

**UNIVERSIDADE POTIGUAR – UnP  
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA  
ESCOLA DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**GIOVANA MIRELLY MEDEIROS SARMENTO  
VINICIUS GABRIEL RIBEIRO DA SILVA**

**IMUNOTERAPIAS ANTITUMORAIS: NOVAS FRONTEIRAS TERAPÊUTICAS E  
BIOTECNOLÓGICAS NA LUTA CONTRA O CÂNCER**

**NATAL  
2022**

**GIOVANA MIRELLY MEDEIROS SARMENTO  
VINICIUS GABRIEL RIBEIRO DA SILVA**

**IMUNOTERAPIAS ANTITUMORAIS: NOVAS FRONTEIRAS TERAPÊUTICAS E  
BIOTECNOLÓGICAS NA LUTA CONTRA O CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade Potiguar como parte dos requisitos  
para obtenção do título de Bacharel em  
Biomedicina.

**ORIENTADOR: Prof. Msc. Cássio Ricardo de  
Medeiros Souza**

**NATAL  
2022**

**GIOVANA MIRELLY MEDEIROS SARMENTO**  
**VINICIUS GABRIEL RIBEIRO DA SILVA**

**IMUNOTERAPIAS ANTITUMORAIS: NOVAS FRONTEIRAS TERAPÊUTICAS E  
BIOTECNOLÓGICAS NA LUTA CONTRA O CÂNCER**

Monografia apresentada à Universidade Potiguar  
como parte dos requisitos para obtenção do título  
de bacharel em biomedicina.

APROVADO EM: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. MSc. Cássio Ricardo de Medeiros Souza  
Universidade Potiguar  
Orientador

---

Prof. Dr. Rômulo dos Santos Cavalcante  
Faculdade de Ciências da Saúde do Trairí  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
1º Examinador

---

Prof. Dr. Leonardo Judson Galvão de Lima  
Laboratório de Inovação Tecnológica em Saúde (HUOL/UFRN)  
Núcleo Avançado de Inovação Tecnológica (IFRN)  
2º Examinador

## RESUMO

O câncer é uma doença multifatorial, capaz de atingir diferentes tecidos, cujas características mais comuns são o crescimento anormal e patológico de células, com potencial de invasão de outras partes do corpo, e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Atualmente, a terapêutica do câncer é realizada principalmente através de protocolos de quimioterapia e radioterapia, empregando o uso de substâncias ou de radiação capazes de eliminar ou retardar o crescimento de células cancerígenas. Entretanto, dada a natureza inespecífica dos agentes terapêuticos, bem como a agressividade e evolução de certos tipos de tumor, muitas vezes o tratamento não é eficaz, e tecidos saudáveis também são atingidos durante o processo, causando inúmeros e graves efeitos colaterais aos pacientes. As imunoterapias são estratégias de tratamento que têm por objetivo modular o sistema imunológico do próprio paciente, visando melhorar sua capacidade de reação contra a doença através do uso de produtos biotecnológicos potencializadores da resposta imunológica antitumoral. Tendo em mente as problemáticas acerca da terapêutica do câncer e a importância de se explorar alternativas mais eficazes e menos agressivas de tratamento, esse trabalho se debruça sobre as imunoterapias antitumorais, a fim de elucidar suas aplicações, técnicas, mecanismos de ação, vantagens, desvantagens e debater sobre o futuro dessa área de conhecimento. O presente trabalho é uma revisão de literatura do tipo narrativa acerca dos métodos imunoterápicos contra o câncer já existentes e ainda em desenvolvimento. As informações revisadas foram organizadas em três grandes tópicos: 1) terapias tradicionais contra o câncer, onde discutimos aplicação e eficácia dos protocolos comumente usados na terapêutica, como quimioterapia e radioterapia; 2) resposta imune contra o câncer, onde discorremos sobre o vasto conhecimento acerca da imunidade natural contra tumores; e 3) imunoterapias contra o câncer, onde abordamos os principais protocolos imunoterápicos já em uso ou em desenvolvimento contra diversos tipos de tumores e neoplasias, como o uso de terapias baseadas em engenharia celular, desenvolvimento de vacinas contra o câncer e de anticorpos antitumorais. Por fim, o presente trabalho apresenta uma análise prospectiva acerca das oportunidades de inovação e desenvolvimento no campo de imunoterapias antitumorais.

**PALAVRAS-CHAVE:** câncer; sistema imunológico; imunoterapias; biotecnologia.

## ABSTRACT

Cancer is a multifactorial disease, capable of affecting different tissues, whose most common characteristics are the abnormal and pathological growth of cells, with the potential to invade other parts of the body, and is one of the main causes of morbidity and mortality in the world. Currently, cancer therapy is carried out mainly through chemotherapy and radiotherapy protocols, employing the use of substances or radiation capable of eliminating or delaying the growth of cancer cells. However, given the non-specific nature of therapeutic agents, as well as the aggressiveness and evolution of certain types of tumor, the treatment is often not effective, and healthy tissues are also affected during the process, causing numerous and serious side effects to patients. Immunotherapies are treatment strategies that aim to modulate the patient's own immune system, aiming to improve their ability to react against the disease through the use of biotechnological products that enhance the antitumor immune response. Keeping in mind the issues surrounding cancer therapy and the importance of exploring more effective and less aggressive treatment alternatives, this work focuses on antitumor immunotherapies in order to elucidate their applications, techniques, mechanisms of action, advantages, disadvantages and debate about the future of this area of knowledge. The present work is a literature review of the narrative type about immunotherapeutic methods against cancer that already exist and are still under development. The revised information was organized into three major topics: 1) traditional therapies against cancer, where we discuss the application and effectiveness of protocols commonly used in therapy, such as chemotherapy and radiotherapy; 2) immune response against cancer, where we discuss the vast knowledge about natural immunity against tumors; and 3) immunotherapies against cancer, where we address the main immunotherapeutic protocols already in use or under development against different types of tumors and neoplasms, such as the use of therapies based on cell engineering, development of vaccines against cancer and antitumor antibodies. Finally, this work presents a prospective analysis of opportunities for innovation and development in the field of antitumor immunotherapies.

**KEYWORDS:** cancer; immune system; immunotherapies; biotechnology.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Taxa de mortalidade abaixo de 70 anos de idade por câncer em cada região.....	7
Figura 2 – Métodos convencionais e imunoterápicos de tratamento de câncer.....	10
Figura 3 - Ilustração das interações celulares causadas pelos raios ionizantes que levam à linfopenia e à imunossupressão.....	18
Figura 4 – Mecanismos supressores de células T regulatórias.....	21
Figura 5 – Fluxograma das etapas do tratamento por meio de células CAR-T.....	24
Figura 6 – Classificação dos grupos de ILCs.....	27
Figura 7 – Ciclo imune-tumoral induzido por vacinas antitumorais.....	29
Figura 8 – Mecanismos de ação de anticorpos monoclonais.....	33

## LISTA DE ABREVIACOES

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância de Saúde

AAT – Antígenos Associados a Tumores

APC – Células Apresentadoras de Antígenos

CD4 – Grupamento de Diferenciação 4

CD8 - Grupamento de Diferenciação 8

CTLA-4 - Proteína 4 Associada a Linfócito T Citotóxico

DNA – cido Desoxirribonucleico

FDA – Food and Drug Administration

HPV - Vírus do Papiloma Humano

IL – Interleucina

ILC – Células Linfóides Inatas

IFN- $\gamma$  – Interferon-gama

MHC – Complexo Principal de Histocompatibilidade

MDSC – Células Supressoras Derivadas de Mielides

NK – Natural Killer

OMS – Organização Mundial de Saúde

PD-1 – Programmed Cell Death Protein 1

RT – Radioterapia

RNA – cido Ribonucleico

T-CAR – Células T do Receptor de Antígeno Quimérico

TME – Microambiente Tumoral

TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral Alfa

TGF-  $\beta$  – Fator de Crescimento Transformador Beta

Treg – Linfócito T Regulatório

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	6
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	11
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	12
3.1. Objetivos gerais .....	12
3.2. Objetivos específicos .....	12
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	13
<b>5. TERAPIAS TRADICIONAIS CONTRA O CÂNCER</b> .....	14
<b>6. RESPOSTA IMUNE CONTRA O CÂNCER</b> .....	19
<b>7. IMUNOTERAPIAS CONTRA O CÂNCER</b> .....	19
7.1. Protocolos de engenharia celular .....	23
7.2. Vacinas contra o câncer .....	27
7.3. Anticorpos antitumorais .....	30
<b>8. PROSPECÇÃO, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO EM IMUNOTERAPIAS ANTITUMORAIS</b> .....	34
<b>9. CONCLUSÃO</b> .....	37
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	38

## 1. INTRODUÇÃO

Presente desde antiguidade até a contemporaneidade, o câncer constitui-se como uma grande problemática em saúde. Um dos primeiros registros existentes sobre um tumor na história da humanidade é de um papiro egípcio do ano de 2600 A.C. O documento, traduzido em 1930, descreve a doença como “massas frias, duras e densas como uma fruta no peito que se espalharam”. Por milhares de anos, as neoplasias se tornaram um mal que resultou em inúmeras mortes, cuja causa era desconhecida até então. No entanto, em meados do século XX, com o avanço da medicina e desenvolvimento tecnológico, diversas pesquisas foram desenvolvidas para melhor entender sobre a enfermidade e, conseqüentemente, encontrar a cura e alternativas que aumentassem a sobrevivência dos pacientes (MUKHERJEE, 2012).

Câncer é um termo genérico atual utilizado para se referir a um conjunto de doenças que possuem como características comuns o crescimento anormal de células e potencial de invasão a outras partes do corpo, como tecidos e órgãos (MORDOH et al., 2017). O câncer atualmente é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo (BRAY et al., 2021) e, em 112 de 183 países, ocupa a primeira ou segunda causa de morte prematura antes dos 70 anos de idade (WHO, 2020). Em uma das mais recentes estimativas a nível mundial, no ano de 2018, foram notificados 18 milhões de novos casos de câncer e 9,6 milhões de óbitos, excluindo-se os tumores de pele do tipo não melanoma (BRAY et al., 2018a). De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), instituição filiada à Organização Mundial de Saúde (OMS), as estimativas da prevalência do câncer até 2040 se traduzem em um aumento de 63% dos casos, sobretudo em países subdesenvolvidos (SUNG et al., 2021). A figura 1 abaixo ilustra um panorama de incidência de câncer em pessoas abaixo de 70 anos de idade em cada região do mundo (BRAY et al., 2018b).

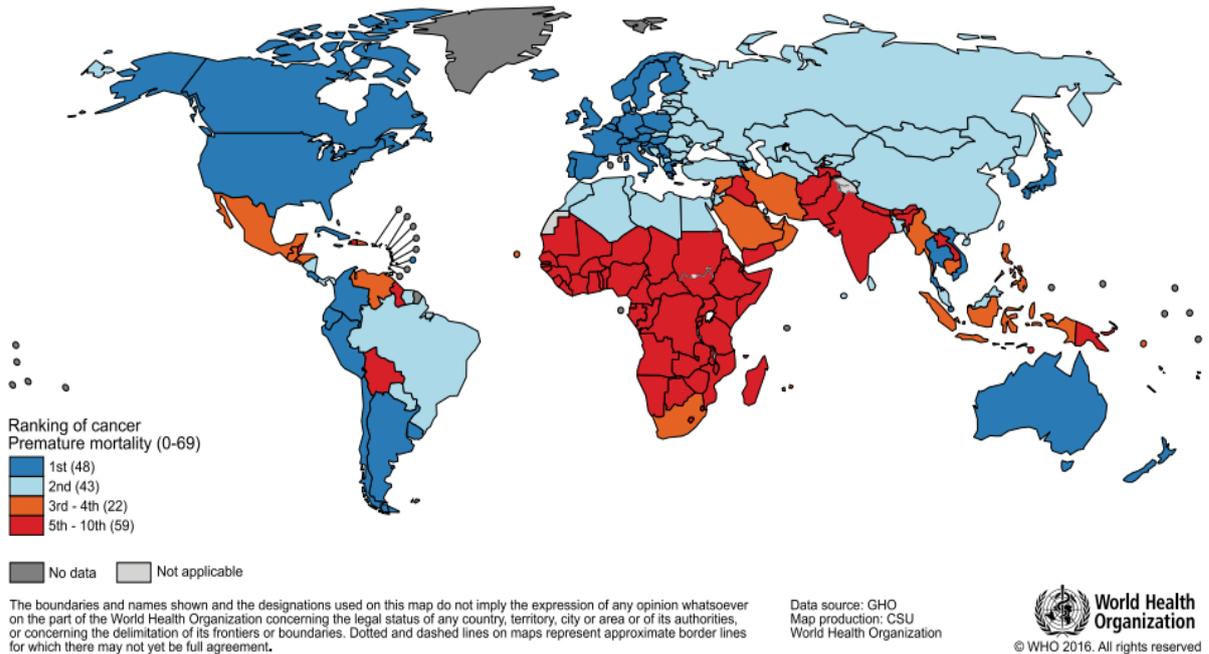


Figura 1 – Gráfico representando a taxa de mortalidade abaixo de 70 anos de idade por câncer em cada região (BRAY et al., 2018).

A fim de reduzir o número de células cancerígenas de forma a conduzir a uma cura efetiva da doença, destacam-se duas linhas terapêuticas atuais mais utilizadas em tratamentos contra o câncer: quimioterapia e radioterapia. A quimioterapia, utilizando-se de compostos químicos anticancerígenos para destruir as células tumorais, surge como a primeira linha de tratamento clínico oncológico. É vastamente utilizada desde o início do século XX, principalmente após a década de 1960, com bons resultados no tratamento de leucemia aguda e de linfoma de linfócitos B em crianças (LAWRENCE; CAMERON; ARGYLE, 2015a). Desde então, a terapia é amplamente indicada como tratamento para diversos tipos de câncer, especialmente em casos de leucemias, linfomas, mielomas e tumores cerebrais (LABANIEH; MAJZNER; MACKALL, 2018).

Os quimioterápicos são aplicados isoladamente, ou em várias combinações, com o objetivo de provocar a morte de uma fração constante de células cancerígenas e impedir que elas se espalhem pelo restante do corpo (WAKIUCHI et al., 2019). De forma geral, os medicamentos são administrados por via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intracraniana e tópica (AMENDOLA; SANTOS; SILVA, 2019). A quimioterapia pode ser curativa, adjuvante, neoadjuvante e paliativa. Ademais, trata-se de um tratamento sistêmico, atingindo células cancerígenas em qualquer região do corpo, bem como células benignas adjacentes, causando efeitos

adversos severos que repercutem em mudanças substanciais no cotidiano do paciente, exemplificando-se por queda de cabelos e pelos, anemias, náuseas, vômitos, fadiga, perda de apetite, baixa imunidade, risco de hemorragias e infecções (AMENDOLA; SANTOS; SILVA, 2019; WAKIUCHI et al., 2019).

A radioterapia é uma importante opção de tratamento em uma ampla gama de neoplasias, especialmente no tratamento de tumores sólidos localizados. O método faz uso de radiação ionizante diretamente no local do tumor, interrompendo seu ciclo celular para destruir ou inibir o crescimento das células anormais. Assim como a quimioterapia, a radioterapia pode ser utilizada como opção de tratamento curativo, em combinação com outras terapias ou paliativo (CARVALHO; VILLAR, 2018). O tempo das administrações variam de acordo com o tipo de tumor, estado de saúde geral do paciente e do protocolo de radiação utilizado, porém normalmente são realizados cinco dias por semana durante em média um mês e meio (NUNES; LOPES, 2014).

Apesar de seu êxito em inibir o desenvolvimento de diversos tumores, a exposição a altas doses de radiação também promove destruição de células saudáveis, provocando lesões ao DNA, muitas vezes irreversíveis. Além dos possíveis danos provocados ao material genético das células circunvizinhas, alguns outros efeitos colaterais podem ser observados, como o comprometimento de medula óssea e órgãos linfóides, levando a leucopenia, bem como outros mecanismos de letalidade como a catástrofe mitótica, a apoptose, a necrose, a autofagia e a senescência. (CARVALHO; VILLAR, 2018; NUNES; LOPES, 2014).

Para além das terapias tradicionalmente já utilizadas, como a quimioterapia e a radioterapia, as imunoterapias vêm despontando como um marco revolucionário no tratamento de diversos tipos de cânceres, desde os mais comuns aos raramente diagnosticados. A possibilidade de erradicar células tumorais de forma menos agressiva e mais efetiva tem sido um impulso para estudos no campo da imunologia tumoral e desenvolvimento de protocolos imunoterápicos. Essa modalidade de tratamento consiste em utilizar o sistema imunológico do próprio paciente, visando melhorar sua capacidade de reação natural contra a doença por meio de vários mecanismos terapêuticos (HENRIQUE DA SILVA BEZERRA et al., 2022; ROCHA, 2014)

O arsenal terapêutico das imunoterapias é amplo e a escolha da técnica ideal para o tratamento é feita de acordo com o tipo de tumor do paciente. Os métodos

podem ser aplicados de forma isolada ou combinados a outros tratamentos como a quimioterapia ou a radioterapia. Essas terapias abrangem desde engenharia celular, como as células T-CAR, que apesar de ainda estar em processo de aprovação para uso no Brasil, já demonstraram ótimos resultados em testes isolados no país; medicamentos à base de anticorpos que atacam especificamente células cancerígenas; e até mesmo vacinas contra o câncer que, por meio de diferentes mecanismos, induzem as células imunológicas do paciente a reconhecerem e atacarem os tumores (ALENCAR et al., 2021; ECKER; DANA JONES; LEVINE, 2015; THOMAS; PRENDERGAST, 2016).

O desenvolvimento de imunoterapias usando como base mecanismos de engenharia celular como o uso de células NK, células T regulatórias e células T-CAR, bem como terapias à base de anticorpos monoclonais, e vacinas de peptídeos ou de ácidos nucleicos contra tumores, constituem-se como algumas das maiores inovações científicas e tecnológicas da modernidade (OHUE; NISHIKAWA, 2019; SAXENA et al., 2021). As novas vias terapêuticas contra o câncer supracitadas estabelecem um marco importantíssimo não somente em suas ações antitumorais, mas também na qualidade de vida de pacientes oncológicos, provendo esperança onde não havia até então, pavimentando assim novas possibilidades para o futuro do tratamento de neoplasias (WU et al., 2020). A figura 2 ilustra os métodos convencionais amplamente utilizados na prática clínica, juntamente com as novas terapias citadas acima.

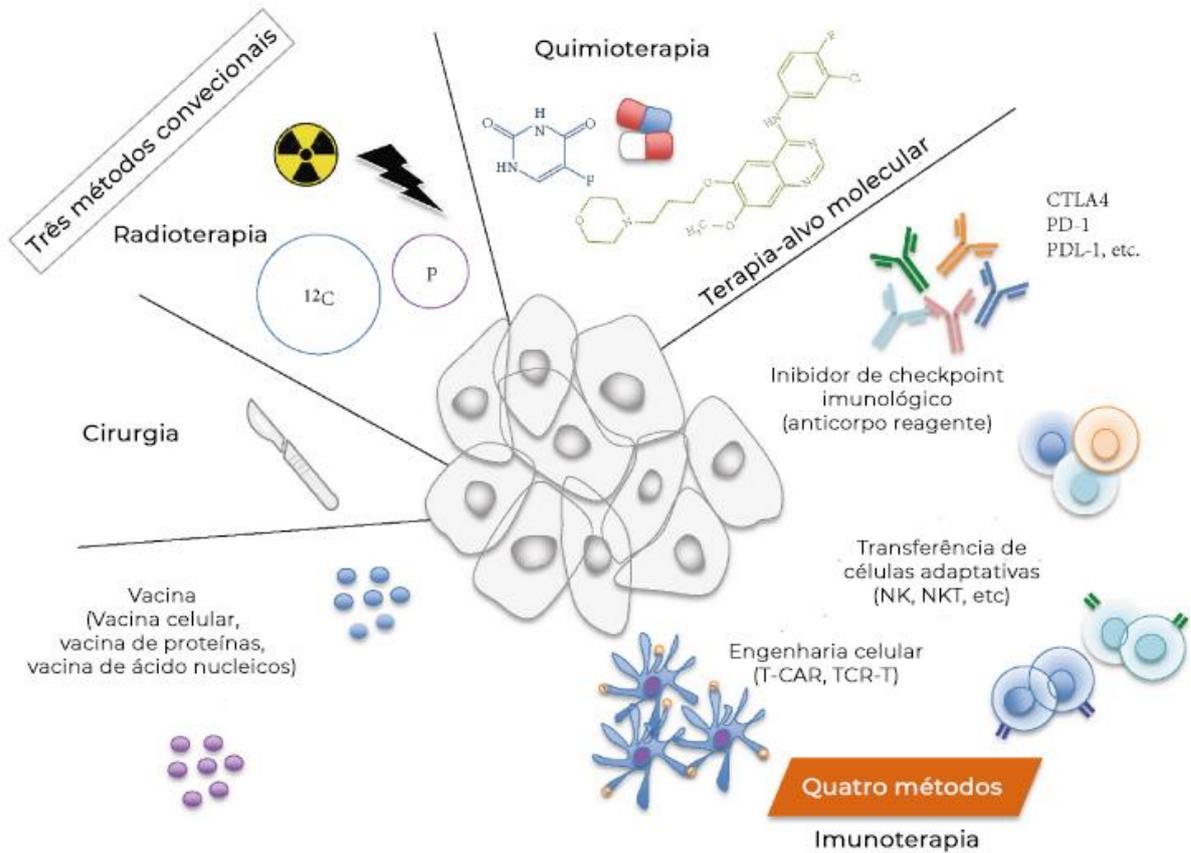


Figura 2 - Métodos convencionais e imunoterápicos de tratamento de câncer. Adaptado de: IGARASHI; SASADA, 2020.

Embora alguns protocolos imunoterápicos ainda estejam em desenvolvimento, outros já fazem parte da rotina terapêutica atual de vários tipos de câncer e estão disponíveis para uso imediato dos pacientes. Em 2021, por exemplo, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) liberou o uso do anticorpo monoclonal avelumab, vendido comercialmente como Bavencio®, como primeira linha no tratamento para pacientes com carcinoma urotelial. Nos Estados Unidos, o avelumabe é apenas um dos vários fármacos a base de anticorpos liberados pela FDA nos últimos anos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, 2018; VADDEPALLY et al., 2020). A imunoterapia contra o câncer é, portanto, realidade palpável e possibilidade real de tratamento, e o estudo desses protocolos deve ser fomentado e incentivado como alternativa para um melhor desfecho dos casos de câncer.

## 2. JUSTIFICATIVA

O câncer, como exposto anteriormente, é um tipo de doença extremamente agressiva e de difícil tratamento. A terapêutica do câncer é um campo de estudo extremamente dinâmico, onde diariamente surgem novas descobertas em termos de tratamentos mais eficazes. Apesar das terapias tradicionais serem bastante comuns e conhecidas, muitos não compreendem efetivamente como funcionam os protocolos, bem como os danos biológicos e efeitos adversos ocasionados pelo seu uso. Ainda, há pouco conhecimento difundido sobre protocolos imunoterápicos contra o câncer: como são construídos, como funcionam, o que simbolizam em termos de inovação científica e tecnológica e, principalmente, quais as vantagens terapêuticas para o paciente, quando comparados aos tratamentos tradicionais.

O estudo das imunoterapias desponta, atualmente, como um dos principais campos de inovação na terapêutica do câncer, visando uma melhor qualidade de vida dos pacientes e, sobretudo, o desenvolvimento de novas possibilidades de tratamentos menos agressivos e mais eficazes, para o máximo de resultados e mínimo de desconforto. Para além da importância desse campo de inovação no tratamento do paciente, é essencial levar esse conhecimento para profissionais de saúde em formação e atuantes nas áreas de imunologia e oncologia, responsáveis pelo desenvolvimento científico e tecnológico, planejamento, manejo e execução de protocolos imunoterápicos junto a instituições de pesquisa e atendimento. Tendo em mente a importância e as problemáticas relacionadas à aceitação e exploração de novas formas terapêuticas contra o câncer, principalmente entre os profissionais de saúde, esse estudo se debruça sobre o conhecimento acerca das imunoterapias, trazendo suas aplicações, técnicas, mecanismos de ação, vantagens, desvantagens e debater sobre o futuro da terapia contra o câncer.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivos gerais**

Realizar levantamento de informações sobre inovação científica e tecnológica das imunoterapias contra o câncer, organizando-as e analisando-as de forma didática, crítica e comparativa, no contexto da terapia contra o câncer.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- 3.2.1.** Descrever os protocolos terapêuticos tradicionalmente empregados contra o câncer, apontando sua importância enquanto descoberta científica e avanço tecnológico, bem como principais vantagens e desvantagens em sua utilização;
- 3.2.2.** Revisar o conhecimento atual sobre resposta imune natural contra o câncer, a fim de entender melhor os mecanismos do sistema imunológico no combate às neoplasias;
- 3.2.3.** Apresentar os principais protocolos imunoterápicos contra diferentes tipos de câncer enquanto produtos de inovação científica e tecnológica, descrevendo seus mecanismos de ação e caracterizando sua importância e eficácia enquanto alternativa terapêutica;
- 3.2.4.** Realizar análise crítica e comparativa acerca da eficácia dos protocolos terapêuticos tradicionais e das imunoterapias contra o câncer atualmente em uso;
- 3.2.5.** Identificar campos de prospecção e oportunidade de inovação no campo de terapia contra o câncer.

#### 4. METODOLOGIA

Para a produção desse trabalho, foram selecionadas informações em livros da área biomédica e artigos científicos publicados em revistas indexadas especializadas no tema. Os artigos científicos foram acessados a partir de bases de dados de literatura médica e biomédica (PubMed, Scielo, Biblioteca Virtual de Saúde do Ministério da Saúde e Science Direct). Foram utilizados como descritores para a busca nos bancos de dados os seguintes termos: *cancer, cancer immunotherapy, cancer treatment, cancer vaccines, cancer mortality rate, cancer brazil, cancer lethality, antibodies, câncer cell therapy, natural killer cells, immunosurveillance, innate lymphoid cells, radiotherapy, chemotherapy, radioterapia para o câncer, radiotherapy brazil, chemotherapy brazil, car-t cells, monoclonal antibodies, câncer antibodies, cancer cells engineering, cancer epidemiology* e *cancer immune response*. Os artigos foram selecionados por análise de resumo, de acordo com a relevância das informações contidas para o tema do presente trabalho. Foram utilizadas 106 das 158 fontes selecionadas em língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicadas entre o ano 2001 e o presente momento, sobretudo aos da última década, excluindo-se um total de 52 artigos selecionados.

## 5. TERAPIAS TRADICIONAIS CONTRA O CÂNCER

Após o diagnóstico da neoplasia, a escolha da mais eficiente modalidade de tratamento oncológico varia de acordo com as características do tipo de câncer e tumor, localização, estágio da doença, estado de saúde geral do paciente e dos possíveis efeitos colaterais adversos. A quimioterapia é um dos principais tipos de tratamento tradicional oferecido a pacientes com câncer. O seu primeiro relato histórico está relacionado aos estudos do químico alemão Paul Ehrlich (1854-1915), fundador da “bala mágica” e da terapia (LAWRENCE; CAMERON; ARGYLE, 2015a). A terapia em questão, possui como finalidade central destruir as células tumorais através de agentes químicos que atuam diretamente no desenvolvimento e divisão celular das células-alvo (LAWRENCE; CAMERON; ARGYLE, 2015b).

De modo geral, os quimioterápicos podem ser usados de forma isolada ou em combinação com outras vias terapêuticas. São administrados por diversas vias, sendo a intravenosa a mais utilizada. O fármaco após ser administrado, é levado pelo sangue por todo o corpo (ANDRADE; SILVA, 2007). A quimioterapia é uma opção terapêutica amplamente utilizada como linha de tratamento contra alguns outros tumores, como o de câncer de testículo e alguns linfomas com maior velocidade de divisão celular (DALGLEISH, 2015).

Os quimioterápicos são subclassificados de acordo com sua estrutura química e atividade celular. Os agentes alquilantes- ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatina e carboplatina, compõem-se como o maior grupo de drogas citotóxicas em uso. Esses compostos promovem o rompimento do anel purínico, causando alterações nas cadeias de DNA, impedindo sua replicação e promovendo o bloqueio da mitose. Já os antimetabólicos, agentes responsáveis pela interferência no material genético das células tumorais, dividem-se em análogos do ácido fólico, da purina e pirimidina. Esses fármacos, em virtude de suas características similares aos metabólitos naturais, ligam-se a celular e bloqueiam a síntese de enzimas, substâncias e ciclos celulares. As principais células-alvos destas drogas quimioterápicas são as células presentes na medula óssea e no epitélio do trato gastrointestinal (LACERDA, 2001).

Os medicamentos frequentemente mais usados como quimioterápicos incluem: Os antibióticos e antineoplásicos- doxorubicina, daunorrubicina, bleomicina e mitoxantrona, pois impedem a duplicação e separação das cadeias de DNA e RNA na síntese de ácidos nucleicos; as plantas alcaloides- vincristina, vimblatina e

paclitaxel, os quais inibem a mitose celular, bloqueando o desenvolvimento celular na metáfase; inibidores da topoisomerase- topotecano, etoposide e teniposide; agentes múltiplos de ações diversas- procarbazina, hidroxiuréia e asparaginase.(ANDRADE; SILVA, 2007; H; SM, 2000; LACERDA, 2001).

Ainda sobre a quimioterapia, podemos citar como tratamentos medicamentosos os agentes alvo-dirigidos (terapia-alvo) e as terapias hormonais (SCHIRRMACHER, 2019). A terapia-alvo utiliza drogas e outras substâncias como pequenas moléculas que atuam diretamente e especificamente sobre o tumor, atingindo diferentes estruturas ou moléculas importantes para o crescimento e replicação tumoral, impedindo a progressão da doença para estágios mais graves, como no surgimento de metástases. Várias terapias dessa natureza já foram aprovadas anteriormente pelo órgão de controle sanitário estadunidense, o FDA (*Food and Drug Administration*), e são atualmente utilizadas no tratamento de diversos tipos de tumores como câncer renal, de mama, gastrointestinal e pancreático (LEE; TAN; OON, 2018).

As terapias hormonais ou hormonioterapias são utilizadas em cânceres de tecidos relacionados à ação de hormônios como testosterona, estrogênio, entre outros. Certos tipos de tumores utilizam hormônios produzidos pelo corpo para o seu desenvolvimento, como o câncer de próstata, que utiliza andrógenos como a testosterona, ou câncer de mama que, em certos casos, necessitam de estrógenos como o estrogênio e progestágenos, como a progesterona. A terapia hormonal é utilizada com o objetivo de diminuir os níveis desses hormônios ou bloquear a interação hormônio-tumor via receptores hormonais, comprometendo assim os principais mecanismos de crescimento tumoral (DRĂGĂNESCU; CARMOCAN, 2017; STUDENT et al., 2020).

Apesar de alguns protocolos quimioterápicos apresentarem certa especificidade a alguns tipos de tumor e tecidos, vale notar que a quimioterapia é um tratamento sistêmico. Visto isso, os agentes quimioterápicos podem ser tóxicos tanto a tecidos cancerígenos, quando aos sadios, afetando também as células saudáveis. Sua administração, portanto, gera diversos efeitos colaterais (ANDRADE; SILVA, 2007). Os principais efeitos colaterais ou sinais de toxicidade do tratamento quimioterápico estão relacionados a fatores hematológicos, imunológicos e hematopoiéticos (supressão medular, leucopenia, trombocitopenia e anemia), gastrointestinais (náuseas, distúrbios hidroeletrólíticos, vômitos), respiratórios

(pneumonite, edema pulmonar, atelectasias, derrame pleural, toxicidade pulmonar), cardiovasculares (cardiomiopatia), hepáticos (hepatomegalia), renais (lesões agudas), neurológicos (confusão, depressão, sonolência, vertigem, parestesias), metabólicos, reprodutivos, dermatológicos (fotosensibilidade, alopecia) e reações alérgicas e anafiláticas (LACERDA, 2001). Em outras palavras, o tratamento utilizando quimioterápicos pode induzir mudanças drásticas no cotidiano dos pacientes, bem como em sua qualidade de vida e bem-estar.

Após a descoberta da quimioterapia, a radioterapia (RT) também veio revolucionar a área da terapêutica do câncer desde a descoberta dos raios X por Röntgen em 1895, seguida pelo primeiro uso clínico da radiação em 1896 (HAIKERWAL et al., 2015a). Desde então, o campo passou por um tremendo desenvolvimento, sobretudo em função dos avanços tecnológicos na área. Hodiernamente, a RT é um dos principais tratamento utilizado isoladamente ou em combinação com outras vias terapêuticas- como a cirurgia e quimioterapia, por exemplo, principalmente no tratamento de tumores sólidos, em virtude da sua intensa capacidade de provocar apoptose celular e interromper o ciclo celular tumoral (ALLEN; BEZAK; MARCU, 2013).

De modo geral, o efeito da radiação sobre o material biológico se dá devido à absorção de energia dos raios X ou raios gama, ou de partículas atômicas carregadas que podem ser ionizadas ou excitadas, iniciando uma cadeia de reações que levam a um efeito biológico final. O DNA da célula tumoral é o principal alvo da radiação. O chamado efeito letal é causado por uma ação direta da radiação, causando danos ao DNA (HAIKERWAL et al., 2015a). A radiação também pode atuar indiretamente, interagindo com outros átomos e moléculas da célula capazes de desencadear reações químicas com diferentes alvos, além de provocar uma catástrofe mitótica, marcada por apoptoses, necroses e autofagias (ZHAI et al., 2022).

A radioterapia utiliza formas distintas de radiação ionizante. A maioria do tratamento radioterápico clínico contra o câncer ocorre na forma de RT feixe externo (EBRT) ou teleterapia, através da irradiação de fótons de alta energia, penetrando profundamente o tecido (ZHAI et al., 2022). A utilização de outros tipos de RT também tem demonstrado benefício clínico no tratamento de tumores, incluindo protocolos de fracionamento modificado (ABRAVAN et al., 2020a); RT aplicada internamente, como a braquiterapia, utiliza fontes de radiação interna a curta distância de contato íntimo com o tumor (VILLAFRANCA et al., 2009); terapia de emissão de partículas, por

exemplo, próton e carbono (ZHAI et al., 2022); terapia fotodinâmica, realizada através de substância fotossensibilizante aplicada nas áreas alvo, ativada por uma fonte de luz afim gerar uma reação química e promover necrose tecidual (SERRA-GUILLÉN; NAGORE; GUILLÉN, 2012); terapia com radionuclídeos, também conhecida como terapia direcionada, a qual visa fornecer níveis citotóxicos de radiação aos locais da doença através de radiofármacos específicos que interagem com marcadores tumorais, identificando e destruindo as células cancerígenas (LUNA PAIS et al., 2017). Cada tipo de RT possui propriedades físicas e radiobiológicas distintas, que influenciam nas aplicações clínicas e, conseqüentemente, no resultado terapêutico (CARVALHO; VILLAR, 2018).

Para além de sua ação direta sobre o tecido, a ação indireta da RT produz dano subletal não apenas de células doentes, mas também nas saudáveis, bem como lesões graves em importantes órgãos adjacentes, como na medula óssea, timo e baço, podendo levar à imunossupressão (ABRAVAN et al., 2020b). A radioterapia também pode suprimir diretamente a função imunológica através da destruição de linfócitos, levando a linfopenia (como visto na Figura 3), o que está associada a uma menor sobrevida dos pacientes (ZHAI et al., 2022). Assim como na quimioterapia, a utilização da radioterapia no tratamento contra o câncer também induz efeitos colaterais severos, com impacto significativo na qualidade de vida do paciente.

Outros tipos de tratamento contra o câncer estão sendo desenvolvidos e utilizados, principalmente como uma forma menos agressiva de terapia, em contraste à quimioterapia. Trata-se de protocolos de terapia biológica, ou imunoterapias, que utilizam diversos protocolos terapêuticos (vacinas, inibidores de checkpoints imunológicos, engenharia celular, entre outros) com o objetivo de atingir diretamente as células tumorais, assim minimizando os danos às células saudáveis e efeitos colaterais de quimiofármacos (SCHIRRMACHER, 2019). Os protocolos imunoterápicos se baseiam na atividade imunológica de células e moléculas direcionadas especificamente contra os tumores-alvo, possibilitando ou potencializando respostas imunológicas extremamente eficazes contra diversos tipos de câncer. Assim, antes de adentrar no estudo das imunoterapias, convém revisar alguns dos principais mecanismos de resposta imunológica natural contra o câncer.

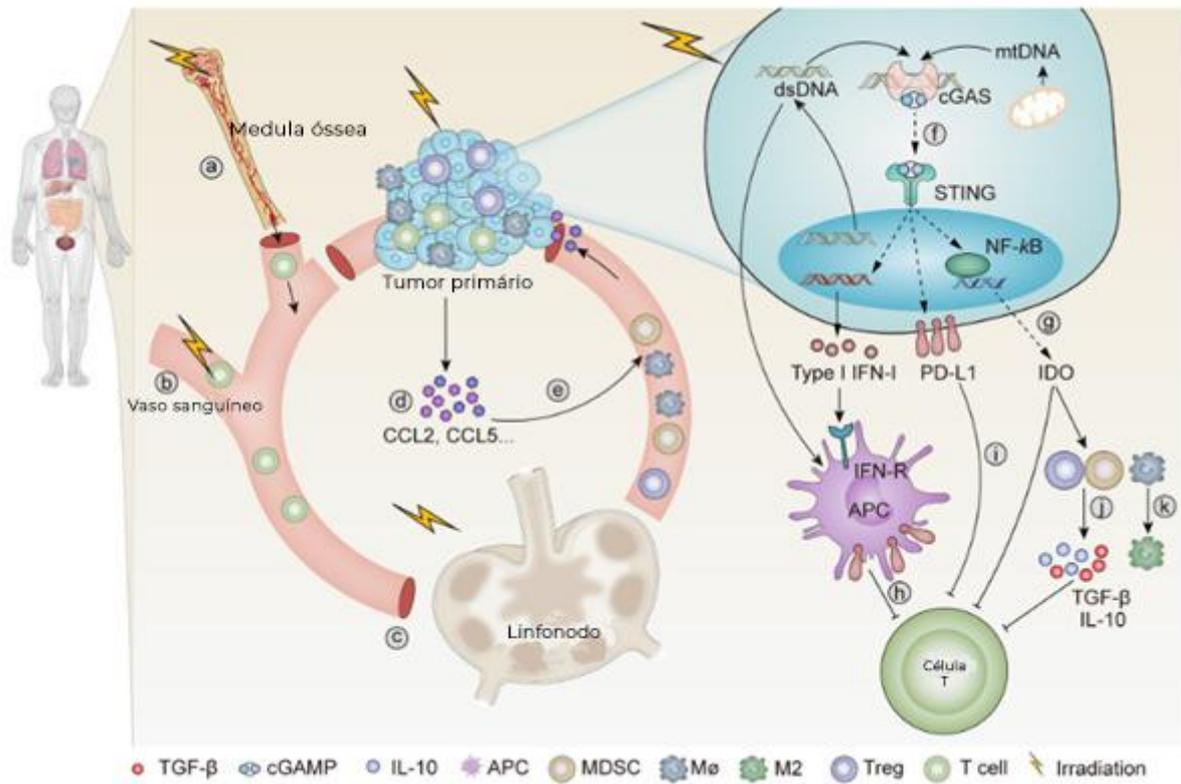


Figura 3 – Ilustração das interações celulares causadas pelos raios ionizantes que levam à linfopenia e à imunossupressão. Adaptado de: ZHAI et al., 2022.

## 6. REPOSTA IMUNE CONTRA O CÂNCER

A letalidade do câncer deve-se ao crescimento desordenado de células, causando defeitos na regulação da proliferação celular; resistência das células tumorais a mecanismos de indução de morte celular; capacidade de invadir os tecidos do hospedeiro e evolução para metastatização (SWANN; SMYTH, 2007). Naturalmente, o sistema imunológico é capaz de promover diversos tipos de respostas imunes contra os tumores, seja uma resposta mediada por células ou humoral. Essa linha de defesa primária no combate às células cancerígenas caracteriza-se como resposta imune inata, sendo capaz de inibir muitas anomalias celulares por meio de identificação e destruição dessas células cancerígenas, eliminando assim, o crescimento de um possível tumor (KELDERMAN; SCHUMACHER; HAANEN, 2014).

Segundo Torrezini e colaboradores (2008), a imunovigilância exercida por células imunológicas como macrófagos e células *Natural Killer* (NK), está diretamente relacionada com a nossa proteção inata a tumores, pois é nesse processo que há respostas contra antígenos tumorais e inibição de diversos processos neoplásicos. Os mecanismos de defesa da imunovigilância presente na imunidade inata são mediados por células, como os macrófagos que, por sua vez, são capazes de secretar citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que induzem a apoptose no alvo; e células NK que induzem morte de células comprometidas por meio de citotoxicidade (TORREZINI; ATHANAZIO, 2008). A apresentação de antígenos tumorais também é um mecanismo efetor fundamental da imunidade adaptativa, visto que, por meio de células apresentadoras de antígenos (APCs), como células dendríticas e macrófagos, é possível haver a ativação de células T antígeno-específicas, que encadeiam uma série de respostas imunes específicas aos tumores (KISHTON; SUKUMAR; RESTIFO, 2017).

As células NK, como dito anteriormente, atuam como componentes da imunidade inata na resposta a tumores, exercendo atividade tumoricida natural através do reconhecimento de células cancerígenas que não expressam moléculas do MHC de classe I, promovendo sua lise por meio de citotoxicidade por um mecanismo semelhante ao utilizado por linfócitos T citotóxicos (MINETTO et al., 2019; SWANN; SMYTH, 2007). Ao entrar em contato com as células tumorais, as células NK exocitam grânulos que contém proteínas como perforinas e granzimas que medeiam a apoptose da célula alvo. As células NK também possuem a função de produzir interferon gama

(IFN- $\gamma$ ), importante citocina responsável pela ativação de macrófagos (BOULCH et al., 2019; SHARMA et al., 2017; WU et al., 2020).

O principal e mais efetivo mecanismo efetor de defesa a tumores do nosso organismo é o mediado por linfócitos T, mais especificamente as células T CD8+ citotóxicas(BOULCH et al., 2019). Esses linfócitos, quando em contato com tumores, reconhecem, por meio do complexo MHC de classe I presente em sua membrana, antígenos tumorais expressos por essas células malignas; então, se multiplicam e realizam o chamado *killing* celular, processo no qual os linfócitos T citotóxicos exocitam grânulos citoplasmáticos que contém proteínas que induzem apoptose nas células alvo(SHARMA et al., 2017). Os linfócitos T CD4+ auxiliares, por sua vez, também possuem mecanismos que contribuem para a resposta antitumoral mediada por células, sendo capazes de receber estímulos causados pelo reconhecimento antígenos associados à tumores (AAT) por meio do complexo MHC de classe II, assim produzindo e liberando citocinas, como IL-2, que atuam como sinais para a ativação e proliferação de células T antígeno-específicas (TANAKA; UMEMOTO; MIYASAKA, 2006).

Outro importante mecanismo efetor de defesa do sistema imune são anticorpos produzidos por plasmócitos. Essa resposta humoral, mediada por células B, produz anticorpos específicos para diversos tipos de antígenos tumorais. Esses anticorpos são capazes de destruir células por meio de indução de apoptose ou ativação do sistema complemento, além de auxiliar macrófagos e células NK, facilitando sua citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) (BARRIUSO FEIJÓO; SUNDLOV; GONZÁLEZ BARÓN, 2004a). A produção de anticorpos também é influenciada por citocinas liberadas no reconhecimento de antígenos associados à tumores (AAT) por linfócitos T CD4+ auxiliares (TAKEUCHI; SAITO, 2017). Entretanto, ainda não há evidências de efeitos significativos no combate à progressão tumoral pelos anticorpos produzidos naturalmente pela imunidade adaptativa (PILLAI, 2012).

Os tumores possuem capacidade de apresentar mecanismos de evasão em resposta ao sistema imunológico, burlando a imunovigilância (TANAKA; UMEMOTO; MIYASAKA, 2006). Essa evasão imunológica ocorre de diversas formas; por exemplo, algumas células presentes no tecido tumoral, como as células T regulatórias e macrófagos envolvidos no microambiente cancerígeno, são capazes de produzir citocinas imunossupressoras, como IL-10 que, ao entrar em contato com receptores de

células T, inibem a sua ativação, suprimindo a resposta imunológica (SWANN; SMYTH, 2007).

O uso de células T reguladoras encontradas no microambiente tumoral pelo próprio tumor não é incomum, isso por que as células T<sub>reg</sub> são capazes de suprimir a função de outras células T, comprometendo a resposta imunológica contra o câncer (OHUE; NISHIKAWA, 2019). Esse mecanismo de supressão imunológica é mediado pela liberação de citocinas como TGF- $\beta$ , responsável pelo controle de proliferação celular, e IL-10, que inibe a produção de IL-12 liberada por APCs como macrófagos e células dendríticas, assim como a expressão de moléculas do MHC de classe II. Dessa forma, as respostas imunológicas não ocorrem de forma eficaz, fazendo com que a progressão do crescimento tumoral saia do controle (SWANN; SMYTH, 2007). A Figura 4 ilustra esses e outros mecanismos supressores das células T regulatórias (OHUE; NISHIKAWA, 2019). A perda de produção de antígenos tumorais ou mutações em genes relacionados ao MHC se apresenta como outro mecanismo de evasão da resposta imune, e ocorre no fenômeno chamado de imunoeedição, no qual a célula tumoral perde a expressão de moléculas importantes com o passar do tempo, o que ocasiona uma falha no reconhecimento feito por células T CD4+, CD8+ e NK, possibilitando assim uma evasão significativa da imunovigilância (SWANN; SMYTH, 2007).

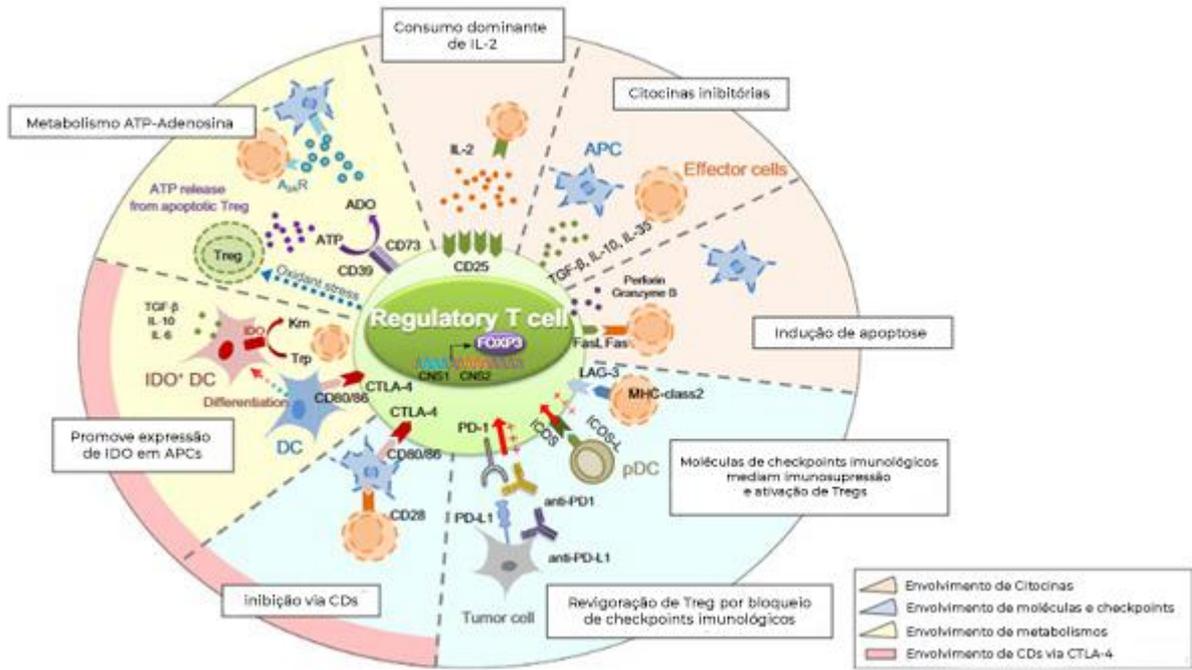


Figura 4 – Mecanismos supressores de células T-regulatórias. Adaptado de: OHUE; NISHIKAWA, 2019.

## **7. IMUNOTERAPIAS CONTRA O CÂNCER**

Durante as últimas décadas, os estudos sobre a imunoterapia do câncer entraram em uma nova era de desenvolvimento no campo da medicina, complementando ou superando a eficácia dos tratamentos convencionais, como cirurgia, quimioterapia e radiação (MANRIQUEZ-ROMAN; SIEGLER; KENDERIAN, 2021). Em meados do século XIX, pelos estudos do cirurgião americano William Coley, a imunoterapia como via de tratamento em pacientes oncológicos tornou-se uma hipótese a ser explorada (BELLMUNT; POWLES; VOGELZANG, 2017). Pelo intenso desenvolvimento da área no decorrer dos anos, atualmente, entendemos a imunoterapia como um tipo de tratamento cujo objetivo principal é potencializar a ação do sistema imunológico e restaurar as respostas antitumorais, as quais foram bloqueadas pelas células neoplásicas. A área inclui novas opções terapêuticas imunoterápicas em desenvolvimento com imensa capacidade de exploração, através de engenharia celular, inibidores de checkpoint, vacinas contra o câncer, anticorpos antitumorais e mecanismos imunometabólicos (LAWRENCE; CAMERON; ARGYLE, 2015b). O aumento dos regimes de imuno-oncologia utilizados não só em ensaios clínicos, mas também na prática de terapêuticas padrão nos hospitais, explicitam a imunoterapia como a terapêutica-chave no futuro do tratamento oncológico (THEELEN et al., 2017). Portanto, as imunoterapias constituem-se como uma linha terapêutica na área da oncologia em constante aprimoramento das técnicas e resultados (HAIKERWAL et al., 2015b).

### **7.1. Protocolos de terapia e engenharia celular**

Recentemente, uma abordagem terapêutica surgiu como uma estratégia única e inovadora para aproveitar a atividade do próprio sistema imunológico do paciente para combater o câncer: a terapia gênica de células T-CAR (MANRIQUEZ-ROMAN; SIEGLER; KENDERIAN, 2021). O tratamento consiste em coletar células T do próprio paciente e, por meio de engenharia genética, inserir nessas células genes que codificam um receptor de células T específico para um antígeno tumoral, conhecido como receptor quimérico de antígeno (CAR). O receptor de antígeno quimérico (CAR) apresenta um domínio tipo anticorpo extracelular, um domínio transmembranar e um domínio de sinalização intracelular (ANDREA et al., 2022). Esse receptor é capaz de

reconhecer antígenos tumorais de forma independente da apresentação por MHC, induzindo citotoxicidade contra a célula-alvo que expressa esse antígeno específico. As células T-CAR modificadas são administradas de volta ao paciente, para provocar uma resposta antitumoral mais eficiente, durável e específica contra as células cancerígenas alvo (GILL; MAUS; PORTER, 2016). Segue abaixo a Figura 5 apresentando um esquema que demonstra as etapas da produção de células T-CAR.

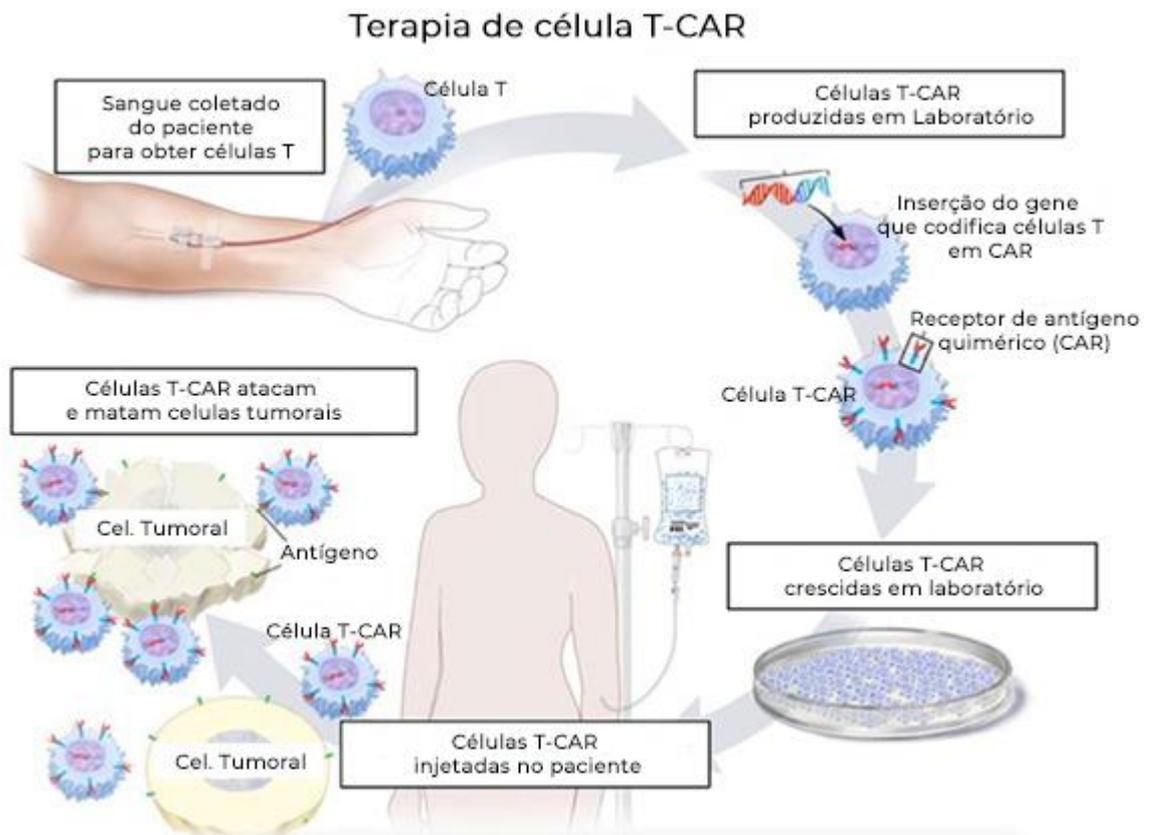


Figura 5 – Fluxograma das etapas do tratamento por meio de células CAR-T. Adaptado de: TOLEDO, 2019.

As células T modificadas usando CARs (células T-CAR), possuem a capacidade de reconhecer peptídeos mutantes específicos presentes em células neoplásicas, desencadeando respostas antitumorais efetivas por meio de citotoxicidade e liberação de citocinas pró-inflamatórias contra a célula-alvo (LABANIEH; MAJZNER; MACKALL, 2018). As T-CAR, portanto, são consideradas "assassinas potentes" de invasores patogênicos e, principalmente, de células

tumorais até então consideradas incuráveis (LABANIEH; MAJZNER; MACKALL, 2018).

A fim de aprimorar a técnica, quatro gerações principais de células T-CAR foram projetadas até o momento: células T-CAR de primeira geração, projetadas com um único domínio intracelular de ativação, conhecido como sinal 1, sem quaisquer domínios coestimuladores adicionais; células T-CAR de segunda e terceira geração, geneticamente modificadas com um ou mais domínios coestimuladores intracelulares (conhecidos como sinal 2), o que aumenta a ativação celular e permite resultados mais promissores; células T-CAR de 4ª geração, a qual envolve a expressão em células T de CARs de 2ª geração com adição de mecanismos de bloqueio de receptores inibitórios ou liberação de citocinas TRUCK- proteína liberada pelos linfócitos geneticamente modificados que modulam sua resposta anticâncer (ANDREA et al., 2022).

Ensaio clínico inicial usando células T-CAR demonstraram respostas duráveis em pacientes que apresentam uma ampla variedade de malignidades de células B refratárias (LABANIEH; MAJZNER; MACKALL, 2018; MANRIQUEZ-ROMAN; SIEGLER; KENDERIAN, 2021). No entanto, embora a transferência adotiva de células T-CAR tenha apresentado imenso sucesso no tratamento de algumas malignidades, a imunoterapia contra tumores sólidos ainda passa por impasses, sobretudo pelas dificuldades no direcionamento de células ao tumor e adequação insuficiente de células T modificadas (GILL; MAUS; PORTER, 2016).

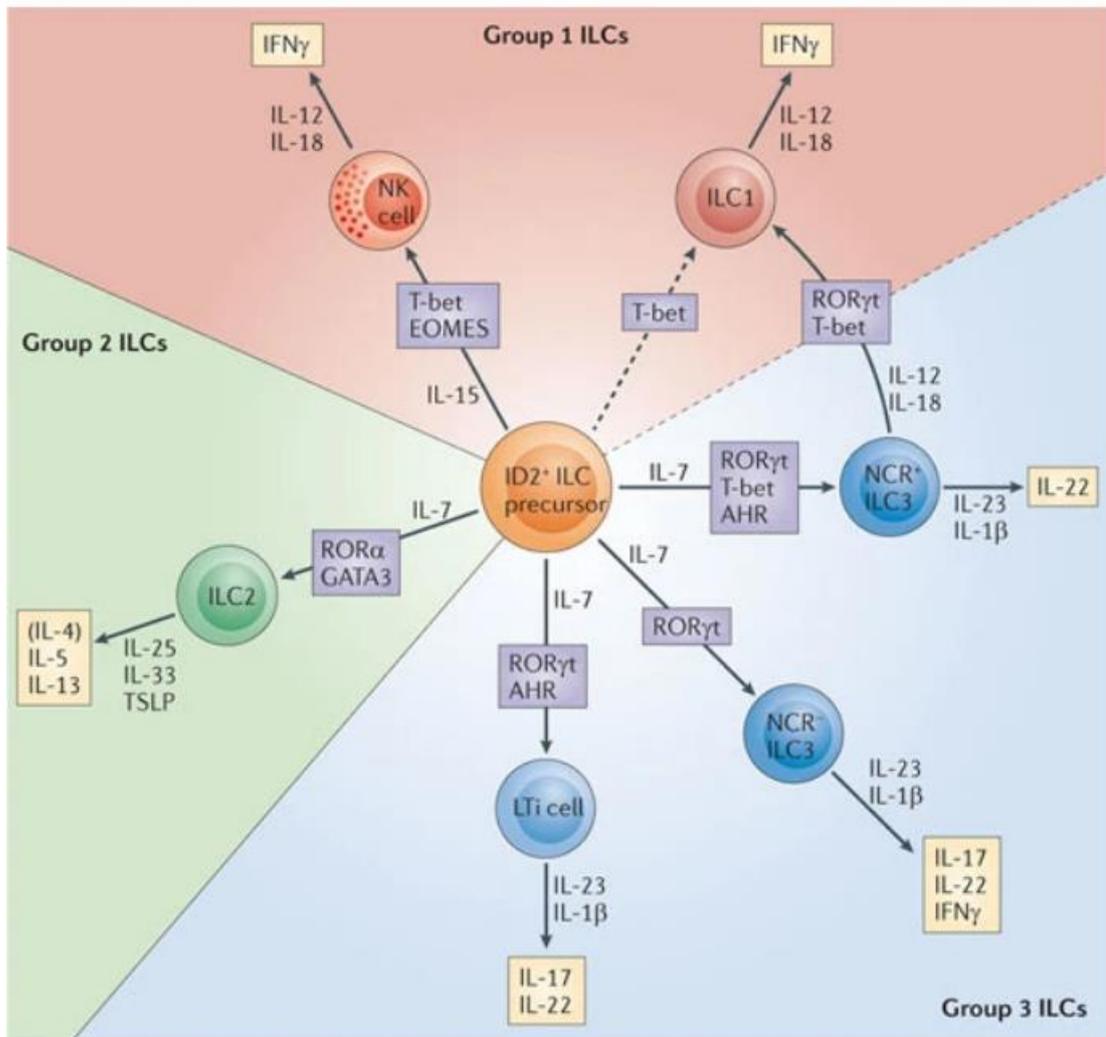
Modelos pré-clínicos propõem novas estratégias para superar as dificuldades que impedem as células T-CAR no microambiente tumoral, a fim de alcançar um equilíbrio perfeito entre eficácia e segurança das terapias com células T-CAR em tumores sólidos (ANDREA et al., 2022). Logo, com a continuação e desenvolvimento de novas pesquisas e estudos nos próximos anos, os protocolos terapêuticos que empregam células T-CAR têm tudo para ser uma técnica inovadora para além do tratamento de cânceres hematológicos, mas também para tumores sólidos, podendo ser um marco histórico para história da oncologia (MIAO et al., 2021).

As células linfoides inatas (ILCs) são responsáveis pela homeostase tecidual e de importante auxílio das respostas imunes. Encontradas em vários sítios anatômicos, como tecidos perinatais e de mucosa, a sua ativação é mediada por citocinas teciduais e não são específicas a antígenos como linfócitos T e B (KOTAS; LOCKSLEY, 2018). As ILCs são divididas em três tipos: ILC1, ILC2 e ILC3. As ILCs de tipo 1 são

responsáveis pela produção de citocina interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e participam de respostas imunes associadas a inflamações e infecções parasitárias. Estudos indicam que as células NK fazem parte desse grupo porque também secretam IFN- $\gamma$  e exercem atividades antitumorais. As ILCs de tipo 2 são conhecidas por participar da regulação de respostas associadas a helmintos e alergias, e as ILCs de tipo 3 participam de interações com células inatas como as células dendríticas na manutenção da barreira epitelial (BORGER et al., 2019; PASQUALE et al., 2021). A classificação dessas células com base em suas características funcionais no organismo é ilustrada pela Figura 6 (SPITS et al., 2013).

Na imunologia tumoral, apesar de produzirem IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , citocinas que induzem atividade antitumoral, e de exibirem funções parecidas com as de células NK, as ILCs de tipo 1 não possuem um papel de grande eficiência (BRUCHARD; GHIRINGHELLI, 2019). Entretanto, segundo Smyth e colaboradores (2001), a deleção dessas células pode agravar os riscos de desenvolvimento tumoral, visto que há um aumento significativo de ILCs de tipo 1 no microambiente tumoral de alguns tipos de tumores. Já as ILCs de tipo 2 medeiam interações celulares que tornam a resposta imune mais eficaz, ativando células dendríticas por meio de citocinas como interleucinas 13 (IL-13) e 9 (IL-9), potencializando a resposta imunológica mediada por células T CD8+; essa resposta também promove o recrutamento de eosinófilos no microambiente tumoral via produção de interleucina 5 (IL-5), a qual é especialmente eficaz contra câncer de pulmão (DRAKE; KITA, 2014; GHAEDI; OHASHI, 2020).

De outro modo, as ILCs de tipo 2 são grandes produtoras de interleucinas 4 (IL-4) e 13 (IL-13), que possuem atividade indutora sobre o crescimento tumoral (SUZUKI et al., 2015). Estudos apontam que a atividade das ILCs de tipo 2 também pode estar relacionada com a função imunossupressora de células derivadas de precursores mieloides (MDSCs) (TRABANELLI, 2017). ILCs também expressam moléculas de *checkpoints* imunológicos (marcadores reguladores da resposta imunológica) como a expressão em altos níveis de CTLA-4 pelas ILCs de tipo 1 em tecido tumoral de câncer de mama, ou a expressão de PD-1 por ILCs de tipo 2 e 3 em tumores gastrointestinais (SALIMI et al., 2018), o que também pode contribuir para a imunossupressão e crescimento tumoral.



Nature Reviews | Immunology

Figura 6 – Esquema que mostra a classificação dos três grupos de ILCs com base em suas características funcionais (SPITS et al., 2013).

## 7.2. Vacinas contra o câncer

Os avanços científicos na busca de novos tratamentos contra carcinomas vêm desenvolvendo novas terapias positivas como possibilidade de tratamento oncológico, exemplifica-se o uso de vacinas antitumorais como estratégia terapêutica imunoterápica contra o câncer, cujo seu objetivo principal seja estimular o sistema imunológico do paciente contra antígenos tumorais existentes (SAXENA et al., 2021). Na área da oncologia, de modo geral, as vacinas são subclassificadas como intervenções terapêuticas e profiláticas. As profiláticas, são usadas como forma de prevenção em pessoas até então saudáveis, como por exemplo as de prevenção do carcinoma hepatocelular secundário ao vírus da hepatite B e carcinoma de células escamosas secundário ao papilomavírus humano (HPV), vírus associado ao desenvolvimento do colo do útero. Em contrapartida, as vacinas terapêuticas são administradas para tratar a malignidade existente, cujo alvo são os antígenos expressos pelo tumor, a fim de induzir sua regressão (LOLLINI et al., 2006). Atualmente, as vacinas contra o câncer variam não apenas em termos de antígenos alvo, mas também em seu modo de entrega através peptídeos/proteínas, células tumorais e codificação de ácidos nucleicos (IGARASHI; SASADA, 2020).

Dentre as diversas plataformas vacinais, as mais comuns são as vacinas de peptídeos ou proteínas, especialmente por possuir um desenvolvimento mais simplificado e econômico. A efetividade clínica para as vacinas à base de peptídeos contra tumor-alvo, depende do aprimoramento e aumento de sua molécula, através de longas cadeias de aminoácidos e peptídeos sintéticos- antígenos, geneticamente modificados, capazes de gerar uma resposta imune (DEMARIA; BILUSIC, 2019). Dada a sua maior sequência de aminoácidos, as vacinas proteicas são mais caras para serem produzidas, porém podem provocar uma resposta imunológica mais forte. As vacinas de peptídeos e proteínas são restritas à população de leucócitos humanos (MORSE; GWIN; MITCHELL, 2021). A efetividade clínica para o desenvolvimento de vacinas à base de peptídeos depende do aprimoramento e aumento da molécula, através de longos peptídeos sintéticos com imunogenicidade otimizada, plataformas alternativas e adjuvantes de vacina mais potente. Dada a sua maior sequência de aminoácidos, as vacinas proteicas são mais caras para produzir do que as vacinas peptídicas, mas podem provocar uma resposta mais forte. As vacinas de peptídeos e proteínas são restritas à população de leucócitos humanos (DEPIL et al., 2020).

As vacinas celulares estão entre os tipos iniciais de vacinas terapêuticas contra o câncer testadas. A primeira vacina terapêutica contra o câncer aprovada pelo FDA foi a Sipuleucel-T, aprovada no tratamento do câncer de próstata. A vacina, faz uso das células mononucleares autólogas de sangue periférico, incluindo células dendríticas, carregadas com o antígeno de fosfatase ácida prostática para produzir uma melhor resposta contra as células neoplásicas (MIAO; ZHANG; HUANG, 2021).

As vacinas baseadas em ácido nucleico (DNA ou RNA) são plataformas imunizantes simples de se produzir e promissoras, capazes de gerar resposta imune celular e humoral. As vacinas em questão permitem a entrega de sequências codificantes do material genético tumoral que se quer combater às APCs- células apresentadoras de antígenos, as quais traduzem as sequências e expressam os antígenos codificados, provocando resposta imune humoral e mediada por células (MIAO; ZHANG; HUANG, 2021). O esquema na Figura 7 explica de maneira ilustrativa as etapas supracitadas.

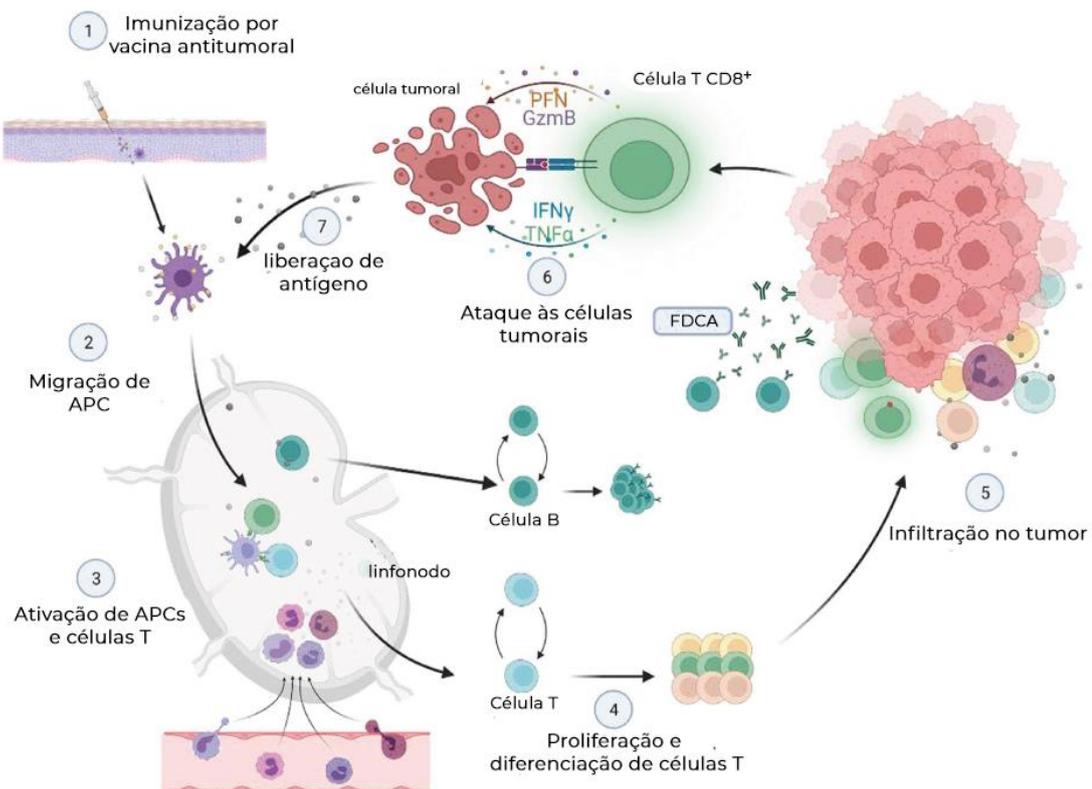


Figura 7 – Ciclo imune-tumoral induzido por vacinas contra o câncer. Adaptado de: (LIU et al., 2022).

Apesar dos bons resultados clínicos, tendo em mente a biologia única de tumores individuais, os seus mecanismos de resistência individuais e os prós e

contras de cada plataforma de vacinação, as traduções clínicas dessas imunizações em terapias eficazes permanecem desafiadoras, mas com um grande potencial de estratégia terapêutica contra o câncer (MORSE; GWIN; MITCHELL, 2021).

### **7.3. Anticorpos antitumorais**

Os anticorpos são proteínas presentes no sangue e mucosas, e são os principais mediadores da resposta imune humoral e de memória. Eles possuem grande importância no combate a invasores como bactérias, vírus ou fungos, visto que são produzidos pelos plasmócitos (células B ativadas e diferenciadas), a partir do contato desses organismos estranhos com linfócitos B virgens (SHEPARD et al., 2017). As imunoglobulinas possuem diversos mecanismos de ação contra os seres invasores responsáveis pela infecção: opsonização (o anticorpo se liga ao microrganismo invasor e fixa opsoninas, moléculas solúveis capazes de se ligar à receptores de fagócitos como a C3b, facilitando assim a fagocitose promovida por fagócitos); neutralização (os anticorpos agem se ligando a receptores importantes para a ação do microrganismo, impedindo o funcionamento de certos mecanismos do organismo alvo; precipitação (os anticorpos impedem a ação de antígenos, agregando-os em partículas; aglutinação (os anticorpos entram em contato com os antígenos, formando aglomerados das partículas antigênicas, tornando-as inativas); e, por último, fixação ou ativação de complemento (os anticorpos ativam o sistema complemento, composto por proteínas que atuam na regulação de respostas imune efetoras, no qual, por meio de uma cascata enzimática, promove a lise desse organismo) (ABBAS; LICHTMAN, 2013; MA; O’KENNEDY, 2015).

Os anticorpos também são considerados essenciais na atividade antitumoral, e possuem o papel de reconhecer células tumorais e marcá-las para eliminação. Como visto por Vollmers e Brändlein (2009), anticorpos IgG naturais estão envolvidos diretamente na defesa antitumoral inata; essas imunoglobulinas são capazes de se ligarem a receptores celulares específicos, promovendo estresse celular por meio de mecanismos de ação como bloqueio de receptores envolvidos em fatores de crescimento, induzindo a apoptose em células cancerígenas. Contudo, ainda não há evidências suficientes que indicam um papel significativo dos anticorpos naturais na promoção da atividade antitumoral. Sendo assim, a sua ação não é o suficiente para mediar respostas com tanta eficácia (BARRIUSO FEIJÓO; SUNDLOV; GONZÁLEZ

BARÓN, 2004b). Com isso, terapias foram desenvolvidas com o intuito de potencializar a resposta efetora das imunoglobulinas (BOULCH et al., 2019).

O uso de anticorpos monoclonais antitumorais é um dos tratamentos imunoterápicos mais utilizados pela oncologia. Existem, atualmente, diversos meios de produção e obtenção dessas moléculas de defesa, sendo algumas delas a técnica de hibridoma, na qual essas imunoglobulinas são sintetizadas artificialmente por um único plasmócito isolado (por isso são denominados monoclonais) atuando sobre antígenos específico, e a mais utilizada para fins terapêuticos, a tecnologia de phage display, por meio dessa técnica é possível sintetizar e isolar peptídeos através de bacteriófagos geneticamente modificados (LEDSGAARD et al., 2018a; ZHANG, 2012). Os anticorpos produzidos por essa tecnologia possuem com alta especificidade a uma célula-alvo, sendo utilizadas comercialmente como fármacos (LEDSGAARD et al., 2018). O Atezolizumabe, comercializado como Tecentriq®, é um anticorpo monoclonal amplamente utilizado para o tratamento de diversas doenças, que vão desde esclerose múltipla até diferentes tipos de câncer como leucemias e linfomas. Esse anticorpo se liga à proteína PD-L1 presente na superfície de certas células tumorais, inibindo a sua ligação com células saudáveis. Outro anticorpo monoclonal também muito utilizado é o Rituximabe, vendido comercialmente como Xgeva® ou Prolia®, sendo indicado para leucemias, e artrite reumatoide por exemplo, o seu mecanismo de ação ocorre pela ligação a antígenos CD20 expressos na superfície de linfócitos B, induzindo-os a apoptose ou lise celular por meio de citotoxicidade (BERGER et al., 2017; WALDMANN, 2014).

Na imunoterapia, essas imunoglobulinas também são utilizadas em tratamentos combinados, como o uso dos anticorpos monoclonais conjugados a drogas, os quais são aplicados conjuntamente à radioterapia e/ou quimioterapia. Esses imunoterápicos possuem a função de facilitar o transporte dos agentes químicos até as células-alvo de forma específica, nas quais irão se ligar e administrar concentrações predefinidas das drogas associadas ao tratamento utilizado, promovendo assim a destruição das células cancerígenas (SHIM, 2020). Alguns exemplos de anticorpos monoclonais conjugados que estão comercialmente disponíveis atualmente são o Trastuzumabe emtansina, comercializado como Kadcyla®, que atua ligando-se a proteína HER2 nas superfícies das células neoplásicas, responsável pelo crescimento tumoral, inibindo assim a multiplicação de células tumorais, sendo indicado para pacientes com câncer de mama, e o

Brentuximabe vedotina, vendido comercialmente como Adcetris®, que possui afinidade pelo antígeno CD30 presente na membrana da célula, induzindo apoptose à célula por meio de uma reação em cascata (BERGER et al., 2017; THOMAS et al., 2016).

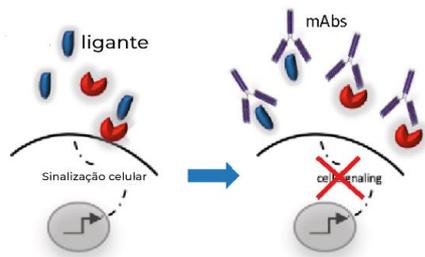
Outra importante aplicação de anticorpos monoclonais acontece na terapia bloqueadora dos *checkpoints* imunológicos. Naturalmente, existem moléculas presentes nas superfícies de células T reguladoras (T<sub>regs</sub>) que são responsáveis pela inibição ou regulação da resposta imune, as principais sendo PD-1, proteína presente na membrana de células T que atua promovendo apoptose na célula alvo, e CTLA4, proteína que atua regulando negativamente a resposta imune, inibindo células T. (HAMANISHI et al., 2016; OHUE; NISHIKAWA, 2019). As células T efetoras presentes no microambiente tumoral entram em contato com as células T regulatórias sequestradas pelo tumor por meio de indução molecular providas de linfócitos T naive tumorais, e sofrem sinais inibitórios via *checkpoints* imunológicos, sendo inativadas, tornando-as, portanto, incapazes de promover respostas imunes (ROWSHANRAVAN; HALLIDAY; SANSOM, 2018). A figura 8 mostra essas e outras funções dos anticorpos monoclonais.

Os protocolos imunoterápicos inibidores de *checkpoints* imunológicos utilizam anticorpos monoclonais específicos contra essas proteínas, capazes de se ligar a esses receptores e neutralizar a sua ação na regulação da resposta imune antitumoral (BAGCHI; YUAN; ENGLEMAN, 2021). Esse mecanismo de ação afeta exclusivamente a atividade de moléculas que bloqueiam a resposta imune mediada por células T (DE BRITO, 2022). O CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4*) é uma proteína expressa na superfície de células T e sua função é regular a atividade celular por meio de sinais inibitórios de células T. Outra proteína também expressa na superfície de linfócitos T, e também de linfócitos B é a PD-1 (*Programmed Cell Death Protein 1*) que age induzindo mecanismos que previnem respostas autoimunes como a regulação de linfócitos T reguladores e indução de apoptose de linfócitos T antígeno-específicos (BAGCHI; YUAN; ENGLEMAN, 2021). Os anticorpos monoclonais inibidores de checkpoints imunológicos são sintetizados e comercializados a fins terapêuticos no tratamento de diversas neoplasias, o anticorpo monoclonal Nivolumabe (Opdivo®) e Pembrolizumabe (Keytruda®) atuam como um inibidor de PD-1, e são indicados no tratamento de diferentes tipos de câncer, como melanomas, câncer de bexiga, rins, linfoma de Hodgkin etc. Também são utilizados

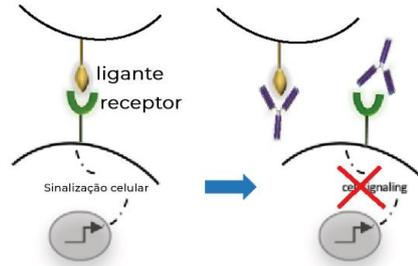
anticorpos inibidores de CTLA-4 como Ipilimumabe (Yervoy®) no tratamento de melanomas e outros tipos de cânceres (HERMAN WALDMANN, 2011; OWONIKOKO et al., 2021).

**a) Bloqueio de interação ligante-receptor e inibição de sinalização celular**

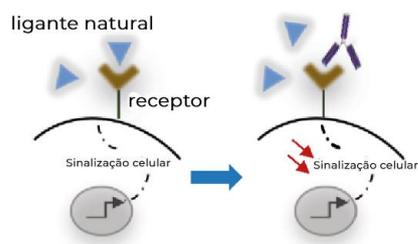
**i) Ligação a ligante solúvel ou receptor**



**ii) Ligação a receptor celular**



**b) Imitação do ligante natural para induzir uma sinalização mediada por anticorpos**



**c) Respostas imunes para destruição celular**

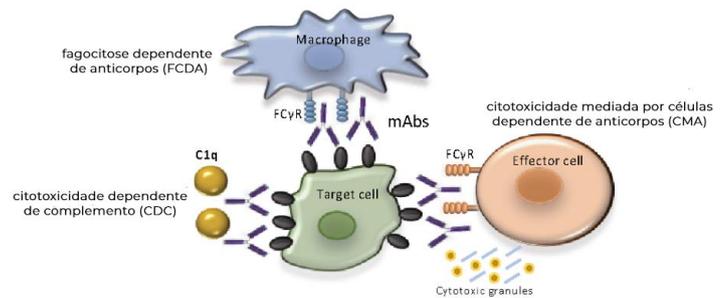


Figura 8 – Mecanismo de ação de anticorpos monoclonais. Adaptado de: (GKLINOS et al., 2021)

## 8. PROSPECÇÃO, DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO EM IMUNOTERAPIAS ANTITUMORAIS

Através dos ensaios clínicos anteriormente discorrido, destaca-se o desenvolvimento da imunoterapia na área científica como alternativa em potencial no campo do tratamento oncológico, demonstrando uma eficácia terapêutica superior a métodos tradicionais comumente utilizados. Assim, o sucesso e o desenvolvimento da imunoterapia nos fazem crer em uma utopia próxima de intervenção terapêutica de 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> linha em certos tipos de malignidade neoplásicas, cujas consequências traduzam-se em benefícios clínico mais efetivo para o doente (DE WEERS et al., 2011; JOSEPH; CHATTA; VAISHAMPAYAN, 2017).

Em conjunto ao sucesso da imunoterapia, novas linhas imunoterápicas atraíram grande interesse no campo da viroterapia do câncer e começaram a ser desenvolvidas, como o uso do próprio metabolismo para diminuir taxa de replicação tumoral. A aplicação do conhecimento em imunometabolismo compõe uma estratégia terapêutica que, em conjunto com outros protocolos imunoterápicos, busca afetar as células tumorais por meio da regulação de vias metabólicas, limitando nutrientes como glicose (fonte de energia utilizada por células tumorais), metabólitos essenciais para o desenvolvimento tumoral e bloqueando vias efectoras de células presentes no microambiente tumoral (TME), entre outros fatores que contribuem para o escape tumoral (MAKOWSKI; CHAIB; RATHMELL, 2020).

Estudos sugerem que o lactato, proveniente de processos metabólicos em células tumorais, produzido sob condições de hipóxia (ausência de oxigênio nos tecidos) ou durante a glicólise, por exemplo, possui papel importante em diversos processos como na regulação de células efectoras como mastócitos, células T, células dendríticas, células T regulatórias, MDSCs, assim como na diferenciação de perfis celulares Th1 e Th17. TMEs com altas taxas de produção de lactato suprimem funções efectoras de células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, comprometendo a liberação de citocinas e proliferação celular. Isso torna o lactato um alvo de extrema importância no tratamento de tumores, visto que a regulação de seu metabolismo afeta diretamente a função imunossupressora de células presentes no TME como Tregs e MDSC (HAYES et al., 2021). Essas vias terapêuticas, em conjunto com outros protocolos imunoterápicos como inibidores de *checkpoints* imunológicos, o uso de engenharia celular com células

T-CAR, são combinações inovadoras que potencializam o efeito antitumoral e sugerem uma eficácia extremamente alta diante às pesquisas (WATSON et al., 2021).

Vale também ressaltar a importância terapêutica de um campo terapêutico já consolidado: o uso de citocinas em forma de fármacos no tratamento imunoterápico. As citocinas são utilizadas como método terapêutico em conjunto a outros protocolos para tratamentos antitumorais. Essas proteínas secretadas por diversas células possuem a importante função de manter a regulação e homeostase do sistema imunológico, sendo efetivas no combate a infecções no organismo (BONATI; TANG, 2021). Na imunoterapia, as citocinas podem ser conjugadas a complexos proteicos como fragmentos de anticorpos com o objetivo de melhorar suas propriedades terapêuticas, ou até mesmo serem geneticamente manipuladas para tal. Essa junção resulta em um produto chamado de imunocitocinas (BONATI; TANG, 2021).

Dentre as citocinas utilizadas para o desenvolvimento do tratamento, atualmente as únicas aprovadas pelo FDA são IL-2 e IFN- $\alpha$ . A interleucina-2 é produzida, em sua maioria, por linfócitos T CD4+ durante a ativação celular, e tem como função principal mediar a ativação e proliferação de linfócitos. Enquanto a IFN- $\alpha$  é produzida por monócitos e possuem efeito imunomodulatório, estimulando a atividade citotóxica de linfócitos T, macrófagos e outras células na resposta a tumores (JIANG; ZHOU; REN, 2016). Entretanto, apesar de ainda não aprovadas, existem diversas outras citocinas utilizadas em testes como IL-10, que promove a inibição de proliferação de linfócitos de perfil Th1, TGF- $\beta$  que atua comprometendo fatores de crescimento tumorais, como proliferação e diferenciação celular (FREEMAN et al., 2021). Alguns resultados do uso de citocinas em conjunto a protocolos imunoterápicos pode ser visto em diversas pesquisas publicadas até o momento, como é o exemplo de um teste clínico desenvolvido por (DOUGAN et al., 2018) no qual foi utilizado um complexo de anticorpos contra PD-L1 ligados a citocinas IL-2 e/ou IFN- $\gamma$  para o tratamento de adenocarcinoma ductal pancreático. Relatou-se um resultado positivo, onde foi detectado que a conjugação de fragmentos de anticorpos a citocinas específicas beneficiou a atividade antitumoral.

Nas últimas décadas, ensaios clínicos usando vírus oncolíticos (OV) geneticamente modificados e injetados no organismo humano constitui-se como uma alternativa promissora e versátil para o tratamento do câncer. A infecção por OV tem como objetivo infectar e matar as células cancerígenas através da manipulação do

microambiente tumoral e de maiores estímulos da imunidade antitumoral, a fim de gerar uma resposta imune mais potente (BOMMAREDDY; SHETTIGAR; KAUFMAN, 2018).

Os OV's em combinação com múltiplas plataformas imunológicas estimulam de forma mais direta uma resposta antitumoral: aumentando a função das células imunes contra o tumor-alvo, ativando as respostas imunes adaptativas, aumentando a maturação de células T, liberando antígenos e padrões moleculares para os receptores de células dendríticas e *natural killer*, induzindo a síntese de citocinas e promovendo diferentes tipos de morte celular imunogênica no tecido tumoral (YLÖSMÄKI; CERULLO, 2020). Visto isso, o uso de vírus oncolíticos quando combinados com outras imunoterapias detêm melhores resultados clínicos (BOMMAREDDY; SHETTIGAR; KAUFMAN, 2018). Presentemente, existem mais de 12 (doze) ensaios clínicos avaliando a efetividade da terapia contra alguns tipos de câncer, como o de mama, pulmão, sarcoma, carcinoma, entre outros. Apesar do grande potencial desse recurso, novos estudos e experimentos clínicos ainda são necessários para a terapia ser consolidada como uma opção terapêutica oncológica segura e efetiva para os pacientes neoplásicos (YLÖSMÄKI; CERULLO, 2020).

A imunoterapia se fortalece como alternativa real de tratamento oncológico, oferecendo novas metodologias terapêuticas de alto potencial na luta contra o câncer (DE WEERS et al., 2011). Em decorrência dos mecanismos de resistência e heterogeneidade tumoral, a opção do uso de terapias combinadas pode levar uma maior eficácia clínica aos pacientes oncológicos (THEELEN et al., 2017). Visto isso, a área da imunoterapia avança no sentido de melhorar as técnicas de TCA, além de promover novas possibilidades de tratamentos de forma eficaz e segura usados em conjunto aos métodos tradicionais, aumentando assim, a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes oncológicos (HAIKERWAL et al., 2015b).

## 9. CONCLUSÃO

O presente trabalho foi idealizado a fim de trazer à luz do conhecimento informações importantes acerca do desenvolvimento e aplicação de imunoterapias antitumorais, uma área da ciência em crescimento e com amplas oportunidades de prospecção biotecnológica. Os dados revisados dão conta de várias estratégias e protocolos utilizando produtos de origem imunológica, manipulados a partir do emprego de técnicas de cultura celular, biologia molecular e engenharia genética, empregando o que há de mais moderno em termos de aplicação científica para proporcionar tratamentos cada vez mais eficazes, rápidos e personalizados para pacientes em diversos níveis de estadiamento de câncer. De forma especial, para além dos protocolos imunoterápicos já em pleno desenvolvimento citados nesse texto, chamamos atenção para as oportunidades no desenvolvimento de biotecnologia de imunobiológicos, a fim de inspirar estudantes e engajar mais profissionais cientistas a continuar investindo em estudos dessa natureza.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. *Imunologia Celular e Molecular.* , 2013.

ABRAVAN, A. et al. Radiotherapy-related lymphopenia affects overall survival in patients with lung cancer. **Journal of Thoracic Oncology**, 2020a.

ABRAVAN, A. et al. Radiotherapy-related lymphopenia affects overall survival in patients with lung cancer. **Journal of Thoracic Oncology**, 2020b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO - APROVAÇÃO.** [s.l: s.n.].

ALENCAR, A. J. et al. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. III: anti-CD19 CAR-T cell therapy for patients with non-Hodgkin lymphoma. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. S22–S29, 2021.

ALLEN, B. J.; BEZAK, E.; MARCU, L. G. Quo Vadis Radiotherapy? Technological Advances and the Rising Problems in Cancer Management. v. 2013, n. Figure 1, 2013.

AMENDOLA, C. P.; SANTOS, R. A. DOS; SILVA, U. V. DE A. E. **Terapia Intensiva em Oncologia.** 1. ed. [s.l.] EDITORA RUBIO LTDA., 2019.

ANDRADE, M. DE; SILVA, S. R. DA. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 60, n. 4, p. 331–335, 2007a.

ANDRADE, M. DE; SILVA, S. R. DA. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 60, n. 4, p. 331–335, 2007b.

ANDREA, A. E. et al. **Advances in CAR-T Cell Genetic Engineering Strategies to Overcome Hurdles in Solid Tumors Treatment.** *Frontiers in Immunology*Frontiers Media S.A., , 8 fev. 2022.

BAGCHI, S.; YUAN, R.; ENGLEMAN, E. G. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. 2021.

BARRIUSO FEIJÓO, J.; SUNDLOV, A.; GONZÁLEZ BARÓN, M. Antibodies against cancer. **Revista Clinica Espanola**, v. 204, n. 12, p. 649–654, 2004a.

BARRIUSO FEIJÓO, J.; SUNDLOV, A.; GONZÁLEZ BARÓN, M. Antibodies against cancer. **Revista Clinica Espanola**, v. 204, n. 12, p. 649–654, 2004b.

BELLMUNT, J.; POWLES, T.; VOGELZANG, N. J. **A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now.** *Cancer Treatment Reviews*W.B. Saunders Ltd, , 1 mar. 2017.

BERGER, T. et al. Alemtuzumab Use in Clinical Practice: Recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. **CNS Drugs**, v. 31, n. 1, p. 33–50, 1 jan. 2017.

BOMMAREDDY, P. K.; SHETTIGAR, M.; KAUFMAN, H. L. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. **Nature Reviews Immunology**, v. 18, n. 8, p. 498–513, 2018.

BONATI, L.; TANG, L. **Cytokine engineering for targeted cancer immunotherapy. Current Opinion in Chemical Biology** Elsevier Ltd, , 1 jun. 2021.

BORGER, J. et al. Type 3 ILCs in Lung Disease. **Frontiers in Immunology | www.frontiersin.org**, v. 1, p. 92, 2019.

BOULCH, M. et al. **Tumor Immunosurveillance and Immunotherapies: A Fresh Look from Intravital Imaging. Trends in Immunology** Elsevier Ltd, , 1 nov. 2019.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018a.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, nov. 2018b.

BRAY, F. et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. **Cancer**, v. 127, n. 16, p. 3029–3030, 2021.

BRUCHARD, M.; GHIRINGHELLI, F. **Deciphering the roles of innate lymphoid cells in cancer. Frontiers in Immunology** Frontiers Media S.A., , 2019.

CARVALHO, H. DE A.; VILLAR, R. C. **Radiotherapy and immune response: The systemic effects of a local treatment. Clinics**, 2018.

DALGLEISH, A. G. Rationale for combining immunotherapy with chemotherapy. v. 7, p. 309–316, 2015.

DE BRITO, M. H. Neurologic adverse events of cancer immunotherapy. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, p. 270–280, 1 maio 2022.

DE WEERS, M. et al. Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors. **The Journal of Immunology**, v. 186, n. 3, p. 1840–1848, 1 fev. 2011.

DEMARIA, P. J.; BILUSIC, M. **Cancer Vaccines. Hematology/Oncology Clinics of North America** W.B. Saunders, , 1 abr. 2019.

DEPIL, S. et al. ‘Off-the-shelf’ allogeneic CAR T cells: development and challenges. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 19, n. 3, p. 185–199, 2020.

DOUGAN, M. et al. Targeting cytokine therapy to the pancreatic tumor microenvironment using PD-L1–specific VHHs. **Cancer Immunology Research**, v. 6, n. 4, p. 389–401, 1 abr. 2018.

DRĂGĂNESCU, M.; CARMOCAN, C. Hormone therapy in breast cancer. **Chirurgia (Romania)**, v. 112, n. 4, p. 413–417, 2017.

- DRAKE, L. Y.; KITA, H. Group 2 Innate Lymphoid Cells in the Lung. **Advances in Immunology**, v. 124, p. 1–16, 1 jan. 2014.
- ECKER, D. M.; DANA JONES, S.; LEVINE, H. L. mAbs The therapeutic monoclonal antibody market The therapeutic monoclonal antibody market. v. 7, n. 1, p. 9–14, 2015.
- FREEMAN, J. A. et al. Unleashing TNF cytotoxicity to enhance cancer immunotherapy. 2021.
- GHAEDI, M.; OHASHI, P. S. ILC transdifferentiation: roles in cancer progression. **Cell Research**, v. 30, n. 7, p. 562–563, 2020.
- GILL, S.; MAUS, M. V.; PORTER, D. L. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. **Blood Reviews**, v. 30, n. 3, p. 157–167, 2016.
- GKLINOS, P. et al. pharmaceuticals Monoclonal Antibodies as Neurological Therapeutics. 2021.
- H, T.; SM, F. Indicações e contra-indicações para quimioterapia. Em: **Manual de quimioterapia antineoplásica**. [s.l: s.n.]. p. 2–5.
- HAIKERWAL, S. J. et al. Building immunity to cancer with radiation therapy. **Cancer Letters**, p. 1–11, 2015a.
- HAIKERWAL, S. J. et al. Building immunity to cancer with radiation therapy. **Cancer Letters**, p. 1–11, 2015b.
- HAMANISHI, J. et al. **PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues**. **International Journal of Clinical Oncology**, 2016.
- HAYES, C. et al. The oncogenic and clinical implications of lactate induced immunosuppression in the tumour microenvironment. **Cancer Letters**, v. 500, p. 75–86, 1 mar. 2021.
- HENRIQUE DA SILVA BEZERRA, P. et al. **USO DA IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO CONTRA O CÂNCER**. , 2022.
- HERMAN WALDMANN. Human Monoclonal Antibodies: The Benefits of Humanization. **An Automated Irrigation System Using Arduino Microcontroller**, v. 1908, n. January, p. 2–6, 2011.
- IGARASHI, Y.; SASADA, T. Cancer Vaccines: Toward the Next Breakthrough in Cancer Immunotherapy. **Journal of Immunology Research**, v. 2020, 2020.
- JIANG, T.; ZHOU, C.; REN, S. **Role of IL-2 in cancer immunotherapy**. **Oncolimmunology**Taylor and Francis Inc., , 2 jun. 2016.
- JOSEPH, R. W.; CHATTA, G.; VAISHAMPAYAN, U. **Nivolumab treatment for advanced renal cell carcinoma: Considerations for clinical practice**. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**Elsevier Inc., , 1 abr. 2017.
- KELDERMAN, S.; SCHUMACHER, T. N. M.; HAANEN, J. B. A. G. Acquired and intrinsic resistance in cancer immunotherapy. **Molecular Oncology**, v. 8, n. 6, p. 1132–1139, 12 set. 2014.

- KISHTON, R. J.; SUKUMAR, M.; RESTIFO, N. P. **Metabolic Regulation of T Cell Longevity and Function in Tumor Immunotherapy**. *Cell Metabolism* Cell Press, , 5 jul. 2017.
- KOTAS, M. E.; LOCKSLEY, R. M. Why Innate Lymphoid Cells? *Immunity*, v. 48, n. 6, p. 1081–1090, 2018.
- LABANIEH, L.; MAJZNER, R. G.; MACKALL, C. L. Programming CAR-T cells to kill cancer. *Nature Biomedical Engineering*, v. 2, n. 6, p. 377–391, 2018.
- LACERDA, M. A. Quimioterapia e Anestesia. p. 250–270, 2001a.
- LACERDA, M. A. Quimioterapia e Anestesia. p. 250–270, 2001b.
- LAWRENCE, J.; CAMERON, D.; ARGYLE, D. **Species differences in tumour responses to cancer chemotherapy**. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2015a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0233>>
- LAWRENCE, J.; CAMERON, D.; ARGYLE, D. Species differences in tumour responses to cancer chemotherapy. p. 11–14, 2015b.
- LEDSCGAARD, L. et al. **Basics of antibody phage display technology**. *Toxins* MDPI AG, , 9 jun. 2018a.
- LEDSCGAARD, L. et al. **Basics of antibody phage display technology**. *Toxins* MDPI AG, , 9 jun. 2018b.
- LEE, Y. T.; TAN, Y. J.; OON, C. E. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *European Journal of Pharmacology*, v. 834, p. 188–196, 2018.
- LIU, J. et al. **Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress**. *Journal of Hematology and Oncology* BioMed Central Ltd, , 1 dez. 2022.
- LOLLINI, P. L. et al. Vaccines for tumour prevention. *Nature Reviews Cancer*, v. 6, n. 3, p. 204–216, 2006.
- LUNA PAIS, H. et al. Radionuclides in oncology clinical practice-review of the literature. *Dalton Transactions*, v. 46, n. 42, p. 14475–14487, 2017.
- MA, H.; O’KENNEDY, R. The structure of natural and recombinant antibodies. Em: **Methods in Molecular Biology**. [s.l.] Humana Press Inc., 2015. v. 1348p. 7–11.
- MAKOWSKI, L.; CHAIB, M.; RATHMELL, J. C. **Immunometabolism: From basic mechanisms to translation**. *Immunological Reviews* Blackwell Publishing Ltd, , 1 maio 2020.
- MANRIQUEZ-ROMAN, C.; SIEGLER, E. L.; KENDERIAN, S. S. CRISPR Takes the Front Seat in CART-Cell Development. *BioDrugs*, v. 35, n. 2, p. 113–124, 2021.
- MIAO, L. et al. **Obstacles and Coping Strategies of CAR-T Cell Immunotherapy in Solid Tumors**. *Frontiers in Immunology*, 2021. Disponível em: <[www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)>

- MIAO, L.; ZHANG, Y.; HUANG, L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy. **Molecular Cancer**, v. 20, n. 1, p. 1–23, 2021.
- MINETTO, P. et al. Harnessing NK Cells for Cancer Treatment. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 6 dez. 2019.
- MORDOH, J. et al. Cancer Immunotherapy: Historical Perspective of a Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models. **Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models. Front. Immunol**, v. 8, p. 829, 2017.
- MORSE, M. A.; GWIN, W. R.; MITCHELL, D. A. **Vaccine Therapies for Cancer: Then and Now. Targeted Oncology** Springer International Publishing, , 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11523-020-00788-w>>
- MUKHERJEE, S. **O imperador de todos os males: uma biografia do câncer**. São Paulo: [s.n.]. v. 30
- NUNES, E. DE C. D.; LOPES, F. R. S. **Radioterapia e medicina nuclear: Conceitos, instrumentação, protocolos, tipos de exames e tratamentos**. [s.l.: s.n.].
- OHUE, Y.; NISHIKAWA, H. **Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? Cancer Science**, 2019.
- OWONIKOKO, T. K. et al. Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451. **J Clin Oncol**, v. 39, p. 1349–1359, 2021.
- PASQUALE, C. DE et al. Molecular Aspects of Medicine ILC in chronic inflammation , cancer and targeting with biologicals. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 80, n. March, 2021.
- ROCHA, B. Imunoterapia para o câncer. **Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade de São Paulo.**, p. 6–14, 2014.
- ROSHANRAVAN, B.; HALLIDAY, N.; SANSOM, D. M. **CTLA-4: A moving target in immunotherapy. Blood**, 2018.
- SALIMI, M. et al. Activated innate lymphoid cell populations accumulate in human tumour tissues. **BMC Cancer**, v. 18, n. 1, p. 1–10, 2018.
- SAXENA, M. et al. Therapeutic cancer vaccines. **Nature Reviews Cancer**, v. 21, n. 6, p. 360–378, 2021.
- SCHIRRMACHER, V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). **International Journal of Oncology**, v. 54, n. 2, p. 407–419, 2019.
- SERRA-GUILLÉN, C.; NAGORE, E.; GUILLÉN, C. Terapia fotodinâmica versus imiquimod. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 103, n. 6, p. 488–501, 2012.
- SHARMA, P. et al. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. **Cell**, v. 168, n. 4, p. 707–723, 9 fev. 2017.

SHEPARD, M. et al. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. **Clinical Medicine**, v. 17, p. 220–232, 2017.

SHIM, H. Bispecific antibodies and antibody–drug conjugates for cancer therapy: Technological considerations. **Biomolecules**, v. 10, n. 3, 2020.

SMYTH, M. J.; CROWE, N. Y.; GODFREY, D. I. **NK cells and NKT cells collaborate in host protection from methylcholanthrene-induced fibrosarcoma** *International Immunology*. [s.l: s.n.].

SPITS, H. et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 2, p. 145–149, fev. 2013.

STUDENT, S. et al. Anti-androgen hormonal therapy for cancer and other diseases. **European Journal of Pharmacology**, v. 866, n. July 2019, 2020.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

SUZUKI, A. et al. **Targeting of IL-4 and IL-13 receptors for cancer therapy**. *Cytokine Academic Press*, , 1 set. 2015.

SWANN, J. B.; SMYTH, M. J. **Immune surveillance of tumors**. *Journal of Clinical Investigation*, 2007. Disponível em: <<http://www.jci.org>>

TAKEUCHI, A.; SAITO, T. CD4 CTL, a Cytotoxic Subset of CD4 + T Cells, Their Differentiation and Function. **Frontiers in immunology**, v. 8, n. FEB, 23 fev. 2017.

TANAKA, T.; UMEMOTO, E.; MIYASAKA, M. **Lymphocyte trafficking and immunosurveillance**. *Nihon Rinshō Men'eki Gakkai kaishi = Japanese journal of clinical immunology*, 2006.

THEELEN, J. et al. **Mechanisms of efficacy in cancer immunotherapy: 14th Annual Meeting of the Association for Cancer Immunotherapy (CIMT), Mainz, Germany, May 10–12, 2016**. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. *Anais...Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*, 1 maio 2017.

THOMAS, A. et al. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. **Lancet Oncol.**, p. 254–262, 2016.

THOMAS, S.; PRENDERGAST, G. C. Cancer vaccines: A brief overview. **Methods in Molecular Biology**, v. 1403, p. 755–761, 2016.

TORREZINI, T.; ATHANAZIO, D. A. Imunovigilância e Imunoedição de Neoplasias: Implicações Clínicas e Potencial Terapêutico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 54, n. 1, p. 63–77, 2008.

TRABANELLI, S. et al. Tumour-derived PGD2 and Nkp30-B7H6 engagement drives an immunosuppressive ILC2-MDSC axis. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 1–14, 2017.

VADDEPALLY, R. K. et al. cancers Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. 2020.

VILLAFRANCA, E. et al. Braquiterapia guiada por imagen Image-guided brachytherapy. **An. Sist. Sanit. Navar**, v. 32, n. 2, p. 51–59, 2009.

WAKIUCHI, J. et al. Chemotherapy under the perspective of the person with cancer: A structural analysis. **Texto e Contexto Enfermagem**, v. 28, 2019.

WALDMANN, H. Human monoclonal antibodies: The residual challenge of antibody immunogenicity. **Methods in Molecular Biology**, v. 1060, p. 1–8, 2014.

WATSON, M. L. J. et al. Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid. **Nature**, v. 591, n. 7851, p. 645–651, 25 mar. 2021.

WHO. **Global Health Estimates 2020: Deaths by cause, age, sex, by country and by region.**

WU, S. Y. et al. Natural killer cells in cancer biology and therapy. **Molecular cancer**, v. 19, n. 1, 6 ago. 2020.

YLÖSMÄKI, E.; CERULLO, V. **Design and application of oncolytic viruses for cancer immunotherapy.** **Current Opinion in Biotechnology** Elsevier Ltd, , 1 out. 2020.

ZHAI, D. et al. Radiotherapy: Brightness and darkness in the era of immunotherapy. **Translational Oncology**, v. 19, n. December 2021, p. 101366, 2022.

ZHANG, C. **Hybridoma technology for the generation of monoclonal antibodies.** **Methods in Molecular Biology**, 2012.