos, à medida que o tumor cresce, a taxa de crescimento diminui (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; RANG et al, 2007).

### 1.6.2 Radioterapia

A radioterapia é a forma de tratamento local do câncer que utiliza radiação e que pode ser indicada de forma exclusiva ou em associação com outras terapias. As fontes de energia empregadas na radioterapia são diversas, a radiação pode ser gerada a partir da energia elétrica, liberando raios X e elétrons, ou a partir de fontes de isótopo radioativo, que geram raios gama (INCA, 2012).

As doses de radiação são pré-calculadas e são aplicadas a um volume de tecido que inclui o tumor objetivando erradicar as células tumorais sem causar danos

às células normais vizinhas. A radiação interage com as células do tumor e originam elétrons que ionizam o meio e causam efeitos químicos que incluem hidrólise da água e ruptura das cadeias de DNA. As células são mortas por diferentes mecanismos, como a inativação de sistemas vitais e incapacidade de reprodução (INCA, 2012).

Os efeitos das radiações, normalmente, são bem tolerados, os principais efeitos imediatos são anovulação ou azoospermia, epitelites, mucosites e mielodepressão. Os efeitos tardios são raros e somente ocorrem se as doses de tolerância dos tecidos normais são ultrapassadas. Os efeitos tardios manifestam-se por atrofias e fibroses (INCA, 2012).

## 1.7 SISTEMA IMUNOLÓGICO

Historicamente, o sistema imunológico é considerado o responsável por combater doenças infecciosas, no entanto, o sistema imunológico também apresenta propriedades para o combate de outras doenças, como o câncer (BERGMAN, 2009).

Classicamente, o sistema imune é dividido em sistema imune inato e sistema imune adaptativo. A primeira linha de defesa constitui uma resposta imunológica não-específica, a resposta imune inata, formada por células como macrófagos, células NK e pelo sistema complemento. A resposta imune adaptativa é um tipo de resposta específica e é subdividida em dois tipos de respostas: humoral (anticorpos) e celular (células T-específicas) (WHELAN et al, 2003; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2014).

De acordo com o conceito de vigilância imunológica, imposto desde a década de 50, uma das funções fisiológicas do sistema imunológico é reconhecer e destruir os clones de células mutadas e as próprias células tumorais. Apesar disso, essa função nem sempre é eficiente (como será descrito mais adiante) (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012).

Várias linhas de pesquisa apoiam a evidência de que o sistema imune está envolvido com a erradicação do câncer, dentre essas evidências podem ser citadas (BERGMAN, 2009):

- A remissão espontânea do câncer em pacientes sem tratamento;

- A presença de linfócitos T citotóxicos em infiltrados circundantes aos tumores ou nódulos linfáticos;
- A presença de monócitos, linfócitos e plasmócitos nos tumores;
- O aumento da incidência de alguns tipos de câncer em pacientes que estão imunodeprimidos; (Ex: O surgimento de Sarcoma de Kaposi em pacientes aidéticos, neoplasias variadas em pacientes transplantados sob regime supressor)
- Os registros de remissões do câncer com o uso de imunomoduladores.

Ainda, de acordo com Abbas, Lichtman e Pillai (2009), as evidências que sustentam a ação do sistema imunológico contra tumores estão resumidas na figura 5.

Figura 5. Evidências da imunidade tumoral.

Evidência	Conclusão
<b>Observações histopatológicas e clínicas:</b> infiltrados linfocíticos circundam alguns tumores, e o aumento da drenagem dos linfonodos está correlacionado com um melhor prognóstico	Respostas imunes contra tumores inibem o crescimento tumoral
<b>Experimental:</b> transplantes de um tumor são rejeitados por animais previamente expostos a esse tumor; a imunidade aos transplantes de tumores pode ser transferida pelos linfócitos a partir de um animal contendo o tumor	A rejeição ao tumor mostra características de imunidade adaptativa (especificidade, memória) e é mediada por linfócitos
<b>Clínico e experimental:</b> indivíduos imunodeficientes têm uma incidência aumentada de alguns tipos de tumores	O sistema imune protege contra o crescimento de tumores (o conceito de "vigilância imune")

Fonte: Abbas, Lichtman Pillai, 2012.

### 1.7.1 Histórico

Durante o século XX, as interações entre as células do sistema imunológico e do tumor foram alvo de investigação para o tratamento para o câncer. Em 1890, Dr. William Coley, um cirurgião do Hospital do Câncer de Nova York, analisou os casos de pacientes com sarcoma e notou que, com algumas exceções, esses pacientes tiveram uma rápida recorrência da doença após o tratamento. Além disso, o cirurgião percebeu que neste período sempre havia alguma infecção. Esta associação foi também relatada por outros pesquisadores, como a regressão do

câncer e a malária e a tuberculose (AMOS, LINEHAN, EBERLEIN, 2001; ITO; CHANG, 2013).

O grupo de pesquisa do Dr. Coley estudou por 15 anos os casos de sarcoma dos pacientes atendidos no Hospital do Câncer de Nova York. Dentre os noventa casos analisados, um deles chamou atenção do médico: um paciente de 29 anos do sexo masculino com sarcoma de células redondas do pescoço submetido cinco vezes à ressecção cirúrgica do tumor. Nas primeiras quatro cirurgias ocorreram recidivas do tumor, enquanto que na quinta ressecção, o tumor foi parcialmente ressecado. Durante o último procedimento o paciente sofreu uma grave infecção por Erisipela (infecção superficial da pele por *Streptococcus*), e, surpreendentemente, o paciente se recuperou da infecção e o restante do tumor regrediu. O paciente foi acompanhado pelo grupo durante 7 anos e não houve recidiva do tumor (AMOS, LINEHAN, EBERLEIN, 2001; ITO; CHANG, 2013).

Baseados no caso descrito acima, Coley e seus colaboradores argumentaram que se uma infecção acidental de Erisipela pode desencadear no organismo a erradicação das células tumorais, uma inoculação de bactérias poderia alcançar resultados semelhantes. Diante disso, em 1891, Coley iniciou tratamentos experimentais em pacientes com sarcoma de tecidos moles e câncer inoperável no osso usando a “toxina de Coley”, uma combinação de *Streptococcus pyogenis* e *Serratia marcescens*. Os estudos seguiram por mais 40 anos e apresentaram uma taxa de sobrevivência de 5 anos > 44% nesses pacientes, porém a estratégia adotada por Coley caiu em desuso devido à falta de documentação do acompanhamento dos pacientes e ainda, haviam dificuldades na preparação e administração das toxinas. Com o surgimento de outras terapias, a quimioterapia e a radioterapia, o uso das toxinas foi suspenso (AMOS, LINEHAN, EBERLEIN, 2001; SHAHANI, SINGH, KHARDORI, 2012; ITO, CHANG, 2013).

Apesar de a quimioterapia e a radioterapia terem beneficiado e até curado pacientes com câncer, a incidência de recorrência da doença ainda é um importante problema que geralmente decorre da resistência aos fármacos. Portanto, o desenvolvimento de terapias adicionais para eliminar as células tumorais resistentes e que apresentem menor toxicidade tornou-se necessário (BORGHAEI, SMITH, CAMPBELL, 2009).

Nos últimos anos, a descoberta de que o sistema imunológico pode ser induzido por estímulos externos para destruir células tumorais e erradicar tumores

impulsionou novos caminhos para a imunoterapia tumoral. A imunoterapia foi baseada nos estudos de Coley e foi suplementada com os avanços da identificação molecular de antígenos tumorais e da compreensão dos mecanismos imunológicos, vários alvos foram identificados para promover respostas antitumorais em pacientes com câncer (BORGHAEI, SMITH, CAMPBELL, 2009). Exemplos atuais da aplicação da imunoterapia tumoral são as vacinas contra o vírus causador da hepatite B (causa de uma forma comum de câncer de fígado) e papilomavírus humano (causador de câncer cervical), que vêm contribuindo na prevenção do câncer (BORGHAEI, SMITH, CAMPBELL, 2009).

De acordo com Bergman (2009), nos próximos anos, é bem provável que a imunoterapia seja incorporada aos tratamentos clássicos do câncer, que hoje são compostos pela tríade cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

## 1.8 ASPECTOS DA IMUNIDADE TUMORAL

Vários experimentos com animais e experiências clínicas provaram que os tumores desencadeiam respostas imunológicas por expressarem antígenos. A histopatologia evidenciou que muitos tumores estão circundados por infiltrados de células mononucleares constituídos de linfócitos T, células *natural killer* (NK) e macrófagos. Nos linfonodos estão presentes linfócitos e macrófagos ativados drenando os locais de crescimento tumoral (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012).

Pressupõe-se que a imunogenicidade dos tumores deve-se aos antígenos expressos nas células tumorais, que são reconhecidos como estranhos pelo sistema imunológico adquirido, ocasionando a ativação das células T. Os linfócitos T citotóxicos (CTL) são as principais células envolvidas na imunidade tumoral, porém frequentemente as respostas imunológicas contra os tumores é falha (WHELAN et al, 2003; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; WAYTECK et al, 2013). Dentre as três principais razões para a pouca efetividade da imunidade para erradicar as células tumorais estão:

- A maior parte dos tumores expressa somente alguns antígenos, portanto a maioria dos tumores são fracamente imunogênicos. Os tumores que apresentam alta imunogenicidade são aqueles induzidos por vírus oncogênico e carcinógenos potentes. Assim, a eficácia da imunidade tumoral e a da vigilância imunológica

variam conforme o tipo de tumor (NELLER; LÓPEZ; SHMIDTH, 2008; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012);

- O rápido crescimento e o elevado grau de disseminação do tumor, muitas vezes, superam a capacidade do sistema imunológico de eliminar todas as células cancerosas (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012);

- Vários tumores possuem mecanismos especializados para escapar da resposta imunológica tumoral do hospedeiro: perda de expressão de antígenos, interrupção da expressão de moléculas de MHC (complexo principal de histocompatibilidade) ou de moléculas envolvidas no processamento de antígenos, expressão de ligantes para os receptores inibidores da célula T e indução das células T reguladoras ou a secreção de citocinas que suprimem as respostas imunológicas (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2014);

### 1.8.1 Antígenos Tumorais

Conforme Abbas, Lichtman e Pillai (2014), os antígenos tumorais podem resultar de oncogenes ou genes supressores de tumores, ou ainda, podem ser produtos de proteínas celulares modificadas que não contribuem com o fenótipo maligno, moléculas estruturalmente normais expressas de maneira aberrante ou excessiva e produtos de vírus oncogênicos.

Uma ampla diversidade de antígenos tumorais capazes de serem reconhecidos por linfócitos B e T vem sendo identificados em cânceres humanos e animais, o que é muito importante, pois eles podem ser incorporados às vacinas tumorais, e, além disso, anticorpos e células T efetoras podem ser produzidos contra esses antígenos (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012).

Na maioria das células malignas os antígenos podem ser expressos, portanto, os mecanismos especiais para indução de respostas imunológicas contra os tumores devem ser eficazes para diversos tipos de células (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2014).

A primeira classificação dos antígenos tumorais os dividiu em classes de acordo com seus padrões de expressão. Aqueles expressos somente em células tumorais, mas não em células normais, são classificados como Antígenos Específicos de Tumores; podendo ou não ser exclusivos de um determinado tipo de

tumor (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; WAYTECK et al, 2013). Os Antígenos Específicos de Tumores configuram alvos ideais para a imunoterapia, pois são exclusivos de células malignas, o que minimiza a toxicidade e o risco de autodestruição das células normais. Além disso, respostas imunes mais eficientes podem ser geradas, visto que o sistema imune não foi exposto anteriormente a esses antígenos e assim não há tolerância imunológica (SCHIETINGER, PHILIP, SCHREIBER, 2008; WAYTECK et al, 2013).

Os antígenos tumorais expressos tanto em células normais como em células tumorais recebem a classificação de Antígenos Associados a Tumores; normalmente são constituintes das células normais cuja expressão é aberrante ou desregulada em tumores (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; WAYTECK et al, 2013). Devido à sua expressão em células normais, os Antígenos Associados a Tumores são mais propensos a induzir uma tolerância imunológica e assim, gerar respostas imunológicas menos eficazes (SCHIETINGER, PHILIP, SCHREIBER, 2008; WAYTECK et al, 2013).

Conforme a classificação moderna, os antígenos tumorais também podem ser classificados de acordo com sua estrutura molecular e origem (WHELAN et al, 2003; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012). As principais categorias de antígenos tumorais incluem aqueles conhecidos por induzir respostas imunológicas contra tumores, e também, os antígenos associados a tumores, que não necessariamente geram respostas imunológicas naturais no hospedeiro, mas que são alvos potenciais para imunoterapia e marcadores para o diagnóstico clínico (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012). A seguir estão descritas as principais classes de antígenos tumorais segundo a classificação moderna:

- *Produtos de Gene Mutados*: são proteínas anormais derivadas de oncogenes e genes supressores de tumor mutados que, portanto, são reconhecidas como antígenos tumorais (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012);
- *Proteínas Celulares Não Mutadas Anormalmente Expressas*: consistem de proteínas normais produzidas em níveis baixos nas células normais e superexpressas nas células tumorais, funcionando assim, como antígenos tumorais (NELLER; LÓPEZ; SHMIDT, 2008; SCHIETINGER, PHILIP, SCHREIBER, 2008; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; WAYTECK et al, 2013);
- *Antígenos de Vírus Oncogênico*: são produtos de vírus oncogênicos, como o papilomavírus humano (HPV) e o vírus Epstein-Barr (EBV), que atuam como

antígenos tumorais e geram respostas específicas de células T capazes de eliminar os tumores (WHELAN et al, 2003; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012). O conceito de vigilância epidemiológica é mais consolidado para tumores induzidos por vírus oncogênicos do que para outros tipos de tumores, visto que o sistema imune competente é capaz de reconhecer e destruir as células infectadas pelos vírus (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012);

- *Antígenos Oncofetais*: são proteínas expressas em altos níveis em células tumorais e, também são encontradas nos tecidos embrionário e fetal (SCHIETINGER, PHILIP, SCHREIBER, 2008; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012). A principal importância dos antígenos oncofetais é proporcionar marcadores que auxiliam no diagnóstico de tumores (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012);

- *Antígenos Glicolipídicos e Glicoprotéicos Alterados*: são glicoproteínas e glicolipídeos expressos em níveis mais altos que os basais ou em formas anormais na maioria dos tumores humanos e atuam como marcadores de diagnóstico e alvos para terapia. As moléculas alteradas são gangliosídeos, antígenos de tipos sanguíneos e mucinas (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012);

- *Antígenos de Diferenciação Tecido-específicos*: são expressos somente nas células normais de origem, isto é, são específicos para linhagens ou estágios particulares de diferenciação de diversos tipos de células, e não em células de outros tecidos. Esses antígenos têm a importância de identificar o tecido de origem dos tumores e servir de alvo para imunoterapia. Como são moléculas próprias e normais do organismo, dificilmente respostas imunológicas fortes contra o tumor são ocasionadas (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012). O quadro 3 resume as principais categorias de antígenos tumorais conforme descrito anteriormente.

Quadro 3. As principais classes de antígenos tumorais de acordo com a classificação moderna.

<b>Antígeno</b>	<b>Exemplos de Antígenos Tumorais Humanos</b>
Produtos de oncogenes	Produtos oncogênicos: mutações de Ras, produto de p210 de rearranjos Bcr/Abl (CML)
mutados, genes supressores de tumor	Produtos de genes supressores de tumor: p 53 mutado

Produtos de oncogenes não mutados mas superexpressados	HER2/Neu (carcinoma de mama e outros)
Formas mutadas de genes celulares não envolvidos em tumorigênese	Diversas proteínas mutadas em melanomas reconhecidas por CTL (Células T Citotóxicas)
Produtos de genes que são silenciosos na maioria dos tecidos normais	Antígenos de câncer/testículo expressos em melanomas e em muitos carcinomas.
Proteínas normais superexpressadas em células tumorais	Tirosinase, gp100, MART em melanomas
Produtos de vírus oncogênicos	Proteínas do Papilomavírus E6 e E7 (carcinomas cervicais); Proteína EBNA-1 de EBV (linfomas associados a EBV, carcinoma nasofaríngeo)
Antígenos oncofetais	Antígeno carcinoembriônico em muitos tumores, $\alpha$ -Fetoproteína
Glicolipídios e glicoproteínas	GM <sub>2</sub> , GD <sub>2</sub> em melanomas
Antígenos de diferenciação normalmente expressos em tecidos de origem	Antígeno específico de próstata em carcinomas de próstata CD20 em linfomas de células B

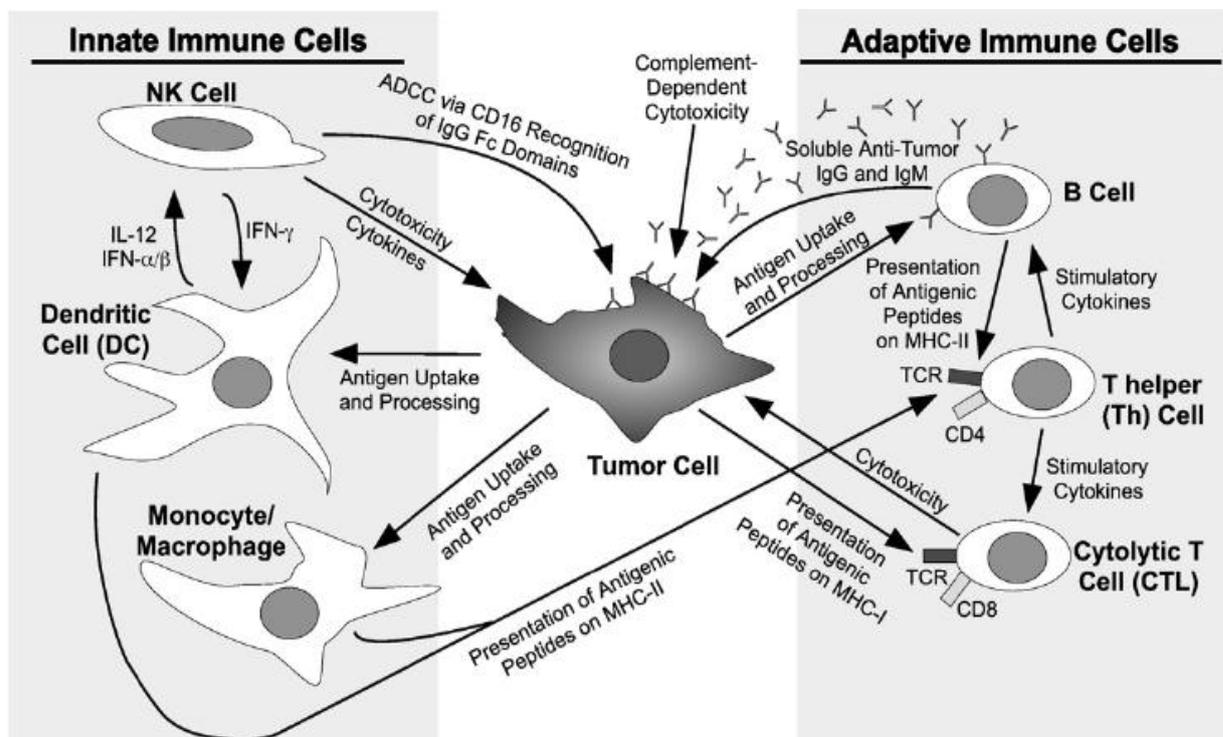
Fonte: Adaptado de Abbas, Lichtman Pillai, 2012.

## 1.9 MECANISMOS DA RESPOSTA IMUNE TUMORAL

Vários tipos de células imunitárias influenciam na progressão do câncer em seres humanos, entre elas, as células da imunidade inata, que medeiam respostas

imediatas e de curta duração (monócitos, macrófagos, células dendríticas e natural killer) e as células da imunidade adaptativa que induzem respostas de longa duração e respostas de memória [células T (resposta imune mediada) e células B (resposta imune humoral)] (BORGHAEI, SMITH, CAMPBELL, 2009; BERGMAN, 2012). A figura 6 esquematiza a resposta das células do sistema imune inato e adaptativo ao câncer.

Figura 6. Principais células da resposta imune inata e adaptativa e suas funções antitumorais.



Fonte: Borghaei, Smith, Campbell, 2009

As células NK são constituintes do sistema imune inato, um subtipo de linfócitos derivados da medula óssea que são responsáveis por liberar citocinas como interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-15 e IL-12, substâncias que promovem a lise das células anormais, e que desta forma, aumentam a capacidade antitumoral das células NK (DURRANT, SCHOLEFIELD, 2000; SCHMITZ et al, 2002; BORGHAEI, SMITH, CAMPBELL, 2009; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012). Segundo Nizar et al (2010), as principais funções das células NK são a citotoxicidade e a secreção de citocinas. Células NK são capazes de reconhecer células tumorais devido à diminuição de expressão de HLA (antígeno leucocitário humano) nas células

tumorais, e de induzir a lise celular antes que as células tumorais cresçam para agregados ainda maiores. As células NK estão envolvidas principalmente com a destruição de células tumorais que expressam moléculas de MHC classe I e ligantes para ativadores das células NK. Além disso, as células NK também respondem na ausência de moléculas de MHC classe I porque o reconhecimento dessas moléculas envia sinais inibitórios para as células NK. Alguns tumores perdem a expressão de moléculas de MHC classe I tornando assim, os tumores alvos potenciais para as células NK (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012).

As células apresentadoras de antígenos (APC) representam outra resposta da imunidade inata às células tumorais, elas têm como função a captura de detritos de células mortas e apresentação de fragmentos peptídicos derivados de antígenos, em associação de moléculas MHC, em sua superfície e ativação das células T. Os macrófagos, as células dendríticas e os monócitos são as principais APC (BORGHAEI, SMITH, CAMPBELL, 2009).

De acordo com Abbas, Lichtman e Pillai (2012), os macrófagos são capazes de inibir ou de até promover a disseminação de cânceres, tudo depende do estado de ativação. Macrófagos M1 apresentam funções antitumorais, porém ainda não está esclarecido como os macrófagos são ativados pelos tumores. Os principais mecanismos pelos quais os macrófagos destroem células tumorais incluem a liberação de enzimas lisossômicas, espécies reativas de oxigênio e de óxido nítrico e, também a produção de citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF). Macrófagos M2 contribuem com o desenvolvimento do tumor através da secreção do fator de transformação de crescimento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e outros fatores que promovem a angiogênese tumoral.

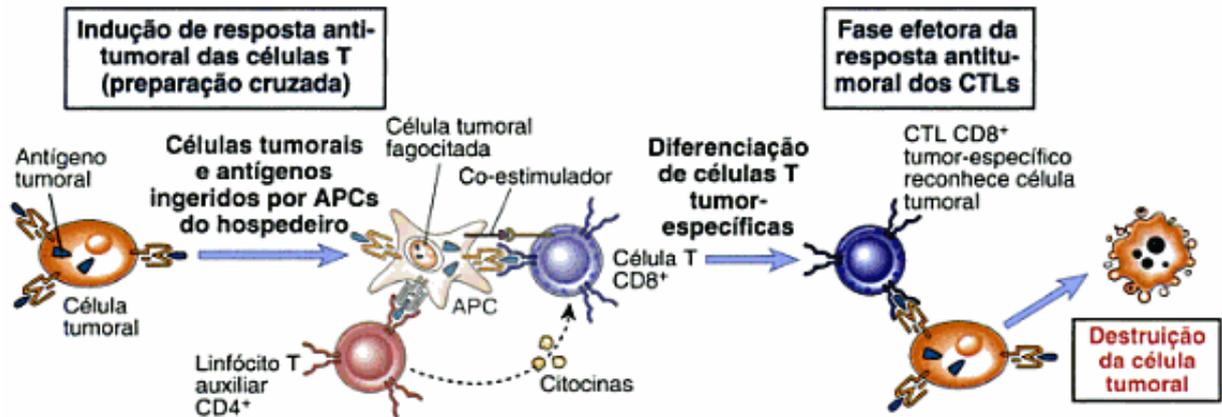
Segundo Lin et al (2010), novos estudos clínicos sugerem que as células dendríticas têm a capacidade de sofrer maturação no microambiente tumoral e assim, promover uma resposta efetiva contra as células tumorais. As células dendríticas são capazes de gerar linfócitos T citotóxicos para erradicar células tumorais (RADFORD, TULLET, LAHOUD, 2014).

A imunidade adquirida a tumores envolve as respostas mediadas por células T e a imunidade humoral, a qual é mediada por células B. Ambos os tipos de células podem ser ativados por antígenos tumorais. As células B produzem anticorpos, proteínas que possuem afinidade por uma estrutura específica, por exemplo, uma proteína de superfície de uma célula cancerosa. As células T são ativadas quando

os peptídeos derivados de células tumorais antígeno são apresentados ligados a moléculas de MHC presentes nas superfícies das células (DURRANT, SCHOLEFIELD, 2003; UNGA, HASHIDA, 2014). O principal mecanismo da imunidade tumoral adaptativa é destruir células tumorais por meio de CTL CD8<sup>+</sup>. Como já dito anteriormente, os CTL CD8<sup>+</sup> são os principais mediadores de imunidade antitumoral. Através do reconhecimento e morte de células malignas que expressam peptídeos derivados de antígenos tumorais e apresentados em associação com moléculas de MHC classe I, os CTL CD8<sup>+</sup> desempenham vigilância imunológica (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2011; UNGA, HASHIDA, 2014).

A apresentação cruzada dos antígenos tumorais por células dendríticas pode ser necessária para induzir respostas de células T CD8<sup>+</sup> específicas contra antígenos. Como a maior parte das células tumorais não provém de células apresentadoras de antígenos, elas não expressam coestimuladores para iniciar as repostas das células T e nem as moléculas de MHC classe II, essenciais para estimular as células T auxiliares (T CD4<sup>+</sup>) que promovem a diferenciação das células T CD8<sup>+</sup>. Acredita-se que as respostas das células T aos tumores iniciam-se quando as células tumorais ou seus antígenos são ingeridos por APC, em especial as células dendríticas, e então, processados por estas células. Os peptídeos derivados destes antígenos são apresentados ligados a moléculas do MHC classe I para reconhecimento por células T CD8<sup>+</sup>. Os coestimuladores expressos pelas APC fornecem sinais para a diferenciação das células T CD8<sup>+</sup> em CTLs antitumorais, além disso, as APC também expressam moléculas do MHC classe II, podendo apresentar antígenos tumorais internalizados ou ativar células T CD4<sup>+</sup> auxiliares, as quais a correlação com a imunidade tumoral é menos clara, no entanto, sabe-se que elas podem fornecer sinais secundários para a diferenciação de CTL. Uma vez que os CTL efetores são originados, há o reconhecimento e destruição das células tumorais sem necessidade de coestimulação (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012). A figura 7 ilustra o processo de indução das células T aos tumores.

Figura 7. Respostas imunológicas de células T aos tumores.



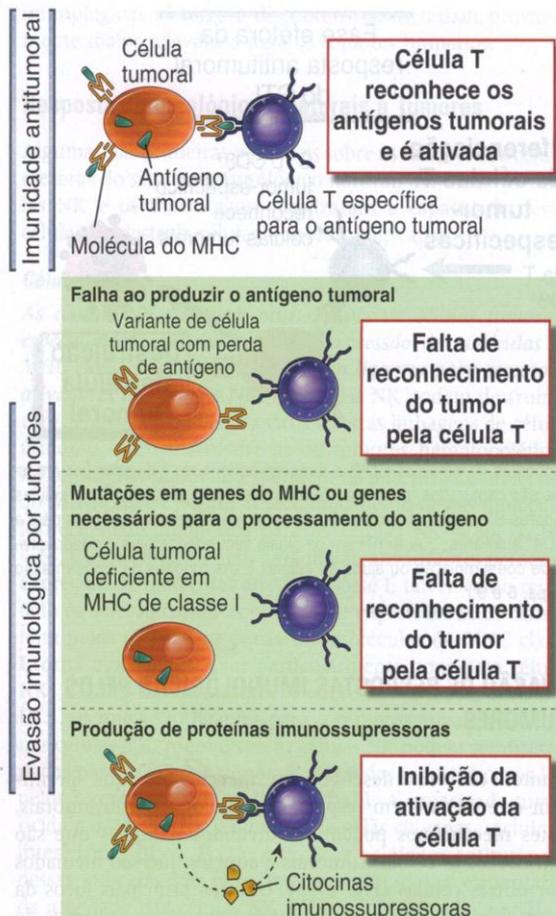
Fonte: Abbas, Lichtman Pillai, 2012.

Os anticorpos constituem a resposta humoral aos tumores, eles têm a capacidade de destruir as células tumorais por meio da ativação do complemento ou da citotoxicidade dependente de anticorpos mediada por células, na qual os macrófagos ou células NK medeiam a destruição. Essa capacidade dos anticorpos foi demonstrada *in vitro* e há poucas evidências de respostas efetivas contra tumores mediadas por respostas imunológicas humorais (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; BERGMAN, 2012).

### 1.10 EVASÃO DE RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS POR CÉLULAS TUMORAIS

Apesar de todas as evidências de que o sistema imune pode responder às células tumorais, a alta incidência de câncer no mundo sugere que nem sempre a resposta imune tumoral é eficaz, como já descrito anteriormente (BERGMAN, 2012). A falta de eficiência da resposta imunológica às células tumorais se deve aos mecanismos que muitos cânceres desenvolvem para evitá-la. De acordo com Abbas, Lichtman e Pillai (2012), estes mecanismos são divididos naqueles que são intrínsecos às células tumorais e aqueles que são mediados por outras células, os mecanismos extrínsecos. A figura 8 apresenta um dos mecanismos que as células tumorais utilizam para se esquivar do sistema imunológico.

Figura 8. Mecanismos de evasão de respostas imunológicas por células tumorais.



Fonte: Abbas, Lichtman Pillai, 2012.

### 1.10.1 Mecanismos Intrínsecos de Evasão de Respostas Imunológicas pelos Tumores

Os mecanismos intrínsecos se referem às próprias propriedades das células tumorais que permitem que elas escapem das defesas do hospedeiro:

- *Perda de expressão de antígenos:* mutações ou deleções em genes codificadores de antígenos tumorais são comuns devido a alta taxa de divisão celular das células tumorais e sua instabilidade genética, com isso, a perda de antígenos reconhecidos por CTL específicos leva ao crescimento e o potencial metastático aumentados. Essas propriedades são adaptações das células tumorais que surgem em resposta ao processo de seleção da imunidade do hospedeiro (HALLERMALM et al, 2007; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; BERGMAN, 2012; ZIGLER, LEVTZKI, 2013).
- *Mutações em genes do MHC ou em moléculas envolvidas no processamento de antígenos:* diversos tumores apresentam diminuição da síntese de moléculas do

MHC de classe I,  $\beta_2$ -microglobulina ou dos componentes da maquinaria de processamento de antígenos. Os tumores podem, também, não induzir respostas fortes das células T efetoras porque grande parte das células cancerosas não expressa coestimuladores ou moléculas de MHC II (HALLERMALM et al, 2007; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012).

- *Mascaramento antigênico*: moléculas do glicocálice, como mucopolissacarídeos, podem esconder os antígenos de superfície das células tumorais do sistema imunológico. Esse processo de mascaramento ocorre devido à maior taxa de expressão dessas moléculas em células tumorais do que em células normais (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012).

- *Produção de citocinas imunossupressoras*: algumas proteínas tumorais são supressoras e com isso, a proliferação e as funções efetoras dos linfócitos e macrófagos podem ser comprometidas, a TGF-  $\beta$  e a IL-10 são exemplos dessas proteínas (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2011; BERGMAN, 2012; ZIGLER, LEVTZKI, 2013).

- *Expressão de ligantes para os receptores inibidores da célula T*: Há evidências de que as respostas das células T contra alguns tumores são interrompidas pelas principais vias inibitórias das células T, a CTLA-4 (linfócito T citotóxico associado a proteína 4) ou PD-1 (morte células programada 1) (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; BERGMAN, 2012; KYI, POSTOW, 2012).

#### 1.10.2 Mecanismos Extrínsecos de Evasão de Respostas Imunológicas pelos Tumores

Os seguintes mecanismos extrínsecos de evasão de respostas imunológicas pelas células tumorais abaixo, foram evidenciados em pacientes e animais portadores de tumores:

- *Ativação de macrófagos de fenótipo M2*: estes macrófagos secretam mediadores que prejudicam a ativação e efetividade das células T, como já descrito anteriormente (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012).

- *Supressão das respostas das células T aos tumores ocasionada por células T reguladoras (Treg)*: há evidências de que as quantidades de células T reguladoras são maiores em indivíduos com câncer. Estudos em animais mostram que a

depleção de células T reguladoras em camundongos provoca o aumento da imunidade antitumoral e redução do crescimento tumoral (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; KUMAR, MASON, 2012).

## **2 OBJETIVO**

Realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais agentes imunoterápicos disponíveis para o tratamento do câncer.

### **3 METODOLOGIA**

O estudo desenvolvido possui caráter explicativo, e foi realizado através de uma revisão da literatura entre julho e novembro de 2014. A consulta de livros e periódicos foi realizada na Biblioteca Central do Campus da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto e a busca de artigos científicos foi executada no banco de dados da Elsevier-Science direct. As palavras-chave utilizadas na busca foram “Cancer immunotherapy”, “cancer vaccines”, “Monoclonal antibodies” e “Adoptive cellular therapy”.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 IMUNOTERAPIA PARA TUMORES

A descoberta dos antígenos tumorais e a melhor compreensão da interação entre o sistema imunológico, o tumor e o seu microambiente levaram ao desenvolvimento de terapias imunológicas, a imunoterapia para tumores (RESCIGNO, AVOGADRI, CURIGLIANO, 2007; ZIGLER, LEVTZKI, 2013).

O interesse na imunoterapia para erradicar o câncer parte da sua alta especificidade por células tumorais e limitada toxicidade para as células normais, ao contrário das terapias convencionais contra o câncer, as quais provocam efeitos graves nas células normais em divisão e muitas vezes não são eficientes devido à resistência das células cancerosas aos agentes farmacológicos utilizados (EMENS, JAFEE, 2013; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012). O quadro 4 esclarece as principais diferenças entre a quimioterapia e as vacinas antitumorais, uma das ferramentas da imunoterapia.

Quadro 4. Comparação entre a quimioterapia e as vacinas antitumorais.

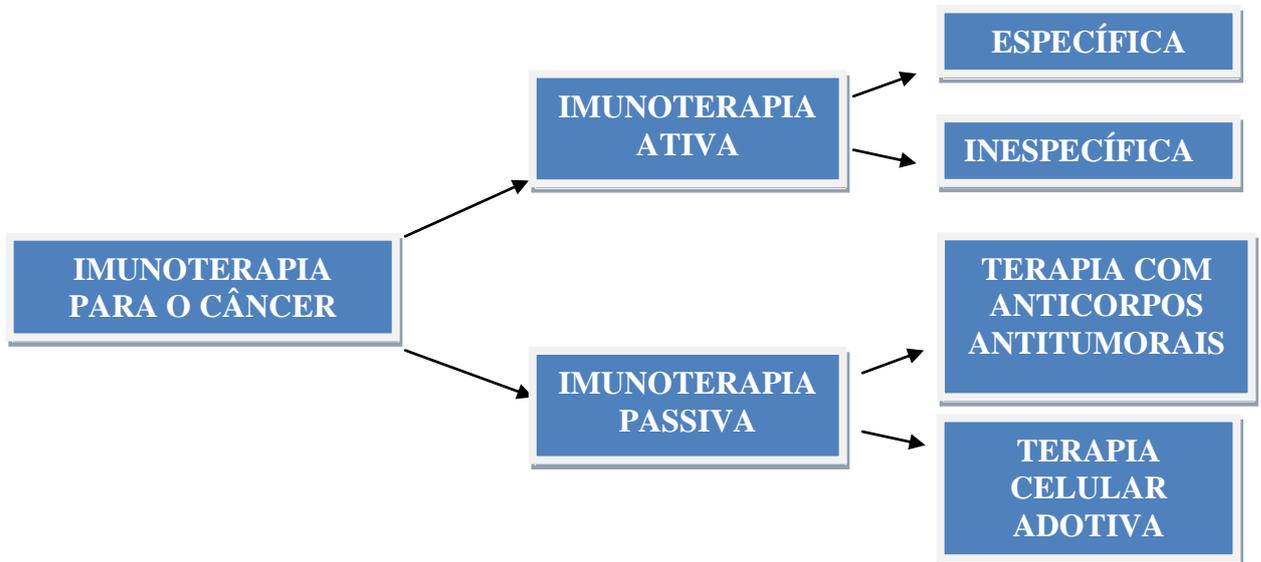
Tipo de tratamento	Mecanismo de ação	Especificidade	Sensibilidade	Tempo de resposta	Durabilidade da resposta
<b>Quimioterapia</b>	Citotoxicidade	Ruim	Variável	Horas a dias	Variável
<b>Vacinas antitumorais</b>	Resposta imunológica	Boa	Boa	Semanas a meses	Variável a longa

Fonte: Bergan, 2009

A imunoterapia para o câncer visa estimular a imunidade antitumoral, esse estímulo pode ocorrer de forma ativa (potencialização da fraca resposta imunológica aos tumores) ou passiva (fornecimento passivo de efetores imunológicos), assim a

imunoterapia para o câncer pode ser classificada em dois tipos: imunoterapia ativa e imunoterapia passiva (Figura 9) (EMENS, JAFEE, 2013; ITO, CHANG, 2013; WAYTECK et al, 2013; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2014).

Figura 9. Classificação da imunoterapia para o câncer.



Fonte: Adaptado de Ito, Chang, 2013.

A imunoterapia ativa é subdividida em duas classes: específica e inespecífica. A imunoterapia ativa específica inclui as vacinas terapêuticas e profiláticas, enquanto que a imunoterapia ativa inespecífica abrange os componentes inespecíficos do sistema imunológico, como citocinas e coestimuladores (ITO, CHANG, 2013; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2014).

A imunoterapia passiva refere-se a métodos em que efetores imunológicos, tais como anticorpos ou linfócitos, preparados ou expandidos *ex vivo*, são administrados a um paciente com câncer, desta forma, não há ativação do sistema imune do paciente (BERGER, 2005; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012). A resposta da imunoterapia passiva é rápida, porém não gera uma imunidade duradoura, ela compreende duas formas de terapias: terapia com anticorpos antitumorais e terapia celular adotiva (ITO, CHANG, 2013; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2014).

De acordo com Lepisto, Mckolanis e Finn (2007), os principais obstáculos que podem prejudicar a eficácia da imunoterapia passiva e ativa são o estado de imunossupressão do paciente com câncer, o tratamento quimioterápico e o

radioterápico e a imunossenescência, a qual se refere ao progressivo declínio da função imunológica.

#### 4.2 IMUNOTERAPIA ATIVA ESPECÍFICA

A imunoterapia ativa específica contra o câncer consiste na administração de substâncias que induzem resposta imune específica contra determinados antígenos tumorais através da administração de vacinas profiláticas e terapêuticas, cujo objetivo é induzir uma resposta imune específica e duradoura que promova a regressão do tumor ou impeça a sua reincidência (AMOS, LINEHAN, EBERLEIN, 2001; RESCIGNO, AVOGADRI, CURIGLIANO, 2007). Várias estratégias diferentes de imunização contra o câncer vêm sendo propostas, dentre elas a vacinação com células íntegras do tumor, lisados de células tumorais, peptídeos e proteínas reconhecidos por CTL específicos para tumor, vírus recombinantes, células dendríticas pulsadas com antígenos tumorais e ácidos nucleicos (RNA e DNA) que codificam os antígenos tumorais, dentre outras estratégias (AMOS, LINEHAN, EBERLEIN, 2001; WAYTECK et al, 2013; KOZLOWSKA, MACKIEWICZ; MICKIEWICZ, 2013). De acordo com Kirkwood et al (2012), a inclusão de adjuvantes imunológicos nas vacinas antitumorais foi essencial para induzir uma resposta imune eficaz.

As vacinas profiláticas têm sido utilizadas com sucesso para prevenir cânceres que têm sua origem ou progressão facilitadas por agentes infecciosos, como o vírus da hepatite B (HBV) e o papilomavírus humano (HPV). A vacina contra o HBV evita casos de infecção pelo vírus e, conseqüentemente minimiza as chances do desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular (ITO, CHANG, 2013). Já a vacina quadrivalente contra o HPV é eficaz na prevenção da infecção cervical persistente por subtipos oncogênicos do vírus HPV-6, HPV-11, HPV-16 ou HPV-18, em especial esses dois últimos, os quais são responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais (RESCIGNO, AVOGADRI, CURIGLIANO, 2007; ITO, CHANG, 2013).

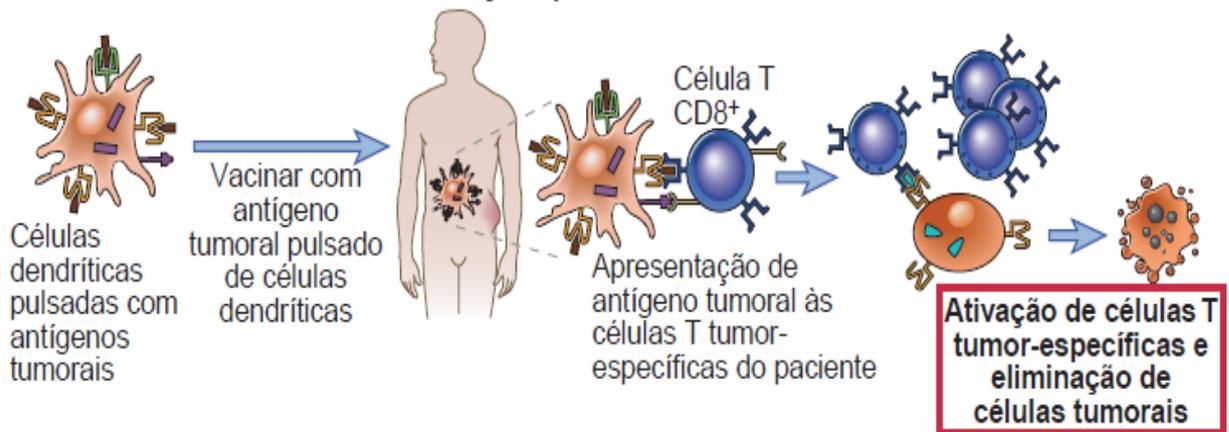
As vacinas terapêuticas objetivam combater os tumores já estabelecidos, elas são geralmente utilizadas para tratar o câncer metastático a fim de reverter a falta de controle do sistema imunológico sobre o câncer (ITO, CHANG, 2013; RESCIGNO,

AVOGADRI, CURIGLIANO, 2007; ITO, CHANG, 2013). Ao contrário das vacinas profiláticas, o desenvolvimento das vacinas terapêuticas tem sido problemático, visto que o seu alvo não é diretamente o tumor e sim, o sistema imunológico, que por sua vez têm como alvo o tumor e seu microambiente. As vacinas terapêuticas buscam estabelecer um equilíbrio da interação tumor-hospedeiro, para assim controlar o tumor. A toxicidade dessas vacinas é mínima quando usada como monoterapia se comparada aos índices de toxicidade da quimioterapia convencional, apesar disso, a eficácia das vacinas terapêuticas derivadas de *ex vivo* estão em fase de comprovação, pois o seu sucesso é limitado, o que pode ser atribuído a uma série de fatores que vão desde a preparação, a administração, o estadiamento da doença até a heterogeneidade dos tumores malignos (ITO, CHANG, 2013).

As principais vacinas terapêuticas para o câncer contêm células dendríticas pulsadas com antígenos tumorais, nessa abordagem, as células dendríticas purificadas de pacientes são incubadas com antígenos tumorais ou transfectadas com genes codificando estes antígenos e depois injetadas novamente no paciente (OLIVEIRA, 2011; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; RADFORD, TULLETT, LAHOUD, 2014). De acordo com Radford, Tullet e Lahoud (2014), a maioria dos estudos clínicos de fase I das vacinas com células dendríticas na imunoterapia do câncer revelou que as vacinas são viáveis em diversos tumores malignos, apresentam baixa toxicidade e são capazes de gerar respostas imunes específicas em muitos pacientes.

A primeira vacina terapêutica para o câncer aprovada nos Estados Unidos pelo FDA (Food and Drug Administration) foi o sipuleucel-T em 2010. Esta vacina está indicada para o câncer de próstata metastático que não responde à terapia hormonal. Ela é um produto celular composto de células dendríticas autólogas pulsadas *ex vivo* com uma proteína de fusão recombinante (PA2024) que consiste em GM-CSF e fosfatase ácida prostática (SONPAVDE et al, 2011; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; GAJEWSK, 2012; CHANG, 2013; WAYTECK et al, 2013; RADFORD, TULLETT, LAHOUD, 2014). Após o processo de apresentação de antígenos, promovido pelas células dendríticas, as respostas T e B são induzidas, e então, as células dendríticas são reinfundidas no paciente, a fim de gerar uma resposta imune contra a fosfatase ácida prostática (ITO, CHANG, 2013). A figura 10 ilustra a imunização com células dendríticas autólogas incubadas com células tumorais ou antígenos tumorais.

Figura 10. Imunização com células dendríticas autólogas pulsadas com antígenos tumorais.



Fonte: Abbas, Lichtman e Pillai, 2014.

Outros tipos de vacinas terapêuticas para o câncer incluem: vacinas de ácidos nucléicos, vacinas virais, vacinas baseadas em células dendríticas, vacinas tumorais mortas e vacinas com antígenos tumorais purificados (Quadro 5) (BREMERS, PARMIANI, 2000; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012).

Quadro 5. Tipos de vacinas tumorais

<b><u>TIPO DE VACINA</u></b>	<b><u>PREPARAÇÃO DA VACINA</u></b>	<b><u>EXPERIMENTOS CLÍNICOS</u></b>
<b>Vacina tumoral morta</b>	Células tumorais mortas + adjuvantes mortas; Lisados de células tumorais + adjuvantes	Melanoma, câncer de cólon  Melanoma
<b>Antígenos tumorais purificados</b>	Antígenos de melanoma Proteínas de choque térmico	Melanoma  Melanoma, câncer retal, sarcoma
<b>Vacinas baseados em células</b>	Células dendríticas pulsadas com antígenos tumorais  Células dendríticas	Carcinomas de próstata (aprovada), melanoma, linfoma não-Hodgkin, outros

<b>dendríticas</b>	transfectadas com genes codificando antígenos tumorais	Diversos carcinomas
<b>Vacinas virais</b>	Adenovírus, vacina codificando antígenos tumorais	Melanoma, carcinoma de próstata
<b>Vacinas de DNA</b>	Imunização com plasmídeos codificando antígenos tumorais	Melanoma, carcinoma de próstata.

Fonte: Adaptado de Abbas, Lichtman e Pillai, 2012.

### 4.3 IMUNOTERAPIA ATIVA INESPECÍFICA

O trabalho do cirurgião Willian Coley que originou a toxina de Coley para o tratamento de sarcomas, já descrito anteriormente, representa uma forma de imunoterapia ativa inespecífica, isto é, baseia-se na administração de substâncias que estimulam, intensificam ou potencializam a resposta imune de forma geral (BREMERS, PARMIANI, 2000; BERGER, 2005). São exemplos desta modalidade de imunoterapia, o uso de substâncias inflamatórias, como as citocinas e o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (BERGER, 2005; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012). Alguns destes agentes provaram ser eficazes isoladamente ou como adjuvantes a outras terapias, o que é o caso do BCG (BREMERS, PARMIANI, 2000; WHELAN et al, 2003).

Há muitos anos a estimulação imunológica inespecífica com a injeção de BCG nos tumores vem sendo estudada e apresentando resultados positivos. Partindo da idéia de Coley e colaboradores, foi desenvolvida a injeção de BCG, constituída de cepas vivas atenuadas da bactéria *Mycobacterium Bovis*, uma forma de terapia adjuvante para o melanoma e câncer de bexiga (BERGMAN, 2012; IQBAL, HUSSAIN, 2014). De acordo com Herr e Morales (2008), a terapia com BCG intravesical é o padrão de tratamento do câncer de bexiga não invasivo de alto grau. O mecanismo geral da resposta imune mediada pelas micobactérias BCG é a ativação das células T CD4<sup>+</sup>, o que ocasiona a liberação de citocinas e quimiocinas no microambiente do tumor, como IFN $\gamma$ , IL-2, e TNF- $\alpha$ , e o recrutamento de células imunes para o local e por conseguinte, a morte das células tumorais (IQBAL, HUSSAIN, 2014).

A imunoterapia ativa inespecífica com citocinas refere-se ao uso dos agentes imunomoduladores inespecíficos, como os interferons e as interleucinas, os quais são capazes de aperfeiçoar a resposta imune tumoral (BREMERS, PARMIANI, 2000; WHELAN et al, 2003; KUMAR, MASON, 2012; ITO, CHANG, 2013). Rosenberg et al demonstraram que a administração em altas doses de IL-2 em pacientes com câncer renal e melanoma metastático prolongava consideravelmente a durabilidade da resposta contra o tumor. IL-2 foi aprovada pelo FDA em 1992 para pacientes com câncer renal e em 1998 para pacientes com melanoma metastático. No entanto, estes agentes causavam uma toxicidade significativa e com isso, há certa dificuldade em definir o candidato ideal para a terapia de IL-2 (WHITE JR, AMIN, 2011; KUMAR, MASON, 2012; ITO, CHANG, 2013). Em 2011, Schwartzentruber et al relataram que as taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida total aumentam quanto a IL-2 é administrada em conjunto com uma vacina de peptídeo (proteína GP 100 e o adjuvante incompleto de Freund) em pacientes com melanoma metastático. O estudo provou que a eficácia terapêutica de imunidade foi reforçada através da administração de IL-2 (KUMAR, MASON, 2012)

A utilização de interferon expande-se a uma variedade de cânceres hematológicos, ao câncer renal e ao melanoma avançado. Os seus efeitos antiproliferativos diretos ativam as células NK e os macrófagos e, ainda, aumentam a expressão de MHC classe I (SHAHANI, SINGH, 2012; KUMAR, MASON, 2012). De acordo com Kumar e Mason (2012), o seu emprego resulta em uma taxa de resposta de 10 a 15% no câncer metastático renal, melanoma e mieloma múltiplo; 20% no sarcoma de Kaposi; 40% em vários tipos de linfomas e 80 a 90% em pacientes com leucemia de células pilosas. O interferon foi aprovado pelo FDA para ser usado como uma terapia adjuvante após ressecção de melanoma de fase 2 e 3 (WHITE JR, AMIN, 2011; KUMAR, MASON, 2012).

#### 4.4 ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos monoclonais (mAbs) são anticorpos monovalentes que se ligam ao mesmo epítipo e são produzidas a partir de um único clone de linfócito B (LIU, 2014). Eles foram gerados pela primeira vez em ratos em 1975 usando a técnica do hibridoma (LEPISTO, MCKOLANIS, FINN, 2007; LIU, 2014). Atualmente, há cerca

de mais de 100 diferentes anticorpos monoclonais sendo explorados, seja em estudos experimentais com animais ou com humanos, como agentes terapêuticos para o câncer, e alguns já estão aprovados para uso clínico pelo FDA (Quadro 6) (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012).

Quadro 6. Anticorpos monoclonais antitumorais aprovados para uso clínico pelo FDA

ANTICORPO	APROVAÇÃO	INDICAÇÃO
Rituxan® (Rituximab)	26/11/1997	Linfoma não-Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular.
Herceptin® (Trastuzumab)	25/09/1998	Câncer de mama metastático com superexpressão do HER2: - monoterapia para pacientes que já tenham recebido um ou mais tratamentos quimioterápicos para suas doenças metastáticas; - combinação com paclitaxel ou docetaxel para o tratamento de pacientes que ainda não tenham recebido quimioterapia para suas doenças metastáticas.
Campath® (Alemtuzumab)	07/05/2001	Leucemia linfocítica crônica das células B que tenha sido tratada com agentes alquilantes e apresentado insucesso com fludarabina.
Zevalin® (Ibritumomab tiuxetan)	19/02/2002	Linfoma não Hodgkin (LNH) folicular de células B CD20+ em recidiva ou refratário ao rituximab.
Erbix® (Cetuximab)	12/02/2004	Câncer colorretal metastático RAS não mutado, e com expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e câncer de cabeça e pescoço recorrente.
Avastin® (Bevacizumab)	26/02/2004	Tratamento de primeira linha para pacientes com câncer colorretal metastático, RCC, câncer de mama metastático, carcinoma de pulmão de células não pequenas e glioblastoma.
Vectibix® (Panitumumab)	27/02/2006	Câncer colorretal metastizado RAS não mutado.

<b>Arzerra® (Ofatumumab)</b>	26/10/2009	Leucemia linfocítica crônica em doentes refratários à fludarabina e alemtuzumab.
<b>Yervoy® (Ipilimumab)</b>	25/03/2011	Melanoma metastático

Fonte: Adaptado de White Jr, Amin, 2011

Um dos principais problemas com o uso de anticorpos antitumorais é a proliferação excessiva das variantes com perda de antígenos das células tumorais que não expressam mais os antígenos reconhecidos pelos anticorpos. Isso pode ser evitado utilizando coquetéis de anticorpos específicos para diferentes antígenos expressos pelo mesmo tumor (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012).

Os anticorpos podem mediar os efeitos antitumorais empregando uma variedade de mecanismos efetores, como a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA), a citotoxicidade dependente do complemento e indução ou bloqueio dos sinais intracelulares. No entanto, os mecanismos de ação de muitos anticorpos clinicamente ativos permanecem ainda desconhecidos (BORGAHEI, SMITH, CAMPBELL, 2009; ELBAKRI, NELSON, ABU ODEH, 2010; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; WHITE JR, AMIN, 2011; ZIGLER, SHIR, LEVITZKI, 2013).

CCDA é um mecanismo imunológico em que os anticorpos específicos para um determinado antígeno direcionam células efetoras da imunidade inata para destruir as células tumorais expressando esses antígenos (BORGAHEI, SMITH, CAMPBELL, 2009; ELBAKRI, NELSON, ABU ODEH, 2010; WHITE JR, AMIN, 2011). Esta propriedade é dependente das interações entre receptores celulares Fc (FcR) em células imunes e a porção Fc de um anticorpo. A ligação FcR ativa as células efetoras, como as células NK, culminando na destruição da células tumoral. (BORGAHEI, SMITH, CAMPBELL, 2009; WHITE JR, AMIN, 2011).

Muitos anticorpos monoclonais são específicos para alguns produtos oncogênicos, com isso estimulam mecanismos imunológicos efetores e interferem nas vias de sinalização intracelular. Exemplos incluem a Herceptina, um anticorpo monoclonal específico para o oncogene HER-2/neu, aprovado para o tratamento de câncer de mama cujos tumores expressam altos níveis de HER2/neu (BORGAHEI, SMITH, CAMPBELL, 2009; ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012).

O sistema do complemento compreende um número de proteínas solúveis que podem interagir com o domínio Fc de anticorpos e causar a lise celular, assim

os anticorpos podem se aproveitar da citotoxicidade dependente do complemento para combater o câncer (BORGACHEI, SMITH, CAMPBELL, 2009; WHITE JR, AMIN, 2011).

Por fim, outra estratégia imunoterapêutica dos anticorpos é bloquear as vias inibitórias para promover a imunidade tumoral, como a inibição das moléculas imunossupressoras CTLA-4 e PD-1 (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2011; WAYTECK et al, 2013). O anticorpo monoclonal humanizado Ipilimumab foi aprovado pelo FDA em 2011 para pacientes com melanoma metastático, seu mecanismo de ação baseia-se em bloquear a CTLA-4, resultando na proliferação e no aumento da atividade efetora das células T (WAYTECK et al, 2013).

De acordo com Hong e Zeng (2013), os anticorpos monoclonais podem não ser eficazes contra tumores primários encapsulados, mas efetivos contra tumores metastáticos ou células cancerosas circulantes. Ainda, segundo os pesquisadores, a administração de anticorpos antes ou após a cirurgia pode ser a chave para reduzir o risco de metástases e recaídas.

#### 4.5 TERAPIA CELULAR ADOTIVA

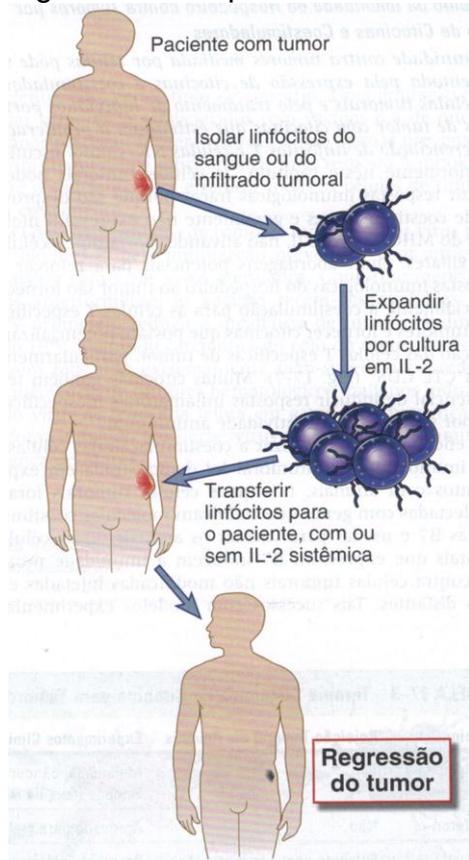
A imunoterapia celular adotiva baseia-se na transferência de células imunológicas cultivadas que apresentam reatividade antitumoral em um paciente portador de tumor (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2011; DARCY et al, 2014). Células propagadas de linfócitos T do paciente com tumor são transferidas novamente ao mesmo paciente, essas células podem derivar-se do sangue periférico do paciente, do microambiente do tumor ou podem ser geneticamente modificadas para expressar uma maior afinidade pelos receptores de células T (TCR) (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; ITO, CHANG, 2013).

Essa modalidade de tratamento contorna a necessidade do sistema imune endógeno responder a uma agente, pois é uma forma de terapia passiva, e oferece uma vantagem quantitativa, pois permite a transferência de uma maior quantidade de células para o paciente (GAJEWSKI, 2011).

Um dos protocolos para imunoterapia celular adotiva consiste em gerar células assassinas ativadas por linfocinas (LAK) através da cultura de células mononucleares do sangue periférico de pacientes com tumor em elevadas

concentrações de IL-2 e injetar novamente as células LAK no paciente (Figura 11). (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; WHITE JR, AMIN, 2011).

Figura 11. Terapia celular adotiva



Fonte: Abbas, Lichtman e Pillai, 2012.

Rosenberg et al (1986) relataram a eficácia da terapia celular adotiva com células LAK combinada com IL-2 e também a imunoterapia com altas doses de IL-2 em 157 pacientes com câncer avançado refratário à terapia padrão ou que não receberam a terapia padrão; 108 pacientes foram tratados com células LAK em conjunto com IL-2; 49 foram tratados somente com dose elevada de IL-2. Dos 108 pacientes tratados com células LAK e IL-2, 8 pacientes tiveram uma resposta completa, 15 tiveram respostas parciais, 10 tiveram respostas menores e o restante não apresentou respostas à terapia. Dos 49 pacientes tratados com altas doses de IL-2, apenas um teve resposta completa, cinco tiveram respostas parciais, e um apresentou baixa resposta.

De acordo com Darcy et al (2014), o uso da terapia celular adotiva com células T é prejudicado devido à dificuldade em isolar uma quantidade suficiente dessas células.

## 5 CONCLUSÃO

A imunoterapia vem fazendo grandes avanços com base na maior compreensão da biologia do tumor e sua interação com o sistema imune. Nos últimos anos, alguns tipos de vacinas antitumorais e anticorpos monoclonais tornaram-se parte da terapia padrão do câncer e apresentaram vantagens em relação aos agentes quimioterápicos convencionais, como redução dos efeitos colaterais e indução de memória antitumoral, o que pode impedir recidivas da doença (WAYTECK et al, 2013). No entanto, o microambiente do tumor é um dos principais desafios para o desenvolvimento de imunoterapias para o câncer, pois ele pode impedir a infiltração e estimulação das células T. Provavelmente, a imunoterapia não será capaz de erradicar o tumor por si só, mas a sua combinação com outros agentes terapêuticos têm grande potencial para o sucesso clínico do tratamento do câncer nos próximos anos (WHITE JR, AMIN, 2011; WAYTECK et al, 2013).

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K; LICHTMAN, H. A.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 7<sup>o</sup> ed. Elsevier, 2012. 560 p.
- ALBERTS, B. et al. **Biologia Molecular da Célula**. 5<sup>o</sup> ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- ALTEI, W. F. **Triagem biológica, identificação e planejamento de novos candidatos a agentes anticâncer a partir de produtos naturais e compostos sintéticos**. Tese (Doutorado em Física Aplicada). Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, São Carlos, 2014.
- AMOS, D.K; LINEHAN, D.C; EBERLEIN, J. T. **Active Immunotherapy for Cancer**. *Surgical Research*, v. 39, p. 497-506, 2001.
- BERGMAN, P. J. Cancer Immunotherapy. **Vet Clin Small Anim**, v. 40, p. 507–518, 2010.
- BERGMAN, P. J. Cancer Immunotherapy. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 24, n. 3, 2009.
- BORGHAEI, H.; SMITH, R.M.; CAMPBELL, S.K. Immunotherapy of câncer. **European Journal of Pharmacology**, v. 625, p. 41–54, 2009.
- BREMERS, A. J. A; PARMIANI, G. Immunology and immunotherapy of human cancer: present concepts and clinical developments. **Critical Reviews in Oncology:Hematology**, v. 34, p.1–25, 2000.
- BRUNTON, L.L; CHABNER, A. B; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12<sup>o</sup> ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- DARCY, K.P; RITCHIE, D. S. Editorial overview: Tumour immunology: New frontiers in cancer immunotherapy. **Current Opinion in Immunology**, v. 27, p.7-10, 2014.
- DURRANT, G. L; SCHOLEFIELD, H. J. Principles of cancer treatment by immunotherapy. **Surgery**, 2003.
- ELBAKRI, A.; NELSON, N. P.; ABU ODEH, O. R. The state of antibody therapy. **Human Immunology**, v. 71, p. 1243–1250, 2010.
- EMENS, A. L; JAFFEE, E. M. Immunotherapy and Cancer Therapeutics: A Rich Partnership. In: PRENDERGAST, C.G; JAFEE, M. E. Cancer Immunotherapy: **Immune Suppression and Tumor Growth**, Elsevier, 2007. p. 415-432.

GAJEWSKI, F.T. Cancer immunotherapy. **Molecular oncology**, v.6, p. 242-250, 2012.

HALLERMALM, K. et al. Pre-clinical evaluation of a CEA DNA prime/protein boost vaccination strategy against colorectal cancer. **Scand J Immunol**, v. 66, p. 43-51, 2007.

HERR, H.W; MORALES, A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. **J Urol.**, v. 179, n. 1, p. 53-56, 2008.

HONG, C. W; ZENG, Q. Tapping the treasure of intracellular oncotargets with immunotherapy. **FEBS Letters**, v. 588, p. 350–355, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Coordenação de Prevenção e Vigilância. ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro : Inca, 2012.129 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 124p

IQBAL, T. N; HUSSAIN, R. Non-specific immunity of BCG vaccine: A perspective of BCG immunotherapy. **Trials in Vaccinology**, v.3, p. 143–149, 2014.

ITO, F.; CHANG, E. A. Cancer Immunotherapy Current Status and Future Directions. **Surg Oncol Clin N Am**, v. 22, p. 765–783, 2012.

KIRKWOOD, M. J. et al. Immunotherapy of cancer. **Cancer Journal for Clinicians**, v. 62, p. 309-335, 2012.

KOZLOWSKA, A.; MACKIEWICZ, J.; MICKIEWICZ, A. Therapeutic gene modified cell based cancer vaccines. **Gene**, v. 525, p. 200–207, 2013.

KYI, C.; POSTOW, A. M. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy. **FEBS Letters**, v. 588, p. 368–376, 2014.

KUMAR, S; MASON, M. Principles of cancer treatment by immunotherapy. **Surgery**, v. 30, n. 4, p. 198-202, 2012.

LEPISTO, J. A.; MCKOLANIS, J.R; FINN, O. J. Cancer Immunotherapy: Challenges and Opportunities. In: PRENDERGAST, C.G; JAFEE, M. E. **Cancer Immunotherapy**. Elsevier, 2007. p. 167-181.

LIN, Y.C. et al. Canine CD8 T cells showing NK cytotoxic activity Express mRNAs for NK cell-associated surface molecules. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.133, p.144-153, 2010.

LODISH et al. **Molecular Cell Biology**. 5 ed. New York: Freeman and Company, 2004.

LODISH et al. **Biologia celular e molecular**. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 1210.

NELLER, A. M; LÓPEZ, A. J; SHMIDT, W. C. Antigens for cancer immunotherapy. **Seminars in Immunology**, v. 20, p. 286–295, 2008.

NIZAR, S. et al. T regulatory cells, the evolution of targeted immunotherapy. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1806, p. 7-17, 2010.

OLIVEIRA, M. T. **Avaliação clínica e de citocinas séricas de pacientes submetidas à imunoterapia com células dendríticas em neoplasias pré-invasivas e invasivas**. Dissertação (Mestrado em Patologia). Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2011.

RADFORD, J. K; TULLET, M. K; LAHOUD, M. Dendritic cells and cancer immunotherapy. **Current Opinion in Immunology**, v. 27, p. 26–32, 2014.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 6<sup>o</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RESCIGNO, M.; AVOGADRI, F.; CURIGLIANO, G. Challenges and prospects of immunotherapy as cancer treatment. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1776, p. 108–123, 2007.

SCHIETINGER, A.; PHILIP, M.; SCHREIBER, H. Specificity in cancer immunotherapy. **Seminars in Immunology**, v. 20, p. 276–285, 2008.

SCHMITZ, M. et al. Cancer immunotherapy: novel strategies and clinical experiences. **Trends in Immunology**, v. 23, n. 9, p. 428-429, 2002.

SCHWARTZENTRUBER, D. J. et al. GP 100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. **N Eng J Med**, v. 364, p. 2119–2127, 2011.

SHAHANI, L.; SINGH, S.; KHARDORI, N. M. Immunotherapy in Clinical Medicine: Historical Perspective and Current Status. **Med Clin N Am**, v. 96, p. 421–431, 2012.

UNGA, J.; HASHIDA, M. Ultrasound induced cancer immunotherapy. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 72, p.144–153, 2014.

SONPAVDE, G. et al. The Role of Sipuleucel-T in Therapy for Castration-Resistant Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature. **European Urology**, v.61, p. 639–647, 2011.

WAYTECK, L. et al. A personalized view on cancer immunotherapy. **Cancer Lett.**, p. 1-13, 2013.

WEINBERG, R. **A. Biologia do câncer**. 1<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

WHELAN, M. et al. Cancer immunotherapy: an embarrassment of riches? **DDT**, v. 8, n. 6, p. 253-258, 2003.

WHITE JR, L. R; AMIN, A. Cancer Immunotherapy. **Surg Oncol Clin N Am**, v. 20, p. 531–554, 2011

ZIGLER, M.; SHIR, A; LEVTZKI, A. Targeted cancer immunotherapy. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 1, p. 504–510, 2013.