

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER***IMMUNOTHERAPY FOR TREATMENT OF CANCER*****Beatriz Almeida de Oliveira¹, Lígia Maria Micai Gomide¹**¹Centro Universitário Sudoeste Paulista, Itapetininga- SPe-mail: beatrizalmeida_o@hotmail.com, gomide.ligia@gmail.com**RESUMO**

A imunoterapia é um tratamento de estimulação do sistema imunológico e tem atualmente como seu principal foco os tumores malignos. O sistema imunológico é capaz de detectar e eliminar células tumorais, entretanto estas células desenvolvem mecanismos de escape, como forma de enganar o sistema imune e interferir nas respostas contra elas. A estimulação da resposta imunológica através da imunoterapia tem se tornado um dos tratamentos mais promissores nos últimos anos, uma vez que utiliza modificadores da resposta imunológica, também conhecidos como imunomoduladores, para conferir aumento da resposta antitumoral, o que faz com que as células do próprio sistema imunológico do paciente sejam capazes de eliminar as células malignas. Por esta razão, o objetivo deste estudo foi apresentar os diferentes tratamentos de imunoterapia aplicados ao câncer e as razões que levaram essa técnica a ser um dos focos de estudo para o tratamento oncológico. Baseado nos resultados encontrados na literatura, pode-se observar que existem diferentes abordagens terapêuticas capazes de manipular o sistema imunológico para o combate de tumores malignos, e que cada uma delas tem se mostrado promissora, uma vez que apresentaram boa taxa de remissão tumoral. Além disso, a imunoterapia possui poucos efeitos colaterais em comparação com os tratamentos convencionais já consolidados, como a quimioterapia e a radioterapia, o que torna esse tratamento mais atrativo ao paciente. Ainda assim, mesmo com os grandes avanços relatados na literatura, a imunoterapia é um tratamento caro e que ainda está em fase de pesquisa, o que faz com que ela não atinja um grande número de pacientes. Apesar disso, acredita-se que a imunoterapia possa se tornar o tratamento base contra o câncer.

Palavras-chave: imunoterapia, câncer, imunomoduladores, anticorpos monoclonais.**ABSTRACT**

Immunotherapy is a stimulation treatment of the immune system and currently has as its main focus the malignant tumors. The immune system is able to detect and eliminate tumor cells, however these cells develop escape mechanisms as a way to deceive the immune system and interfere with the responses against them. Stimulation of the immune response through immunotherapy has become one of the most promising treatments in recent years since it uses immune response modifiers, also known as immunomodulators, to increase the anti-tumor response, which makes the cells of the patient's own immune system able to eliminate the malignant cells. For this reason, the aim of this study was to present the different immunotherapy treatments applied to cancer and the reasons that made this technique one of the focus of study for cancer treatment. Based on the results found in the literature, it can be observed that there are different therapeutic approaches capable of manipulating the immune system to fight malignant tumors, and that each one of them has shown promise, since they

presented a good tumor remission rate. In addition, immunotherapy has few side effects compared to conventional treatments already consolidated, such as chemotherapy and radiotherapy, which makes this treatment more attractive to the patient. Even so, despite the great advances reported in the literature, immunotherapy is an expensive treatment and is still in the research phase, which means that it does not reach a large number of patients. Even so, despite the great advances reported in the literature, immunotherapy is an expensive treatment and is still in the research phase, which means that it does not reach a large number of patients.

Key words: immunotherapy, cancer, immunomodulators, monoclonal antibodies.

INTRODUÇÃO

A imunoterapia é definida como uma estratégia terapêutica que promove a estimulação do sistema imunológico, podendo ser aplicada de várias maneiras, como para o tratamento de alergias ou de câncer (SCHUSTER et al., 2006).

Os primeiros estudos da imunoterapia aplicada ao câncer foram realizados no século XIX, mas avançaram a partir da década de 1980, justamente devido ao reconhecimento de receptores celulares relacionados com o estímulo das defesas do organismo e especificamente nas células tumorais. Desde então, essa técnica tem sido cada vez mais estudada e aprimorada, demonstrando grandes progressos (KORTH et al., 2016).

Atualmente, a imunoterapia pode ser dividida em imunoterapia ativa e imunoterapia passiva. A imunoterapia ativa tem como objetivo a indução de uma resposta imune de longa duração específica para antígenos tumorais e a imunoterapia passiva consiste no fornecimento de uma resposta imune específica para antígenos tumorais através da administração de grandes quantidades de anticorpos antitumorais ou células efectoras (SCHUSTER et al., 2006).

A imunoterapia ativa é dividida em imunoterapia inespecífica, que consiste na administração de substâncias estimulantes e restauradoras do sistema imunológico, ou imunoterapia específica, que é relacionada a vacina de células tumorais. A específica pode ser autóloga, com vacinas e soros sendo produzidos a partir da cultura de células do próprio paciente, ou heteróloga, quando são produzidos com as células de outro paciente com neoplasia semelhante (SCHUSTER et al., 2006).

No Brasil, a imunoterapia chegou em 2017, ano em que foram realizados os primeiros testes experimentais em pacientes como forma alternativa de tratamento. Atualmente, a imunoterapia foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como a primeira linha de tratamento contra o câncer de pulmão, mas também tem sido utilizada para o

tratamento de melanomas, no linfoma de Hodgkin, câncer renal e de cabeça e pescoço (BUZAID, 2015).

A imunoterapia trata-se de uma técnica que traz menos efeitos colaterais se comparada aos outros tratamentos oncológicos (quimioterapia, radioterapia, etc.), além de que os cânceres tratados com a imunoterapia têm apresentado um padrão de remissão significativo. Este tratamento tem sido considerado o avanço mais promissor contra o câncer, o que demonstra sua grande relevância tanto para a área médica quanto aos pacientes que sofrem da doença. Por esta razão, este trabalho teve como objetivo transmitir conhecimento desta nova técnica que tem sido muito estudada e a cada dia mostrando grandes progressos para o tratamento oncológico.

METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão de literatura, que teve como base de pesquisa livros relacionados ao sistema imunológico e a imunoterapia, além de 18 artigos obtidos dos bancos de dados PubMed e Scielo, sendo eles tanto na língua portuguesa, inglesa e espanhola.

Foram usadas referências bibliográficas do ano de 2005 até 2019 e as palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: imunoterapia, câncer, sistema imunológico, tratamentos oncológicos, anticorpos monoclonais, IL-2, PD-1 e CTLA-4, e seus respectivos nomes em inglês.

Foram pesquisados mais de 30 artigos, mas foram selecionados apenas 18, pois o restante abordava outros tipos de tratamento oncológico e tinham pouca base na imunoterapia, que é justamente o principal foco do trabalho. Outro critério de exclusão utilizado foi pelo ano do artigo, uma vez que a procura de artigos baseou-se nos mais atualizados.

LINFÓCITOS T

Os linfócitos T (ou células T) são os componentes da imunidade celular específica e são gerados a partir de células tronco hematopoiéticas presentes na medula óssea. Eles são grandes produtores de citocinas e são subdivididos funcionalmente pelo padrão de citocinas que produzem (ABBAS et al., 2007).

A ativação de células T se dá por sinais induzidos inicialmente por antígenos e em seguida por moléculas denominadas coestimuladores. Este segundo sinal é chamado de coestimulação, pois atua em conjunto com o antígeno para estimular as células T. Na ausência deste fator coestimulatório, as células T não respondem e acabam morrendo por apoptose ou entram em anergia, que é o estado de ausência de resposta. A principal via coestimuladora de

ativação das células T envolve a molécula de superfície das células T, o CD28 que se liga a molécula coestimuladora B7-1 (CD80) ou B7-2 (CD86) expressa nas APCs ativadas (ABBAS et al, 2007).

A função do CD28 é aumentar a resposta das células T aos antígenos através da emissão de sinais. O aumento da resposta está relacionado a sobrevivência celular, produção de citocinas como a IL-2 que promove proliferação celular e diferenciação das células T em células efetoras e de memória (ABBAS et al., 2007).

As moléculas B7 são expressas principalmente pelas APCs, incluindo as células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. O papel essencial dos coestimuladores B7 na ativação de células T está relacionado ao aumento da secreção de citocinas, de forma que amplia a resposta imunológica. Outra função essencial da via B7:CD28 é a geração de células T reguladoras (Treg), elas são CD4⁺ CD25⁺ e podem suprimir a função das células T efetoras, sendo assim, importantes no controle da resposta imunológica aos antígenos. Grande parte destas células T reguladoras se desenvolvem no timo, e para ocorrer a indução da resposta imunológica pelas células Treg, elas precisam se ligar as moléculas B7 através da ativação do receptor CD28 (ABBAS et al., 2007).

Os principais subtipos de linfócitos T efetores são os auxiliares (CD4⁺) e os citotóxicos (CD8⁺). Esses linfócitos reconhecem antígenos estranhos apresentados pelas moléculas do MHC presentes em diferentes tipos celulares. Os linfócitos T CD4⁺ são responsáveis pelo reconhecimento do complexo peptídeo-MHC de classe II, enquanto os linfócitos T CD8⁺ reconhecem o complexo peptídeo-MHC de classe I (ABBAS et al., 2007).

CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES

Nos últimos 30 anos, descobriram-se centenas de genes associados ao câncer. Cada um destes genes têm uma função específica, de forma a contribuir para a origem ou a progressão da malignidade. Para que uma célula normal se torne maligna, ela precisa passar por alterações na fisiologia celular e adquirir um conjunto de características relacionadas a malignidade, sendo elas: autossuficiência nos sinais de crescimento, insensibilidade aos sinais inibidores de crescimento, evasão da morte celular, potencial ilimitado de replicação, desenvolvimento de angiogênese sustentada, capacidade de invadir e metastizar, escape do sistema imunológico, promoção de inflamação pelo tumor, instabilidade genética e mutação e alterações de metabolismo energético (ROBBINS & COTRAN, 2005; HANAHAN & WEINBERG, 2011).

IMUNIDADE TUMORAL

O sistema imunológico apresenta um papel de extrema importância na eliminação de agentes infecciosos e observou-se que os mecanismos de defesa celular e molecular do sistema imunológico também são utilizados para eliminação de tumores (ABBAS et al., 2007).

Para uma célula cancerosa conseguir se manter no organismo ela precisa ser aceita no ambiente celular ou tecidual em que se encontra. Normalmente ela não consegue essa aceitação, justamente devido a resposta imunológica do hospedeiro, que através de mecanismos biológicos elimina as células cancerosas recém-formadas na maioria das vezes. As células que sobrevivem conseguem se reproduzir no tecido, porém, inicialmente não recebem nutrientes devido à falta de vascularização (STIX, 2008).

O surgimento destas células cancerosas automaticamente já desencadeia uma forte reação imunológica contra elas, com a participação dos linfócitos T CD8⁺ e células *natural killers* (NK) (STIX, 2008). Porém, apesar da formação de uma resposta imunológica, as células cancerosas têm capacidade de modificação, de maneira que alteram sua carga genética e desta forma conseguem driblar as defesas do organismo e se proliferar de maneira descontrolada. Desse modo, mesmo que o indivíduo tenha uma imunidade adequada, podem surgir e progredir os tumores malignos. Indivíduos idosos têm mais chances de desenvolver um câncer, pois a resposta imunológica contra as células malignas é menos eficiente (ROBBINS & COTRAN, 2005).

A imunidade tumoral tem como base o fato de que as células tumorais expressam antígenos diferentes das células normais. Há os antígenos específicos do tumor, que são aqueles que pertencem apenas aos tumores e, há os antígenos associados ao tumor, estes também são expressos em células normais, porém sua expressão está desregulada ou aberrante nos tumores. (ABBAS et al., 2015).

Um dos exemplos em que a imunidade tumoral desempenha um papel fundamental no combate aos tumores está relacionado a sua reação a produtos de genes mutados. Algumas proteínas derivadas de genes mutados como os oncogenes e genes supressores tumorais podem induzir respostas imunes, uma vez que são proteínas diferentes das produzidas em células normais (onde esses genes não estão mutados). Oncogenes são genes mutados derivados de proto-oncogenes, que são genes que normalmente ajudam as células a crescer, porém quando sofrem mutações passam a não controlar mais o crescimento celular e passam a ser chamados de oncogenes. Os genes supressores de tumor têm a função de retardar a divisão celular, reparar erros do DNA ou indicar quando as células devem sofrer apoptose, porém ao serem mutados

ocorre perda no controle da divisão celular. A maioria das mutações de genes supressores de tumor estão relacionadas a um gene em específico, o *P53*, que codifica a proteína p53, encontrada em mais da metade dos cânceres humanos (ABBAS et al., 2015).

IMUNOTERAPIAS

A imunoterapia apresenta um potencial para ser o tratamento mais específico contra tumores devido ao seu foco ser totalmente baseado no sistema imunológico. A imunoterapia pode ser classificada em ativa e passiva: a ativa tem o objetivo de aumentar a resposta imune fraca do hospedeiro contra os tumores e a passiva é capaz de regular a resposta imunológica através da administração de anticorpos monoclonais, por exemplo (ABBAS et al., 2015).

A imunoterapia ativa está relacionada a imunização do paciente através de vacinas. São utilizadas moléculas pró-inflamatórias para aumentar o número de células dendríticas ativadas no local de vacinação. Estes adjuvantes incluem principalmente citocinas, como a IL-2. Nesta terapia, as células dendríticas são purificadas a partir dos pacientes, incubadas com os antígenos tumorais e, em seguida, injetadas de volta nos pacientes (ABBAS et al., 2015).

A IL-2, também conhecida como aldesleucina (Proleukin) é utilizada como tratamento imunoterápico em pacientes com carcinoma de células renais metastático e melanoma metastático. Esta droga estimula o sistema imunológico a combater as células tumorais (JIANG et al., 2016).

O mecanismo de ação da IL-2 visa estimular as células cancerosas a liberarem substâncias químicas que irão atrair as células de defesa do sistema imunológico, que então atacarão estas células malignas. Deste modo, a IL-2 bloqueia a reprodução e disseminação de células cancerígenas, devido a sua capacidade de estimular o desenvolvimento dos leucócitos (JIANG et al., 2016).

Altas doses de IL-2 podem reduzir o tamanho do tumor, porém há efeitos colaterais importantes, por isso não são indicadas para pacientes com outros problemas de saúde. Os efeitos colaterais incluem síndrome de vazamento vascular (VLS), edema pulmonar, hipotensão e toxicidade do coração (JIANG et al., 2016).

A administração da IL-2 é feita pela via intravenosa. Na prática, a utilização da IL-2 na imunoterapia não apresentou grandes resultados, gerando uma resposta baixa nos pacientes (15%), porém em 5% as respostas foram duráveis, chegando até a cura (BUZAID, 2015).

A imunoterapia passiva envolve a transferência de efetores imunológicos, como as células T ou anticorpos específicos, para o paciente. Nesta terapia, o objetivo é causar a remoção

da inibição, o chamado bloqueio dos pontos de verificação imunológica (*checkpoints*), de modo a permitir que as células T continuem ativadas e possam fazer o reconhecimento e levar a destruição do tumor. A ação dos anticorpos está relacionada principalmente a duas moléculas, sendo elas: CTLA-4 e PD-1 (ABBAS et al., 2015).

Os pontos de verificação (*checkpoints*) imunológicos constituem em uma infinidade de vias inibitórias conectadas ao sistema imune. Sua função é manter a autotolerância e a regulação do tempo e da amplitude das respostas imunes fisiológicas nos tecidos periféricos, com o intuito de diminuir o dano colateral ao tecido (PARDOLL, 2012).

A ação dos *checkpoints* no sistema imune se inicia a partir da interação ligante-receptor, deste modo eles podem ser facilmente bloqueados por anticorpos ou modulados por formas recombinantes de ligantes ou receptores (PARDOLL, 2012).

Na imunoterapia clínica no combate ao câncer, os dois receptores de pontos de verificação imunológica que foram mais estudados foram o antígeno citotóxico associado ao linfócito T4 (CTLA-4; CD152) e a proteína 1 de morte celular programada (PD-1; CD279). Ambos apresentam a função de regular o sistema imune, porém cada um deles têm um tipo de mecanismo de ação diferente (PARDOLL, 2012).

MECANISMO DE AÇÃO DO ANTICORPO CTLA-4

O antígeno CTLA-4 (CD152), é um membro da família B7/CD28 e é expresso especificamente nas células T, com a função de regular a dimensão dos estágios iniciais da ativação das células T. O CTLA-4 é encontrado principalmente em vesículas intracelulares, e após a ativação na sinapse imunológica ele fica transitoriamente ativado (PARDOLL, 2012).

A primeira ação do CTLA-4 é neutralizar a atividade do co-estimulador CD28 nas células T. No momento que ocorre o reconhecimento do antígeno, automaticamente há sinalização do CD28, que aumenta a sinalização para os receptores de células T (TCR) para ativar as células T. O CD28 e o CTLA-4 compartilham de dois ligantes iguais: o B7.1 (CD80) e o B7.2 (CD86). Deste modo, irá ocorrer uma disputa entre estes receptores para se ligarem ao B7.1 e B7.2, porém o CTLA-4 tem uma maior afinidade para ambos os ligantes, desta forma, ele é expresso na superfície das células T como um inibidor da ativação de células T, por transmitir ativamente sinais inibitórios para as células T (PARDOLL, 2012).

Apesar do CTLA-4 ser expresso por células T CD8⁺ ativadas, foi comprovado que seu principal papel fisiológico está relacionado aos efeitos nos subconjuntos de células T CD4⁺, como a regulação da atividade das células T auxiliares e amplificação do efeito

imunossupressor das células T reguladoras (Treg). O bloqueio do CTLA-4 promove um aumento de respostas imunes que são dependentes de células T auxiliares, ao contrário do que acontece com o envolvimento da CTLA-4 em células Treg, pois aumenta sua função supressora. O bloqueio CTLA-4 específico de células Treg inibe de maneira significativa a capacidade de regular tanto a imunidade autoimune como a antitumoral (PARDOLL, 2012).

No início, a estratégia de bloqueio do CTLA-4 foi duvidosa, pois não há especificidade tumoral para a expressão dos ligantes CTLA-4, e com as pesquisas realizadas em camundongos, demonstrou-se que o bloqueio provocava um fenótipo letal autoimune. Apesar disso, Alisson e colaboradores utilizaram modelos pré-clínicos e observaram efeitos benéficos com o bloqueio parcial do CTLA-4 com anticorpos. O estudo demonstrou que houve significativas respostas antitumorais sem toxicidade imune no momento em que os camundongos portadores de tumores parcialmente imunogênicos (tumores que estimulam parcialmente uma resposta sistema imunológico), foram tratados com anticorpos anti-CTLA-4 como agentes únicos (PARDOLL, 2012).

Para os tumores imunogênicos, que são aqueles que promovem uma reação mais intensa do sistema imunológico, apenas com o anticorpo anti-CTLA-4 não houve uma resposta, porém com a combinação deste anticorpo com a vacina celular trans produzida por fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos houve reação. Esses achados possibilitaram acreditar que se ocorrer uma resposta imune antitumoral endógena nos animais após o implante do tumor, o bloqueio do CTLA-4 poderia amplificar essa resposta endógena, levando a diminuição do tumor. No caso de tumores pouco imunogênicos (que provocam pouca resposta imunológica) a combinação de uma vacina e um anticorpo anti-CTLA-4 poderia estimular uma resposta imune forte o bastante para resultar no retardamento do crescimento do tumor, em alguns casos até mesmo eliminar os tumores estabelecidos (PARDOLL, 2012).

A partir dos dados da pesquisa, foram realizados, no ano de 2000, testes clínicos com anticorpo anti-CTLA-4 totalmente humanizado, chamado Ipilimumab (Yervoy). Esse anticorpo se liga a molécula CTLA-4 e impede que ela sequestre o B7, fazendo com que o linfócito permanecesse ativado, melhorando assim a resposta imunológica do paciente. A utilização desse anticorpo em pacientes com melanoma metastático mostrou resultados positivos, em que houve um benefício de sobrevida aos pacientes (PARDOLL, 2012; BUCHBINDER & HODI, 2015).

MECANISMO DE AÇÃO DO ANTICORPO ANTI-PD-1

O PD-1 é uma molécula de membrana dos linfócitos T e tem como principal função limitar a atividade dessas células nos tecidos periféricos quando exercerem uma resposta inflamatória frente a uma infecção, além de limitar a autoimunidade. Este papel do PD-1 consiste em um mecanismo importante de resistência imunológica dentro do microambiente tumoral (PARDOLL, 2012).

No momento em que as células T se tornam ativadas ocorre a indução da expressão de PD-1. Os dois ligantes para PD-1 são o PD-L1 (B7-H1 e CD274), expresso na membrana das APCs e em vários outros tipos celulares, e o PD-L2 (B7-DC e CD273), expresso principalmente nas APCs. No momento em que o PD-1 interage com um de seus ligantes, ele inibe quinases que estão relacionadas com a ativação de células T, podendo assim bloquear a ativação destas células. Além disso, pode modificar o tempo de contato da célula T com a APC (célula-alvo) devido ao acoplamento de PD-1 que inibe o sinal de parada do TCR (PARDOLL, 2012).

Evidências genéticas em células T deficientes em PD-1 mostram que tanto PD-L1 como PD-L2 têm capacidade de se ligar a um receptor co-estimulador que é expresso em células T. Estas interações de ligação complexas são lembranças do par de ligantes B7.1 e B7.2, dos quais cada um se liga ao receptor co-estimulador CD28 que é expresso em células T em repouso e ao receptor inibidor CTLA-4 que é expresso em células T ativadas. Deve-se compreender a função dessas várias interações em diferentes áreas do câncer, pois estas informações são necessárias para a seleção de anticorpos e ligantes recombinantes para o uso da terapia (PARDOLL, 2012).

O PD-1 é altamente expresso nas células Treg, e na presença do ligante essas células aumentam sua proliferação. Isso ocorre por conta de muitos tumores serem altamente infiltrados com células Treg, que provavelmente irão eliminar as respostas imunes efetoras. As respostas imunológicas antitumorais podem aumentar com o bloqueio da via da PD-1, consequentemente diminuindo o número e/ou a atividade supressora da Treg intratumoral (PARDOLL, 2012).

O PD-1 é mais largamente expresso que CTLA-4 e é induzido em outros subgrupos de linfócitos T não-ativados, como células B e células NK. Deste modo, o PD-1 também apresenta a função de aumentar a atividade das células NK em tumores e tecidos, assim como aumentar a produção de anticorpos indiretamente ou através de efeitos diretos sobre PD-1 em conjunto com células B. Além disso, quando há exposição crônica ao antígeno, como no caso de infecção viral e câncer, altos níveis de expressão persistente de PD-1 podem ser observados, o que resulta em um estado de anergia das células T específicas para o antígeno de mesma origem. No entanto, testes realizados em camundongos e humanos demonstraram que esse estado de exaustão das células T pode ser reversível através do bloqueio da via PD-1. Desta forma foi

possível observar que dentre todas as capacidades do PD-1, também há a habilidade de alterar a homeostasia da ativação das células T para a tolerância nos estágios iniciais das respostas das células T aos antígenos nos tecidos linfoides secundários. Estes achados resultaram em um conjunto complexo de mecanismos de ação para o bloqueio da via PD-1 (PARDOLL, 2012).

Da mesma maneira que o PD-1 é altamente expresso pelos linfócitos infiltrantes de tumores (TILs) de muitos cânceres, os ligantes PD-1 são geralmente regulados de forma positiva na superfície das células tumorais a partir de diferentes tumores humanos. O principal ligante de PD-1 que é expresso nas células de tumores sólidos, é o PD-L1. Diante de células tumorais a expressão de PD-L1 é forçada, o que leva a inibição das respostas locais mediadas por células T antitumorais (PARDOLL, 2012).

No início, a maioria das amostras de câncer de melanoma, ovário e pulmão foram descritos como contendo grandes níveis de expressão de PD-L1, conseqüentemente, outros tipos de cânceres humanos foram descritos como positivo para a expressão de PD-L1 (PARDOLL, 2012).

Além das células tumorais, o PD-L1 é frequentemente expresso em células mielóides no microambiente tumoral. Apesar de grande parte das análises terem focado na expressão de PD-L1, a PD-L2 também demonstrou ser altamente regulada de forma positiva em linfomas de células B, sendo eles, linfoma primário de células B mediastinais, linfoma de células B de células foliculares e doença de Hodgkin (PARDOLL, 2012).

O Pembrolizumab, cuja substância ativa é encontrada no medicamento Keytruda e o Nivolumab (Opdivo), têm o mecanismo de ação voltado para a molécula PD-1. A função destes anticorpos monoclonais é neutralizar a PD-L1, uma proteína da superfície das células cancerígenas que atua como um “disfarce” da célula tumoral, passando despercebido pelos linfócitos, impedindo que eles façam o reconhecimento da célula e lutem contra ela. Acredita-se que a neutralização da PD-L1 permita que o sistema imune cumpra seu papel com eficiência levando a destruição do tumor (BUZAID, 2015).

Recentemente foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) um novo anticorpo monoclonal voltado a molécula PD-L1, chamado Atezolizumabe (Tecentriq), este medicamento juntamente com o quimioterápico Abraxane foi escolhido como a primeira linha de tratamento para o câncer de mama triplo negativo. Este tipo de câncer é considerado o mais agressivo dentre os outros tipos de câncer de mama, pois ocorre a aceleração do crescimento das células, produzindo metástase em um curto espaço de tempo. Estudos realizados com o

anticorpo monoclonal mais o quimioterápico demonstraram uma redução significativa do risco de progressão da doença e morte. (CYPRIAN et al., 2019).

PERSPECTIVAS DO USO DA IMUNOTERAPIA

Embora a técnica de imunoterapia tenha mostrado claramente grandes avanços na cura em alguns tipos de cânceres, ainda assim é um tratamento experimental, pois não se sabe o porquê dessa técnica funcionar tão bem em alguns pacientes e em outros não, mesmo sendo tratados para o mesmo tipo de tumor (BUZAID, 2015).

A discussão atual em todo o mundo consiste nos custos extremamente altos relacionados aos medicamentos anticancerígenos. A imunoterapia já está sendo utilizada em grande escala e ao que tudo indica irá ampliar ainda mais sua parcela de tratamento para outros tipos de cânceres, mas infelizmente seu alto custo pode gerar anualmente uma despesa de centenas de milhões de dólares por paciente, e por consequência, o gasto com o tratamento acaba se tornando um fator limitante significativo para disponibilizar esses medicamentos no Brasil (KALIKS, 2016).

CONCLUSÃO

A imunoterapia é o tratamento mais inovador e que tem demonstrado grandes resultados, levando a considerarem o tratamento oncológico com uso de imunoterapia de maior avanço dos últimos anos. A partir dos aspectos analisados neste trabalho, pode-se concluir que a imunoterapia é uma grande evolução da medicina para o combate ao câncer. Contudo, ela ainda é uma técnica limitada devido ao seu alto custo, e, por ainda estar em pesquisa é essencial uma maior investigação para o aperfeiçoamento e eficácia dessa técnica de tratamento. Diante disso, há esperança de que a imunoterapia cresça ainda mais e tenha aplicações em massa, de modo que haja diminuição da restrição dessa técnica tornando-a mais acessível aos pacientes que necessitam deste tratamento.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.; LICHTMAN, A.; PILLAI, S. 2007; [Tradução de Claudia Reali e outros]. 2008. **Imunologia Celular e Molecular**. 6. ed. Rio de Janeiro. Elsevier.
- BUCHBINDER, E., HODI S. *Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade*. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3377-3383.

- BUZAID. 2015. **Imunoterapia para o tratamento do câncer**. Disponível em <<https://www.venceroancer.org.br/videos-2/aulas-tematicas/imunoterapia-no-tratamento-do-cancer/>> Acesso em: 15 de abril de 2018.
- CYPTRIN, F. et al. *Targeted immunotherapy with a checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy: A new clinical paradigm in the treatment of triple-negative breast cancer*. *Bons J Basic Med Sci*. doi: 10.17305/bjbms.2019.
- HANAHAN; WEINBERG. *Hallmarks of cancer: the next generation*. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.
- JIANG, T et al. *Role of IL-2 in cancer immunotherapy*. *Oncoimmunology*. 2016 Jun; 5(6): e1163462.
- KALIKS, Rafael. *Avanços em oncologia para o não oncologista*. Scielo. 2016.
- KORTH, H. et al. *Immunodynamics: a cancer immunotherapy trials network review of immune monitoring in immuno-oncology clinical trials*. *J Immunother Cancer*. 15 Mar 2016. 16p.
- PARDOLL. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252-64. doi: 10.1038/nrc3239.
- ROBBINS; COTRAN. *Pathologic bases of disease*, 7thEd.1999. [tradução Maria da Conceição Zacharias., et al] Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- SCHUSTER, M et al. *Immunotherapy cancer*. *Biotechnology Journal*. 7 Feb 2006. 147p.
- STIX, G. *A malignant flame*. *Scientific American*. 1 July 2008.