


O papel do sistema imunológico na imunoterapia contra o câncer

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.012-011>

Adolpho Dias Chiacchio

Doutorando em Biotecnologia
Universidade de Gurupi- UnirG
E-mail: adolphochiacchio@unirg.edu.br

Lívia Nogueira Lara de Souza

Graduando em Medicina
Universidade de Gurupi- UnirG
E-mail: livia.souza@unirg.edu.br

Fernanda Martins Silva

Graduando em Medicina
Universidade de Gurupi- UnirG
E-mail: fernanda.silva@unirg.edu.br

Rayane Cavenage Silva

Graduando em Medicina
Universidade de Gurupi- UnirG
E-mail: rayane.silva@unirg.edu.br

RESUMO

O câncer é uma doença de distribuição global e que possui um alto índice de mortalidade, estando associado a vários fatores de risco como: tabagismo, poluição, exposição solar excessiva, e, também, fatores genéticos e alterações genéticas hereditárias. Seu desenvolvimento associa-se com alterações a nível de base molecular, gerando mutações celulares.

Os tratamentos tradicionais como a quimioterapia e a radioterapia visam destruir as células cancerígenas ou impedir sua multiplicação, porém possui efeitos colaterais desfavoráveis. Assim, a técnica terapêutica mais estudada hodiernamente é a imunoterapia cuja interferência se dá no sistema imunológico do paciente, amplificando sua resposta por meio dos mecanismos de influência dos receptores celulares específicos.

A imunoterapia é uma forma mais específica e menos reativa para se tratar o câncer, dividindo-se em ativa e passiva. A linha da imunoterapia ativa é uma estratégia de restaurar o sistema imune do paciente, seja pela administração de agentes imunológicos inespecíficos e citocinas, seja por vacinas. Já a imunoterapia passiva é uma abordagem que fornece, diretamente ao organismo, células e anticorpos já prontos para a resposta imunológica.

Consoante com o supracitado, há vários modelos de imunoterapia, entre eles as células CAR-T, anticorpos monoclonais, inibidores de checkpoints e vacinas.

Esse revolucionário tratamento oncológico mostra-se como uma esperança na forma de combate ao câncer, de forma precisa e eficaz, e com baixos índices de efeitos colaterais.

Palavras-chave: Câncer, Imunoterapia, Tratamentos oncológicos, Oncogênese.



1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER

É de grande relevância abordar que o câncer não é uma alteração patológica simples de se compreender, e muito menos de surgimento recente.

Desde os anos 30, observou-se que os vírus do sarcoma de galinha podiam provocar modificações similares em explantes de órgãos e na membrana corioalantoica dos ovos. Essa transformação das células *in vitro* de tecidos acometidos pelos vírus pôde ser comparado ao processo pelos quais estes causariam tumores nos animais. Esse achado mostrou-se de grande importância no que diz respeito ao estudo tumoral no ser humano, ao trazer embasamento para concepção acerca da provável etiologia viral relacionada a alguns cânceres humanos e para a descoberta de proto-oncogenes ativados em tumores não associados a vírus (INCA, 2020).

Consoante o supracitado, nos anos 50, foi possível observar que alguns vírus, quando em contato com células *in vitro*, não provocavam efeitos citopáticos clássicos e esperados, mas sim o surgimento de regiões com agrupamentos celulares morfológicamente alterados, trazendo fundamentações ainda mais consistentes para os achados anteriores (CHAMMAS e VILLA, 1993).

Quando se aborda a temática do câncer, é necessário entender que este se refere à expansão celular de forma anormal e desorganizada, levando ao crescimento agressivo e rápido das mesmas. Essa modificação resulta da interação entre a genética do indivíduo em exposição ao ambiente e seus agentes, como: fatores físicos, entre eles a radiação ultravioleta e ionizante; fatores químicos de risco carcinogênico, como substâncias decorrentes do tabaco, arsênio (contaminante da água potável), amianto e aflatoxina (um contaminante alimentar); e fatores biológicos, a exemplo vírus, bactérias ou parasitos (INCA, 2021).

O processo de senilidade também se mostra como um agente de grande relevância no desenvolvimento cancerígeno, uma vez que, a exposição a longo prazo aos fatores anteriormente mencionados resulta em um acúmulo de danos, responsável por aumentar os riscos relacionados à carcinogênese. Tal fato é combinado com a tendência de diminuição da eficácia dos mecanismos de reparação à medida em que a pessoa envelhece (SILVA e SILVA, 2005)

2 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER: PANORAMA MUNDIAL E BRASILEIRO

O câncer é uma doença com distribuição global, dessa forma, torna-se relevante discutir a sua epidemiologia, que é o estudo da distribuição e fatores determinantes da doença em populações, revelando dados importantes para o desenvolvimento de medidas profiláticas e terapêuticas (BENEDETTI, FERREIRA, LIMA-REIS, et.al, 2020).



2.1 INCIDÊNCIA

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima-se que, em 2020, ocorreram cerca de 19,3 milhões de novos casos de câncer no mundo. Ademais, em relação ao Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para o triênio 2023-2025 haverá cerca de 704 mil casos novos de câncer por ano. No entanto, excluindo o câncer de pele não melanoma, esse número cai para 483 mil casos novos.

Mundialmente, os tipos de câncer mais incidentes variam de acordo com o sexo e região geográfica, mas os mais relatados são as neoplasias de pulmão, mama, cólon e reto, próstata e estômago. Nesse sentido, no Brasil, o câncer de pele não melanoma lidera as estatísticas, seguido por mama feminina, próstata, cólon e reto, pulmão e estômago. (IARC, 2020)

2.2 MORTALIDADE

A partir do acometimento sistêmico que essa patologia pode alcançar e dos efeitos severos ao sistema imune do indivíduo que são engendrados a partir das escolhas de tratamento de tal, nota-se que o câncer é uma causa significativa de morte no mundo e no Brasil. Nesse viés, a OMS estima que, em 2020, cerca de 10 milhões de mortes tenham sido causadas pelo câncer. Além disso, cabe ressaltar que no Brasil, de acordo com estatísticas do INCA (2020), o câncer ocupa a segunda posição entre as causas de morte por doença.

2.3 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco associados à carcinogênese podem ser divididos em fatores comportamentais, como tabagismo, etilismo, dieta inadequada, sedentarismo e exposição solar excessiva; fatores ambientais, a exemplo de poluição do ar, radiação e exposição a substâncias cancerígenas; e fatores genéticos, dentre estes, ressalta-se o histórico familiar de câncer e alterações genéticas hereditárias. (OMS, 2020)

2.4 PREVENÇÃO

Dessarte, muitos tipos de câncer podem ser evitados através da adoção de hábitos saudáveis, como manter uma alimentação equilibrada, praticar atividade física regularmente, evitar o tabagismo e o consumo excessivo de álcool, além de se proteger do sol. Dessa forma, reverbera-se que, tanto globalmente quanto no Brasil, o investimento em campanhas de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado do câncer é fundamental para reduzir a incidência, mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes oncológicos. (INCA, 2020)

3 BASE MOLECULAR E IMUNOLOGIA DO CÂNCER

O câncer é uma doença complexa que se inicia e progride por meio de um acúmulo gradual de mutações no DNA das células. Estas mutações podem se manifestar de diversas formas, incluindo alterações na sequência de bases, perdas ou ganhos de material genético, e rearranjos cromossômicos simples ou complexos (BLANK et al.,2016).

As primeiras evidências do papel das mutações no câncer surgiram da observação de alterações genéticas recorrentes e específicas em determinados tipos de tumores. Essas alterações, inicialmente observadas ao nível cromossômico, revelaram um padrão intrigante: as mutações afetavam diferentes etapas das vias que controlam a proliferação, diferenciação e sobrevivência celular (GUEMBAROVSKI e CÓLUS, 2008).

Com o avanço da pesquisa, entendemos que o câncer é o resultado do crescimento descontrolado de populações celulares que acumularam mutações ao longo do tempo, em um processo conhecido como expansão monoclonal. Esse processo culmina na formação de tumores, compostos por células com diferentes padrões de alterações genéticas, demonstrando uma grande heterogeneidade tanto dentro do próprio tumor quanto entre diferentes pacientes, mesmo aqueles com tumores histologicamente semelhantes.

Em resumo, o câncer é uma doença multigênica que se origina a partir de uma única célula normal que acumula mutações ao longo de sucessivas divisões celulares, dando início a um processo de evolução clonal (CAVENE e WHITE, 1995).

Alguns fatores mostram-se associados ao processo oncogênico, como ocorre nos casos de:

3.1 AUTOSSUFICIÊNCIA NOS SINAIS DE CRESCIMENTO

As células cancerosas adquirem a capacidade de fabricar seus próprios fatores de crescimento, garantindo seu crescimento descontrolado. Oncogenes e genes mutados atuam como os mentores por trás dessa autossuficiência (ONUCHIC e CHAMMAS, 2010).

3.2 INSENSIBILIDADE AOS SINAIS INIBIDORES DE CRESCIMENTO

As células cancerosas evadem os sinais inibitórios e continuam sua proliferação. O gene do retinoblastoma, quando mutado, contribui para essa insensibilidade, interrompendo a regulação ordenada da divisão celular. (GUEMBAROVSKI e CÓLUS, 2008).

3.3 EVASÃO DA MORTE CELULAR

As células cancerosas conseguem escapar da morte programada, permitindo que se acumulem e persistam. O gene p53, um supressor de tumores, desempenha um papel crucial na orquestração da



apoptose. A perda da função do p53 capacita as células cancerosas a evadir a morte celular, concedendo-lhes uma vantagem injusta (MARTINEZ et al., 2006).

3.4 POTENCIAL ILIMITADO DE REPLICAÇÃO

As células cancerosas desafiam a limitação natural, adquirindo a capacidade de se replicar indefinidamente. Essa imortalidade resulta de mutações em genes específicos, transformando-as em máquinas de crescimento perpétuas (CASALICCHIO, SEDA e SOUZA, 2022)

3.5 DESENVOLVIMENTO DE ANGIOGÊNESE SUSTENTADA

Tumores requerem um suprimento constante de oxigênio e nutrientes, que são fornecidos por uma rede de vasos sanguíneos. As células cancerosas induzem a formação de novos vasos sanguíneos, um processo chamado angiogênese, garantindo sua nutrição e crescimento. A ruptura do gene p53 pode contribuir para a angiogênese descontrolada, fornecendo uma linha de vida ininterrupta para o tumor (FETT-CONTE, SALLES, 2002).

3.6 CAPACIDADE DE INVADIR E METASTIZAR

O aspecto mais letal do câncer é sua capacidade de invadir os tecidos circundantes e estabelecer metástases distantes. Os mecanismos subjacentes a esse comportamento invasivo ainda não são completamente compreendidos. No entanto, pesquisas sugerem que as interações entre as células cancerosas e seu microambiente desempenham um papel crucial, permitindo que elas se libertem de sua localização primária e colonizem novos territórios (OLIVEIRA e GOMIDE, 2020) (TEIXEIRA, 2007).

Figura 1. Hallmarks of Cancer- new additions. HANAHAN, 2022.



4 IMUNOTERAPIA

A princípio, para tratar o câncer utilizava-se a cirurgia, procedimento que está registrado desde 3000 a.C. e que consiste na exérese tumoral. Ao longo dos anos, com a ciência e a tecnologia, foram estruturadas outras possibilidades para a propedêutica oncológica, como a radioterapia que visa por meio de radiações ionizantes destruir as células cancerígenas ou impedir sua multiplicação; a quimioterapia que mediante o advento dos fármacos com ação citotóxica tem a mesma finalidade da radioterapia, porém utiliza-se da reação sistêmica (PEREIRA, 2023). Não obstante, essas técnicas terapêuticas trazem, com certa frequência, efeitos colaterais graves ao organismo, entre eles: êmese, inapetência, fraqueza, perda capilar e reações cutâneas do efeito tóxico da radiação; interferindo assim, na qualidade de vida dos pacientes (NANI, et al, 2021).

Diante desse contexto, a partir do século XIX, começou a ser estudada uma nova modalidade para o tratamento de câncer: a imunoterapia, com pretensão de ser um processo menos agressivo e mais específico comparado aos convencionais. Assim, a necessidade de um tratamento menos reativo, culminou nos estudos sobre os mecanismos de influência dos receptores celulares específicos nos estímulos da resposta de defesa do próprio organismo nas células tumorais, alcançando então uma terapia que estimula o sistema imunológico do paciente a contrapor a doença. A imunoterapia, por ter essa ação de amplificar a própria resposta imune do indivíduo para o combate das células tumorais, tem sido de grande importância para alguns tipos de câncer e para pesquisas de caráter imunoterápico (FONTOURA et al., 2021).

Na imunoterapia, são exploradas diferentes maneiras de ação no organismo. Alguns tratamentos têm o mecanismo mais generalizado, ou seja, induz uma resposta imune geral pelo corpo, enquanto outros têm a ação mais restrita e direcionada, ao fazer com que o sistema imunológico ataque particularmente as células cancerígenas (FACUNDO e SILVA, 2019).

5 IMUNOTERAPIA ATIVA

A imunoterapia ativa se destaca como uma abordagem na luta contra o câncer por se tratar de uma estratégia que desperta, treina e equipa o sistema imunológico do próprio paciente para reconhecer e eliminar as células cancerígenas com precisão e eficiência. São usadas substâncias que restauram e estimulam a resposta imune. A exemplos desse método há as terapias celulares como as células CAR-T e as vacinas, que envolvem a estimulação do próprio sistema imunitário para reconhecer e eliminar as células tumorais. A imunoterapia ativa se divide em duas modalidades: específica e inespecífica (SANCHES, MOURA, RODRIGUES et al, 2023).

5.1 ESPECÍFICA

Essa divisão da imunoterapia dispõe-se de substâncias, como as vacinas profiláticas e terapêuticas, que capacitam o sistema imunológico para reconhecer e eliminar células tumorais com precisão (PENATTI, 2019). De acordo com Oliveira e Gomide, pode ser autóloga, sendo produzida a partir da cultura de células do próprio paciente, ou heteróloga, quando são produzidas com as células de outro paciente com neoplasia semelhante.

Para melhor entendimento, imagine um exército altamente treinado e equipado para combater um inimigo específico. A imunoterapia ativa específica cria exatamente esse exército de células de defesa, especializadas em identificar e atacar células tumorais. As vacinas profiláticas preparam o sistema imunológico para reconhecer os antígenos tumorais e moléculas presentes na superfície das células cancerígenas. Isso funciona como um treinamento prévio, equipando o corpo para identificar e combater o tumor antes mesmo que ele se desenvolva. Já as vacinas terapêuticas são compostas por células tumorais inativadas ou por fragmentos delas. Ao serem injetadas no organismo, elas servem como alvos para o sistema imunológico treinado pelas vacinas profiláticas, desencadeando um ataque preciso e direcionado contra o tumor, e uma resposta imune específica duradoura, capaz de promover a regressão tumoral, ou seja, a diminuição ou até mesmo o desaparecimento do câncer (GIACOMINI e MENEZES, 2012).

Apesar dos fatores anteriormente mencionados, a imunoterapia ativa específica vai além do combate ao câncer. Ela também pode ser utilizada para prevenir a reincidência da doença e até mesmo para tratar outras enfermidades, como doenças infecciosas e doenças autoimunes (FREIRE, 2019).

5.2 INESPECÍFICA

A imunoterapia ativa inespecífica consiste na administração de substâncias estimulantes e restauradoras do sistema imunológico em geral, envolvendo agentes imunológicos inespecíficos e citocinas (agentes imunomoduladores inespecíficos) que irão estimular ou potencializar a resposta imune. Dessa maneira, essa estratégia fortalece as defesas do nosso corpo contra invasores indesejados, através da introdução de microrganismos, meticulosamente cultivados em laboratório, no organismo, visando despertar e amplificar o poder do sistema imunológico. Esses microrganismos são dotados de imunogenicidade, ou seja, possuem a capacidade de estimular o sistema imunológico, desencadeando uma série de eventos benéficos (SONG, ZHANG e WU, 2018).

As citocinas, que são introduzidas junto com os microrganismos, assumem um papel fundamental no tratamento. Essas moléculas mensageiras, secretadas pelos microrganismos, servem como uma ponte de comunicação entre as células, amplificando a resposta imunológica e direcionando-a para o combate aos invasores. As células citotóxicas, também conhecidas como células assassinas, são fortalecidas pela imunoterapia inespecífica. Isso leva a uma intensificação da ação dessas células, que culmina na eliminação das células cancerígenas e de outros patógenos (BILIERI e GALVINHO, 2019).

Em consonância, a imunoterapia inespecífica demonstra grande versatilidade em seu campo de atuação. Ela pode ser utilizada para o combate do câncer de forma autônoma, ou seja, como tratamento principal. Em outras situações, ela assume um papel complementar, atuando como adjuvante para potencializar a resposta de outros tipos de imunoterapia, como as vacinas contra o câncer. Essa sinergia entre os métodos contribui para um ataque mais robusto contra as células cancerígenas (OLIVEIRA e GOMIDE, 2020).

6 IMUNOTERAPIA PASSIVA

A imunoterapia passiva assume um papel crucial na luta contra o câncer. Ela funciona como um reforço direto do sistema imunológico do paciente, pois, ao invés de estimular as células imunes do próprio corpo a reconhecerem e atacar o tumor, essa abordagem fornece diretamente ao organismo células e anticorpos já prontos para a resposta imunológica (CAMPOS, et al, 2020).

Um dos principais tipos de Imunoterapia Passiva envolve a infusão de células T e células NK, conhecidas como células efectoras. Essas células, cultivadas em laboratório a partir de doadores saudáveis ou do próprio paciente, são treinadas para reconhecer e eliminar as células tumorais com precisão e eficiência (TEIXEIRA, et al, 2019).

Outra estratégia da Imunoterapia Passiva utiliza anticorpos monoclonais, moléculas artificiais que se ligam a proteínas específicas na superfície das células tumorais. Esses anticorpos podem agir de diversas maneiras, como: (GUIMARÃES, SILVA e RANGEL, 2008)

1. Marcação de Alvos: Direcionando células efetoras do sistema imunológico para as células tumorais, facilitando sua identificação e eliminação.
2. Bloqueio de Sinais de Crescimento: Interrompendo os sinais que estimulam o crescimento e a proliferação das células tumorais.
3. Indução da Morte Celular: Ativando mecanismos que levam à morte das células tumorais.

A Terapia Celular Adotiva, um tipo específico de Imunoterapia Passiva, se destaca por utilizar células imunes do próprio paciente para combater o câncer. Através de um processo meticuloso em laboratório, células T ou células NK são coletadas do paciente, multiplicadas e treinadas para reconhecer e atacar as células tumorais. Quanto aos seus tipos, estão inclusos: (BILIERI e GAVINHO, 2019).

1. Terapia por Células Matadoras Ativadas por Linfocinas (LAK): As células T do paciente são cultivadas com citocinas, substâncias que as estimulam a se tornarem células assassinas eficientes.
2. Terapia com Linfócitos Infiltrantes de Tumores (LIT): Células T que já se infiltraram no tumor são coletadas, expandidas e reinfundidas no paciente

Em síntese, observa-se como vantagens da Imunoterapia Passiva: precisão, observada, por exemplo, na ação dos mAbs, que podem se ligar a alvos específicos nas células tumorais, minimizando o impacto em células saudáveis; eficácia, uma vez que pode ser eficaz no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo aqueles que não respondem a outras terapias; e segurança, ao apresentar, normalmente, menos efeitos colaterais graves do que outras terapias contra o câncer, como quimioterapia e radioterapia (JESUS, 2002).

7 MODELOS DE IMUNOTERAPIA

7.1 VACINA

No campo da imunização, as vacinas de DNA representam um marco inovador, fruto dos avanços biotecnológicos em DNA recombinante. Essas vacinas contêm fragmentos de DNA que codificam antígenos específicos de um patógeno, e quando administradas ao paciente, essas moléculas de DNA são internalizadas pelas células do sistema imunológico, que as reconhecem como material genético estranho. Para que as vacinas funcionem, o antígeno precisa ser reconhecido pela célula que apresenta o antígeno (APC) e depois induzir linfócitos T citotóxicos específicos contra o antígeno, ou seja, desencadear a resposta imune (DINIZ e FERREIRA, 2010).

De maneira mais lúcida, as vacinas funcionam como mensageiros, apresentando ao sistema imunológico os antígenos tumorais, moléculas únicas presentes na superfície das células cancerígenas. Após essa exposição, os glóbulos brancos, especialmente as células dendríticas, são ativados e se tornam especialistas em identificar e combater o câncer. Para potencializar essa resposta imune,

moléculas pró-inflamatórias, como a IL-2 (interleucina 2), são liberadas. Essas citocinas atuam como adjuvantes, amplificando o número de células dendríticas ativadas no local da vacinação (SANMAMED, CHEN, 2018).

Um passo crucial desse método, englobado como imunoterapia ativa, é a purificação das células dendríticas, a partir do próprio paciente. Elas são incubadas em laboratório com os antígenos tumorais extraídos das células cancerígenas do indivíduo. Esse processo de incubação garante que as células dendríticas fiquem treinadas e prontas para reconhecer e atacar especificamente o câncer. Por fim, as células dendríticas "treinadas" são injetadas de volta no paciente, onde se infiltram nos tumores e liberam substâncias que atraem e ativam outras células do sistema imunológico, como os linfócitos T citotóxicos, que agem induzindo a morte celular (FRANCELINO et al, 2022).

A tecnologia do DNA recombinante permite a produção de antígenos com alta precisão e pureza, garantindo uma resposta imune específica e eficaz, pois podem induzir respostas imunes duradouras, tanto humoral quanto celular, protegendo o indivíduo por longos períodos. As vacinas de DNA ainda estão em desenvolvimento clínico, mas os resultados preliminares são extremamente promissores (DINIZ e FERREIRA, 2010).

7.2 IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T

A terapia com células CAR-T é uma imunoterapia ativa, ou seja, utiliza o próprio sistema imunológico do paciente para combater o câncer. Essa abordagem revolucionária oferece esperança para pacientes com neoplasias hematológicas e tumores sólidos que não respondem aos tratamentos tradicionais (SOARES et al, 2022).

As células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cells) são células T, um tipo de glóbulo branco crucial para a defesa do organismo, que são modificadas geneticamente em laboratório. Através da engenharia genética, é inserido nas células T um receptor artificial, chamado CAR (Chimeric Antigen Receptor), que as torna capazes de reconhecer e atacar com precisão as células cancerígenas. Esse receptor CAR funciona como um radar, permitindo que as células CAR-T identifiquem e se liguem a proteínas específicas presentes na superfície das células tumorais, desencadeando sua destruição (CERRANO et al., 2020).

É um processo complexo e personalizado que exige uma infraestrutura laboratorial especializada. As etapas principais incluem:

1. Coleta de células T: Uma amostra de sangue do paciente é coletada para extração dos linfócitos T.
2. Modificação genética: Incorporação do receptor CAR específico para o tipo de câncer do paciente nas células T.

3. Expansão das células: As células CAR-T modificadas são multiplicadas em grande número, em laboratório, para garantir uma quantidade suficiente para o tratamento.
4. Controle de qualidade: As células CAR-T são rigorosamente testadas para garantir sua segurança e funcionalidade antes da infusão no paciente.

A terapia com células CAR-T tem demonstrado resultados promissores no tratamento de diversos tipos de câncer, principalmente em neoplasias hematológicas: Linfoma agudo de células B (ALL), linfoma não-Hodgkin (NHL), leucemia mieloide aguda (LMA) e mieloma múltiplo (MM). Da mesma forma, tem demonstrado potencialidade no tratamento de tumores sólidos: tumores de pulmão, sarcoma, melanoma e tumores de cabeça e pescoço (em estudos clínicos em andamento) (ROEX et al., 2020).

A imunoterapia com células CAR-T é particularmente eficaz em pacientes que não responderam a tratamentos, como quimioterapia ou terapia direcionada. O mecanismo de ação das células CAR-T permite um ataque direcionado, individualizado e persistente às células cancerígenas, minimizando o dano aos tecidos saudáveis, o que resulta em menos efeitos colaterais graves em comparação com os tratamentos tradicionais (VOORDECKERS et al, 2024).

7.3 INIBIDORES DE CHECKPOINT

Em um estudo, pesquisadores da Universidade do Texas desvendaram o papel crucial do antígeno-4 de linfócito T citotóxico (CTLA-4) no crescimento de tumores. O CTLA-4, também conhecido como CD152, atua como um freio no sistema imunológico, suprimindo a ativação das células T citotóxicas (CTLs), responsáveis pelo combate direto às células cancerosas. Ao bloquear a atividade do CTLA-4 com o uso de anticorpos específicos (anti-CTLA-4), os pesquisadores observaram uma reversão surpreendente: as CTLs recuperaram sua capacidade de atacar os tumores (ALLISON et al., 1996).

O CTLA-4 é uma proteína presente na superfície das células T ativadas, tendo a função de manutenção da autotolerância e na modulação da resposta imune contra patógenos e células cancerosas. Após a ativação das células T, por meio de seu receptor de antígeno T (TCR), expressam o CTLA-4 em sua superfície. Essa proteína se liga com alta afinidade às moléculas B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86) presentes nas células apresentadoras de antígeno (APCs). Essa interação gera uma série de sinais dentro da célula T que inibem sua ativação e proliferação, prevenindo assim reações autoimunes e respostas exageradas a patógenos (SEIDEL, OTSUKA e KENJI, 2018).

Atuando então como um "ponto de verificação" imunológico, essa supressão é crucial para prevenir a autoimunidade, mas no contexto do câncer, ela se torna um obstáculo à resposta imune eficaz (FRANCELINO et al., 2022).

Ao bloquear o CTLA-4, o anti-CTLA-4 libera as CTLs de seu estado de inatividade, permitindo que elas retornem ao seu papel de citotoxicidade. Essa abordagem imuno-terapêutica tem demonstrado resultados promissores em diversos tipos de câncer, incluindo melanoma, pulmão e rim. (TEIXEIRA et al., 2019).

Evidências recentes sugerem que o efeito antitumoral do anti-CTLA-4 vai além da simples inibição do CTLA-4. Um dos mecanismos mais importantes parece ser a depleção de células T regulatórias (Treg). As Treg atuam como supressoras do sistema imunológico, impedindo que as células T ataquem outras células, inclusive células cancerosas. Ao eliminar as Treg, o anti-CTLA-4 libera as células T efetoras para atacar os tumores com mais vigor.

Outro aspecto do anti-CTLA-4 é sua capacidade de desbloquear a atividade das APCs, levando ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de outras células imunes, como células dendríticas e células natural killer (NK). Essa amplificação geral da resposta imunológica, vinda de ações sinérgicas do anti-CTLA-4, leva a credibilidade ao tratamento (BARRY et al., 2018).

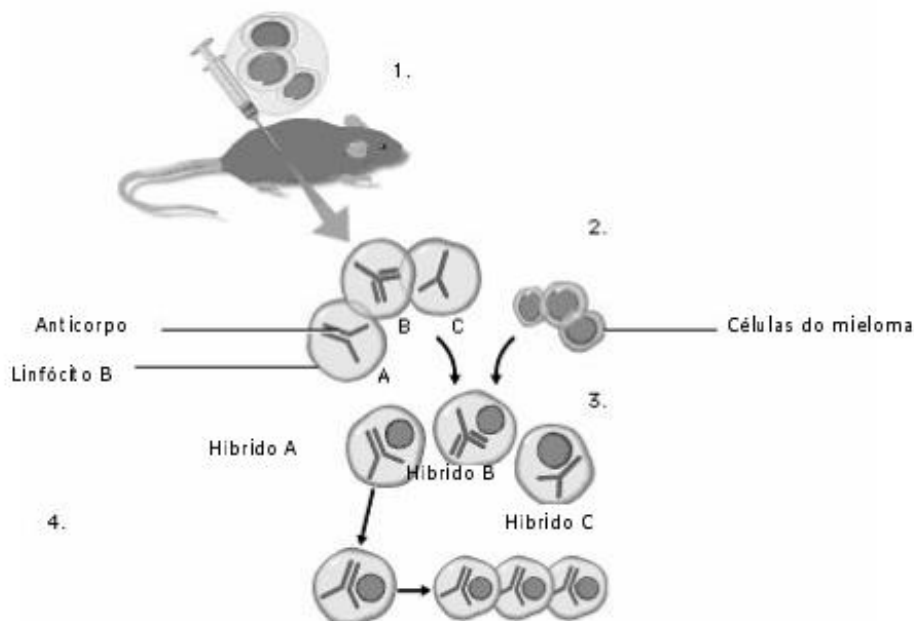
7.4 ANTICORPOS MONOCLONAIS

O uso de anticorpos monoclonais (mAb) é um tipo de imunoterapia passiva. Os mAb nada mais são do que proteínas reconhecedoras de antígenos com alto grau de afinidade e de maneira específica, desenvolvidas a partir da técnica de fusão celular, descrita por Kohler e Milstein em 2005.

Esse método permite a criação de hibridomas, células híbridas que combinam as características de um linfócito B (imunizado contra um antígeno específico) com as de uma célula de mieloma (imortal). Essa fusão resulta em células capazes de produzir anticorpos monoclonais (AcM) em larga escala, conforme ilustrado na Figura 2 (FIGUEIREDO, 2020).

Essa técnica é muito utilizada no tratamento do linfoma de célula B, em que o anticorpo monoclonal (mAb) se liga à proteína CD20, presente na superfície das células B malignas. Ao se ligar à CD20, o mAb anti-CD20 ativa uma série de mecanismos que levam à destruição das células tumorais, como a ativação de células imunes do próprio paciente e a morte direta das células B malignas (AFONSO, 2017).

Figura 2. Técnica de hibridização celular somática. SANTOS, 2006.



8 QUIMIOTERAPIA VERSUS IMUNOTERAPIA

A quimioterapia e a imunoterapia se destacam como abordagens terapêuticas de combate às neoplasias malignas. Cada uma com seus pontos fortes e fracos, elas representam abordagens distintas na luta contra essa doença. (BARROS, 2001)

A quimioterapia atua como um bombardeio geral, lançando seus compostos químicos para destruir células cancerosas em todo o corpo. Essa estratégia, porém, nem sempre é precisa, atingindo também células saudáveis e causando efeitos colaterais indesejáveis, como náuseas, fadiga e queda capilar.

Em contrapartida, a imunoterapia surge como uma alternativa promissora, treinando o próprio sistema imunológico do paciente para reconhecer e eliminar as células cancerosas. Essa abordagem mais específica minimiza os danos às células saudáveis, oferecendo potencialmente uma resposta mais duradoura e menos tóxica (WOLCHOK, BOLAND E HUNG, 2023).

8.1 MECANISMOS DE AÇÃO

Os medicamentos quimioterápicos interrompem o ciclo de divisão celular, impedindo a proliferação das células cancerosas. Essa tática é eficaz contra diversos tipos de câncer, mas pode ser implacável com células saudáveis, causando efeitos colaterais sistêmicos. (BILIERI e GAVINHO, 2019)

Enquanto isso, a imunoterapia estimula o sistema imunológico do paciente para que ele reconheça e ataque especificamente as células cancerosas. Essa abordagem utiliza diversas técnicas, como anticorpos monoclonais e inibidores de checkpoints imunológicos, para despertar o poder natural do corpo contra a doença. (SILVA, 2024)



8.2 EFICÁCIA E APLICAÇÕES

A quimioterapia é uma abordagem terapêutica com amplo espectro de ação. Ela é eficaz no tratamento de diversos tipos de câncer, tanto em estágios iniciais quanto avançados, podendo ser utilizada como terapia única ou em combinação com outros tratamentos, como radioterapia ou cirurgia.

No caso da imunoterapia, tem sido observado um grande potencial no tratamento de alguns tipos específicos de câncer, como melanoma, pulmão e rim, graças à alta especificidade envolvida nesse método. Sua eficácia varia de acordo com o tipo de tumor e as características do paciente. (JÚNIOR, 2023)

8.3 EFEITOS COLATERAIS E QUALIDADE DE VIDA

A quimioterapia pode causar diversos efeitos colaterais, como náuseas, fadiga, queda capilar, alterações na mucosa oral e no paladar, além de aumentar o risco de infecções. Esses efeitos podem impactar significativamente a qualidade de vida do paciente.

De modo contrário, a imunoterapia mostra-se uma abordagem mais branda e com menos efeitos colaterais. Ela, geralmente, apresenta efeitos colaterais menos graves e mais toleráveis do que a quimioterapia. Os efeitos colaterais mais comuns incluem fadiga, reações cutâneas, problemas digestivos e alterações autoimunes (WOLCHOK, OLAND E HUNG, 2023).

9 IMUNOTERAPIA: UM PONTO DE VIRADA NA LUTA CONTRA O CÂNCER

Em síntese, ao analisar as informações esclarecidas ao longo deste capítulo, torna-se nítido que a imunoterapia representa um marco nos estudos oncológicos, ao oferecer uma nova perspectiva para o tratamento de diversos tipos de câncer. Essa abordagem inovadora mostra-se como uma esperança na forma de combate a essa doença, responsável por reduzir a qualidade de vida de inúmeras pessoas, levando, inclusive, ao óbito. Assim, com o objetivo de ativar o próprio sistema imunológico do paciente para atacar as células cancerosas de forma precisa e eficaz, e com baixos índices de efeitos colaterais, este método mostra-se revolucionário e promissor ao tratamento oncológico.



REFERÊNCIAS

AGÊNCIA INTERNACIONAL DE PESQUISA SOBRE O CÂNCER (IARC). Câncer no mundo 2020: Estatísticas Estimadas. Lyon: IARC. 604 p. (IARC Scientific Publications, v. 169) 2020.

AFONSO, A.F.B. Modulação da função e do repertório das células T por linfócitos B: caracterização imunológica de doentes com linfoma não Hodgkin tratados com quimioterapia, com ou sem o anticorpo monoclonal antiCD20, Rituximab. Tese de mestrado em Bioquímica, Universidade de Évora, Escola de Ciências e Tecnologia, Departamento de Química, Évora, 128 págs, 2017.

BARROS, A.C.S.D.; BARBOSA, E.M.; GEBRIM, L.H. Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama. Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, ago 2001.

BARRY, K.C.; HSU, J.; BROZ, M.L.; CUETO, F.J.; BINNEWIES, M.; COMBES, A.J.; NELSON, A.E.; LOO, K.; KUMAR, R.; ROSENBLUM, M.D.; ALVARADO, M.D.; WOLF, D.M.; BOGUNOVIC, D.; BHARDWAJ, N.; DAUD, A.I.; HA, P.K.; RYAN, W.R.; POLLACK, J.L.; SAMAD, B.; ASTHANA, S.; CHAN, V.; KRUMMEL, M. A natural killer–dendritic cell axis defines checkpoint therapy–responsive tumor microenvironments. *Nature Medicine*, v. 24, n. 1178-1191, jun 2018.

BENEDETTI, M.; FERREIRA, L. C.; LIMA-REIS, F. M.; MARQUES, M. R. P.; CAMPOS, F. M. L.; LIMA, R. C. Câncer no Brasil: Dados epidemiológicos e perspectivas para o futuro. *Revista de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 54, n. 1, e100003, jan.-fev. 2020.

BILIERI, F.R.; GAVINHO, B. A imunoterapia para o tratamento da leucemia. *Revista Uniandrade*, v. 20, n.2, set 2019.

BLANK, C. U., HAANEN, J. B., RIBAS, A., & SCHUMACHER, T. N. The “cancer immunogram”. *Science* (New York, N.Y.), v. 352, n. 6286, p. 658-660, maio 2016.

CAMPOS, C.S; BESSA, F.L; MELO, I.F.L; ESTEVES, L.F.; MESSIAS, M.R; SOUZA, S.G.T.P.G; PUJATTI, P.B. Imunoterapia em Oncologia em uma Cidade do Interior de Minas Gerais: Análise da Década 2010-2019. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 66, n. 4, 2020.

CASALICCHIO, A.B.R.; SEDA, L.H.A; SOUZA, G.S. Ações da enzima telomerase frente ao exercício físico e envelhecimento Estudos do comportamento da telomerase em ações específicas impostas. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.5, n.1, p. 843-858 jan./feb. 2022.

CERRANO, M.; RUELLA, M.; PERALES, M.A.; VITALE, C.; FARACI, D.G.; GIACCONE, L.; COSCIA, M.; MALOY, M.; ESCAMILLA, M.S.; ELSABAH, H.; FADUL, A.; MAFFINI, E.; PITTARI, G.; BRUNO, B. The Advent of CAR T-Cell Therapy for Lymphoproliferative Neoplasms: Integrating Research Into Clinical Practice. *Frontiers in Immunology*, v. 11, n. 888, mar 2020.

CHAMMAS, R.; VILLA, L. L. Aspectos celulares e moleculares da progressão tumoral. *Acta Oncológica Brasileira*, p. 17–27, 1993.

DINIZ, M.O.; FERREIRA, L.C.S. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. *Estudos Avançados*, v.24, n. 70, págs. 19-30, 2010.

FACUNDO, A.N.; SILVA, I.M.C. Imunoterapia: Um Olhar na nova modalidade terapêutica do Câncer. *Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia*, v.13, n. 47, p. 556-562, out 2019.



FETT-CONTE, A, C. SALLES, A, B, C F. A importância do gene p53 na carcinogênese humana, Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2002.

FIGUEIREDO, A.B.C. Desenvolvimento e caracterização de anticorpo monoclonal antiqutooligômeros como potencial ferramenta no tratamento de infecções fúngicas. Tese de doutorado em Ciências, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 104 págs, 2020.

FONTOURA, B.A; CAIXETA, E.S.; SILVA, L.S.; SILVA, R.G.C.; PEREIRA, V.C.B.; PASSOS, M.A.N. Imunoterapia como tratamento de câncer e o papel da enfermagem. Research, Society and Development, v. 10, n. 6, e38710615902, jun 2021.

FRANCELINO, A.O.; SILVA, J.A.G.; ARAÚJO, M.D.P.; LYRA, M.M.N.; BRITO, V.V.C.; FIDELIS, A.A.T.; PERBOIRE, D.I.C.; JÚNIOR, E.B.S. A imunoterapia com uso da vacinação contra o HPV na prevenção do câncer de colo de útero: uma revisão sistemática. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.8, n.3, p.17371-17395, mar., 2022.

FREIRE, D. Imunoterapia: a virada do sistema imunológico contra o câncer. Ciência e Cultura, v. 71, n. 4, São Paulo oct/dec 2019.

GIACOMINI, G.; MENEZES, H. TÉCNICAS E PERSPECTIVAS EM IMUNOTERAPIA DO CÂNCER. Revista Saúde e Pesquisa, v. 5, n. 3, p. 567-578, set./dez. 2012.

GUEMBAROVSKI, R.L; CÓLUS, I.M.S. Câncer: Uma doença genética. Genética na Escola, v. 3 n. 1, 2008.

GUIMARÃES, M.C.C; SILVA, I.V; RANGEL, L.B.A. Anticorpos na terapia contra o câncer. Perspectivas online, v. 5, n. 2, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA), 21 Fatos sobre o Câncer, São Paulo, 2021.

JESUS, M.C. Imunologia do Câncer. Monografia, licenciatura em Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília, Brasília, 31 págs, 2002.

JÚNIOR, J.P.; GOMES, J.P.; GAMA, J.M.B.M.; SALES, I.S.L.; SMIT, S.B.A.; SILVA, M.F.; SOUSA, T.S. Atualização sobre o uso da imunoterapia no tratamento do Câncer. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v.6, n.3,p.12101 -12114 ,maio/ jun 2023.

LEACH, D. R.; KRUMMEL, M. F.; ALLISON, J. P. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. Science, v. 271, n. 5256, p. 1734–1736, 22 mar. 1996.

MARTINEZ, M.A.R., Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma* Molecular genetics of non-melanoma skin cancer, Anais Brasileiros de Dermatologia, 2006.

NANI, M.C.B.,DIAS, R. C.; AGUIAR, G.E.; SANTOS, H.C.A.S.; BANI, G.M.C. O desempenho da imunoterapia na redução de células tumorais: uma revisão integrativa. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.4, p. 41136-41149 apr 2021.

OLIVEIRA, B.A.; GOMIDE, L.M.M. Imunoterapia no tratamento do câncer. Revista Intersaúde, v. 1, n. 2, 2020.

ONUCHIC, A.C, CHAMMAS, R. Câncer e o microambiente tumoral, Revista de Medicina (São Paulo), 2010.



PENATTI, V.S. Imunoterapia no câncer de mama. Revisão de Literatura, Conclusão de curso, Faculdade de Medicina do Centro Universitário UNIFACIG, Manhauçu, 2019.

PEREIRA, M.D. Imunoterapia no Cancro. Monografia, mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisboa, 53 págs, 2023.

ROEX, G.; FEYS, T.; BEGUIN, Y.; KERRE, T.; POIRÉ, X.; LEWALLE, P.; VANDENBERGHE, P.; BRON, D.; ANGUILLE, S. Chimeric Antigen Receptor-T-Cell Therapy for B-Cell Hematological Malignancies: An Update of the Pivotal Clinical Trial Data. *Pharmaceutics*, v. 12, n. 2, p. 194, fev 2020.

SANCHES, B.M.; MOURA, I.R.; RODRIGUES, K.F.; DAMACENO, L.S.P.; SOUZA, M.J.; ROCHA, S. A eficiência da imunoterapia na luta contra o câncer de mama. *Repositório Universitário Anima Educação, Ciências Biológicas & da Saúde*, dez 2023.

SANMAMED, M. F.; CHEN, L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. *Cell*, v. 175, n. 2, p. 313–326, out. 2018.

SANTOS, R.V., LIMA P.M.G; NITSCHKE, F.M.H; MELO, F.Y; AKAMATSU, H.T; LIMA, H.C. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, v. 29, n. 2, p. 78, 2006.

SEIDEL, J. A.; OTSUKA, A.; KABASHIMA, K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Frontiers in Oncology*, v. 8, n. 86, 28 mar. 2018.

SILVA, J. C. Imunoterapia: Uma Revolução no Tratamento do Câncer. *HCI - Hospital e Centro de Inovação*, 2024.

SILVA, M.M.; SILVA, V.H. Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer. *Arquivos Médicos do ABC*, v. 30, n. 1, jun 2005.

SOARES, J.E.P.; GUERRA, L.A.; JÚNIOR, R.R.; PARREIRAS, F.C. Terapia com células CAR-T: reprogramação celular para o combate de neoplasias malignas. *Revista Med Minas Gerais*, v.32: e-32210, 2022.

SONG, Q.; ZHANG, C.D.;WU, X.H. Therapeutic cancer vaccines: From initial findings to prospects. *Immunol Lett*. 2018 Apr;196:11-21. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.011. Epub 2018 Feb 4. PMID: 29407608.

TEIXEIRA, H.C.; DIAS, L.S; MENÃO, T.L.; OLIVEIRA, E.E. Proteínas de checkpoint imunológico como novo alvo da imunoterapia contra o câncer: revisão da literatura. v. 45 n. 3. *HU Revista*, 2019.

TEIXEIRA, M. Explicação diversa para a origem do câncer, com foco nos cromossomos, e não nos genes, ganha corpo no *establishment* científico. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*, São Paulo, v. 10, n. 4, p. 664-676, 2007.

Guembarovski, R, L; Cólus I, M, S. Câncer: uma doença genética, *Genética na Escola*, 2008.

VOORDECKERS, L. B.; BALESTRINI, L. G.; COSTA, P. N.; BOZ, N. W. Imunoterapia com células car-t como nova perspectiva de tratamento das neoplasias hematológicas. *Brazilian Journal of Health Review, [S. l.]*, v. 7, n. 1, p. 2666–2678, 2024.

WOLCHOK, BOLAND E HUNG, *Imunoterapia em Oncologia: Princípios e Prática*, 2023.