

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ADRIANA PEIXOTO DA SILVA
ELITA VERONICA DA SILVA CABRAL LEÃO
LAUDJANE JESSY LEITE OLIVEIRA

**A UTILIZAÇÃO DA IMUNOTERAPIA COMO
ALTERNATIVA NO TRATAMENTO CONTRA O
CÂNCER**

RECIFE
2021

ADRIANA PEIXOTO DA SILVA
ELITA VERONICA DA SILVA CABRAL LEÃO
LAUDJANE JESSY LEITE OLIVEIRA

A UTILIZAÇÃO DA IMUNOTERAPIA COMO ALTERNATIVA NO TRATAMENTO CONTRA O CÂNCER

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Professor Orientador: MSc. Luiz da Silva Maia Neto

RECIFE
2021

S586u

Silva, Adriana Peixoto da

A utilização da imunoterapia como alternativa no tratamento contra o câncer./ Adriana Peixoto da Silva; Elita Veronica da Silva Cabral Leão; Laudjane Jessy Leite Oliveira. - Recife: O Autor, 2021. 61p.

Orientador: Msc. Luiz da Silva Maia Neto.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2021.

1. Câncer. 2. Imunoterapia. 3. Anticorpo monoclonal.
I. Centro Universitário Brasileiro. - UNIBRA. II. Título.

CDU:615

*Dedicamos esse trabalho a nossos pais
e a todos que até aqui nos apoiaram.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente ao nosso orientador, MSc Luiz da Silva Maia Neto.

Aos nossos queridos professores da UNIBRA que nos ensinaram que a essência do bom profissional está relacionada a suas atitudes mediante sua ética profissional.

*“Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo.
Todos nós sabemos alguma coisa. Todos
nós ignoramos alguma coisa. Por isso
aprendemos sempre.”*

Resumo: De acordo com os dados epidemiológicos publicados pelo principal órgão de estatísticas globais do câncer, cerca de mais de 19 milhões de pessoas no mundo foram diagnosticadas com câncer só em 2020. Dentre os tipos de câncer, os mais comumente diagnosticados foram o câncer de mama, seguido por pulmão, colorretal, próstata e estômago. Há muitos tipos de tratamento para o câncer, sendo o uso destes tratamentos dependentes das características inerentes ao tipo de câncer, fenótipo do paciente, fase da doença, entre outros. Embora exista uma certa diversidade de estratégias empregadas, a grande desvantagem associada a todas estas alternativas está nos severos efeitos colaterais existentes durante o tratamento bem como o desconforto gerado por métodos invasivos como a retirada do tumor por um processo cirúrgico. Uma alternativa promissora consiste no uso da imunoterapia, que tem por objetivo modular a resposta imune durante o processo de carcinogênese, no intuito de impedir o desenvolvimento de tumores metastáticos que utilizam o sistema imune durante uma das fases de proliferação como um meio para aumentar sua malignidade. Dessa forma, o objetivo dessa revisão é abordar o papel da imunoterapia para o câncer, destacando as principais abordagens que vêm sendo descobertas bem como desenvolvidas. De acordo com o levantamento feito nesta revisão, foram encontradas cerca de 33 anticorpos monoclonal em estudo e alguns em uso na imunoterapia do câncer, que atuam em diversos alvos relacionados com a resposta imune durante os processos de promoção e progressão dos tumores. Apesar de ser um procedimento de alto custo mostra ser um procedimento menos invasivo e promissor.

Palavras-chave: câncer. imunoterapia. anticorpo monoclonal.

Abstract: According to epidemiological data published by the main body of global cancer statistics, approximately more than 19 million people in the world were diagnosed with cancer in 2020 alone. Among the types of cancer, the most diagnosed were breast cancer, breast, followed by lung, colorectal, prostate and stomach. There are many types of treatment for cancer, and the use of these treatments depends on the characteristics inherent to the type of cancer, patient phenotype, stage of the disease, among others. Although there is a certain diversity of strategies used, the major disadvantage associated with all these alternatives is the severe side effects that exist during the treatment, as well as the discomfort generated by invasive methods such as the removal of the tumor through a surgical process. A promising alternative is the use of immunotherapy, which aims to modulate the immune response during the process of carcinogenesis, in order to prevent the development of metastatic tumors that use the immune system during one of the proliferation phases as a means to increase their malignancy . Thus, the aim of this review is to address the role of immunotherapy for cancer, highlighting the main approaches that have been discovered as well as developed. According to the survey carried out in this review, approximately 33 monoclonal antibodies were found under study and some in use in cancer immunotherapy, which act on various targets related to the immune response during the processes of promotion and progression of tumors. Despite being a high-cost procedure, it shows to be a less invasive and promising procedure.

Keywords: cancer. Immunotherapy.monoclonal antibody.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Tipos de tratamento por imunoterapia 19

Figura 2- Gráfico contendo a quantidade de trabalhos encontrados de acordo com a área de estudo 20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Compostos encontrados em diversas fases de estudo..... 21

Tabela 2- Resumo dos artigos selecionados no presente estudo 24

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1 Características gerais do câncer.....	14
3.2 Epidemiologia do câncer.....	14
3.3 O papel do sistema imune frente ao desenvolvimento do câncer	15
3.4 Tratamentos convencionais do câncer.....	17
3.4.1 Quimioterapia do câncer.....	17
3.4.2 Radioterapia.....	18
3.5 Principais alternativas imunoterapêuticas empregadas na clínica.....	18
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	20
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
5.1 Polifosfatase 5'inositol contendo SH-2 (SHIP1).....	33
5.2 Receptores do tipo tol (TLK).....	34
5.3 Estimulador de genes de interferon (STING).....	36
5.4 Proteína 1 de morte celular programada (PD-1) e o ligante da proteína 1 de morte celular programada (PD-L1).....	37
5.5 Proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (CTLA4).....	38
5.6 Receptor de adenosina A2 (A2A).....	39
5.7 Proteína 3 contendo o domínio da mucina (TIM-3).....	40
5.8 Proteínas quinases receptoras e não receptoras.....	41
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto de doenças que surgem inicialmente a partir de fatores intrínsecos e extrínsecos ao indivíduo que somados, são capazes de promover mutações em genes relacionados com os mecanismos de crescimento e proliferação celular. Grande maioria dos organismos pluricelulares como os seres humanos, podem apresentar taxas frequentes de mutações relacionadas com uma neoplasia, entretanto, nem sempre essas mutações serão capazes de promover um surgimento de tumores, visto que o próprio organismo possui sistemas de defesa capazes de inibir os efeitos resultantes dessa mutação, seja reparando essa alteração de forma direta através a troca de bases nitrogenadas no DNA, ou através componentes epigenéticos (i.e., externos ao DNA), que são capazes de reprimir o desenvolvimento dos tumores que mesmo que a mutação ocorra (FLAVAHAN; GASKELL; BERNSTEIN, 2017; SINGH *et al.*, 2018; FARES *et al.*, 2020).

Entretanto, da mesma maneira que as células possuem mecanismo antitumorais, a própria célula resultante de uma mutação, pode a partir de dado conjunto de fenômenos, começar a ir de encontro aos seus próprios mecanismos de defesa. A partir dessa fase a célula passa agora a produzir mecanismos de evasão aos próprios supressores tumorais, expressando agora componentes que são capazes de impedir a reparação do DNA mutado e até mesmo inibir a ação de componentes epigenéticos, como por exemplo, as proteínas p53 e retinoblastomas (Rb), conhecidas como um dos principais supressores de crescimento tumoral (LIMA *et al.*, 2020).

Quando o cenário do microambiente tumoral está a favor do crescimento de uma célula neoplásica, o sistema imune entra em ação para causar a destruição das células tumorais, que passaram a controlar o processo de replicação e crescimento celular de maneira desordenada, mesmo quando há claros sinais de alterações severas no material genético que são deletérios para a própria célula tumoral. Dessa forma, o sistema imune tem como única solução para conter o avanço da neoplasia, promover uma morte celular programada (apoptose), entretanto, as células tumorais respondem novamente aos mecanismos de morte gerados extrinsecamente pelas células do sistema imune adjacentes a elas (FOUAD; AANEI, 2017).

Esta resposta pode acontecer de diversas maneiras, seja pela produção de fatores anti-apoptóticos pela própria célula tumoral, que poderá inibir os mecanismos

de comunicação com a célula do sistema imune, que precisa estar em contato com a célula tumoral para destruí-la, ou seja pela produção direta de substâncias com propriedades oxidativas, que serão liberadas pela célula tumoral, de forma, a destruir por ação parácrina, as células de defesa do indivíduo (CARNEIRO; EL-DEIRY, 2020).

Neste contexto fica evidente o motivo pelo qual o sistema imune tem um papel direto na fase de progressão tumoral, no qual o conhecimento desta via, vem permitindo o desenvolvimento de estratégias eficazes de tratamento. Dessa forma, a imunoterapia tumoral, também conhecida como imuno-oncologia, trata-se de uma estratégia terapêutica, que tem por objetivo reforçar e melhorar a resposta do sistema imunológico do indivíduo frente ao câncer nos mais diversos estágios de desenvolvimento em um indivíduo. Esse tipo de terapia permite uma regulação do sistema imune, sendo “reeducado” de maneira a conseguir inibir ou até mesmo destruir as células tumorais, que durante seu processo de carcinogênese produzem respostas de adaptação ao sistema imunológico, sendo capazes de evadir os mecanismos de auto-defesa (SPITZER *et al.*, 2017; UPADHYAY *et al.*, 2018).

Essas terapias já validadas clinicamente, podem atuar de forma direta sobre receptores presentes nas células malignas, através da neutralização das ações de proteínas de adesão, como é o mecanismo de uma grande variedade de anticorpos monoclonais como, transtuzumabe, promover um suprimento de novas células de defesa através de transferência de células imunes precursoras ou maduras de um indivíduo saudável para o indivíduo acometido, bem como promover um suprimento que seja capaz de tornar as células de defesa mais eficientes em sua resposta antitumoral, além de outras estratégias, que são abordadas mais posteriormente, como a terapia gênica (LOI *et al.*, 2019; JANJIGIAN *et al.*, 2020).

Embora já existam estratégias de tratamento disponíveis comercialmente, os números de estratégias terapêuticas ainda são reduzidos quando comparados ao tratamento de outras doenças. Além disso, os custos associados tanto a imunoterapia quanto as outras formas de tratamento para câncer são elevados, sendo necessário o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas que possam ser adquiridas a um preço mais acessível. Outro fato ainda mais relevante, diz respeito aos mecanismos de resistências desenvolvidos pelas células tumorais as terapias já existentes (HEDGE; CHEN, 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Abordar o papel da imunoterapia para o câncer, destacando as principais abordagens que vêm sendo descobertas bem como desenvolvidas.

2.2 Objetivos específicos

- Destacar o papel do sistema imune frente ao desenvolvimento de tumores malignos;
- Evidenciar as principais alternativas imunoterapêuticas empregadas na clínica;
- Descrever as descobertas recentes de novas alternativas imunoterapêuticas, destacando o alvo molecular associado.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Características gerais do câncer

Mesmo havendo uma grande variedade de tipos de câncer, sejam eles tumores malignos sólidos ou não, todos os cânceres apresentam inicialmente características semelhantes que estão relacionadas com as fases de mutação, promoção e proliferação do tumor. Dessa maneira, diversas pesquisas relacionadas com as neoplasias malignas descrevem que todos os tipos de cânceres apresentam algumas características gerais (FLAVAHAN; GASKELL; BERNSTEIN, 2017; DE LA VEGA; CHAPMAN; ZHANG, 2018; MOSES *et al.*, 2018; SASAHIRA; KIRITA, 2018).

Entretanto, devido à grande complexidade de fatores associados ao surgimento dos tumores, ainda há uma certa dificuldade em determinar quais são as características fundamentais presentes em cada tipo de câncer, sendo estas características descritas do ponto de vista local e sistêmico. Como todos os tipos de câncer tem uma tendência de adquirir um estágio metastático caso não tomadas as devidas medidas de contenção do tumor, uma análise sistêmica permite um agrupamento dos diversos tipos de tumores de forma mais abrangente (ALEČKOVIĆ; MCALLISTER; POLYAK, 2019; PAUL, 2020; HIAM-GALVEZ; ALLEN; SPITZER, 2021).

Sendo assim, do ponto de vista sistêmico, o câncer pode ser sistematizado de acordo com as seguintes características: estabelecimento de uma rede tumoral metastática primária, promoção de um conjunto de inflamações sistêmicas, inibição das respostas imunes e alteração do metabolismo, dos fatores de coagulação e fatores neuroendócrinos. Vale ressaltar que embora estas características estejam descritas sistematicamente, elas podem ocorrer simultaneamente, havendo um processo de comunicação celular, que é vital para manutenção de cada uma dessas fases (DOMINIAK *et al.*, 2020; PAUL, 2020).

3.2 Epidemiologia do câncer

De acordo com os dados epidemiológicos publicados pelo principal órgão de estatísticas globais do câncer (GLOBOCAN, 2021), cerca de mais de 19 milhões de pessoas no mundo foram diagnosticadas com câncer só em 2020. Dentre os tipos de câncer, os mais comumente diagnosticados foram o câncer de mama, seguido por

pulmão, colorretal, próstata e estômago. Em relação a taxa de mortalidade, mais de cerca de 10 milhões dos indivíduos diagnosticados vieram a óbito, sendo grande parte dessas mortes provocadas pelo câncer pulmonar, seguido pelo câncer colorretal, fígado, estômago e mama. Embora estes dados pareçam alarmantes, as estimativas feitas até o ano de 2040 são ainda piores, pois determinar que até esse período, haverá um aumento do número de casos de mais de 47% em relação ao ano passado (2020) (SUNG *et al.*, 2021).

Esses dados mostram que a ocorrência dessa doença, diferentemente de outras enfermidades como as doenças negligenciadas por exemplo, não é decorrente de fatores socioeconômicos, mas sim devido a própria complexidade da doença, sendo seu desenvolvimento pode estar relacionado aos fatores de riscos externos como hábitos alimentares, poluição ambiental e também a falta de prática de exercícios físicos, além de características hereditárias, que juntos contribuem para o surgimento do câncer (VIALE, 2020).

3.3 O papel do sistema imune frente ao desenvolvimento do câncer

Desde o século 19, sabe-se que o câncer tem uma “íntima” relação com o sistema imunológico, visto que toda a progressão tumoral tende a gerar danos teciduais que culminam em uma resposta inflamatória. Além disso, danos não só ao tecido, mas inicialmente ao próprio material genético, promovem a produção de várias espécies reativas de oxigênio (EROs), no qual todos esses fatores são percebidos pelo sistema imune, devido a liberação sinais promovidos pelas células que estão passando pelos processos de promoção até progressão tumoral (GONZALES; HAGERLING; WERB, 2018).

Não é à toa que muitas doenças inflamatórias, se não tratadas, podem ocasionar no surgimento de tumores, como é o caso por exemplo, das doenças inflamatórias gastrointestinais, obesidade, bem como infecções virais e bacterianas, ao promover uma resposta inflamatória, também pode contribuir para o desenvolvimento de neoplasias. Além disso, evidências sugerem que as inflamações agudas, embora gerem estímulos menos nocivos ao organismo do que as inflamações crônicas, podem atuar como um fator de promoção e progressão do câncer, visto que esse processo inflamatório tem uma relação direta com alteração da matriz extracelular (MEC) bem como do citoesqueleto, durante a fase de transição epitelial mesenquimal (AHN *et al.*, 2018).

Dessa forma, durante a fase de resposta promovida pelas células de defesa, as células tumorais acabam encontrando meios eficientes de interação, que permitem com que a mesma interaja com as células imunes, de forma a suprimir os mecanismos pró-apoptóticos liberados pelas células de defesa. Nesse caso tanto as respostas promovidas pela imunidade inata como pela imunidade adquirida, podem auxiliar na progressão tumoral. Esse fenômeno acontece devido aos contatos iniciais existentes entre as células de defesa com as células tumorais, que ao serem destruídas nesta fase inicial, fornecem informações as novas células neoplásicas, que agora são capazes evadir os mecanismos da resposta imune, tornando-se menos imunogênicas (GONZALES; HAGERLING; WERB, 2018).

A partir desse período, as células tumorais passam a utilizar dos mecanismos de regeneração tecidual promovidos pelas células imunes, como um meio de aumentar sua capacidade infiltração em outros tecidos. Essa estratégia é extremamente eficiente, visto que esse mecanismo de regeneração está diretamente relacionado com liberação de citocinas para a corrente sanguínea, com o intuito de recrutar novas células de defesa para o local (HIAM-GALVEZ; ALLEN; SPITZER, 2021).

A partir dessa fase, as células tumorais tem como novo objetivo além do crescimento local, alcançar a corrente sanguínea, utilizando mecanismos liberados por macrófagos como fatores de crescimento, que permitem um remodelamento da MEC e formação de novos vasos (angiogênese). Essas ações facilitam o acesso das células tumorais a corrente sanguínea, que ao chegarem na circulação são capazes de se tornarem metastáticos (BRASSART-PASCO *et al.*, 2020).

Além disso, não é apenas os macrófagos teciduais que auxiliam no extravasamento das células tumorais, mas também os próprios monócitos circulantes (células precursoras dos macrófagos residuais) podem “ajudar” as células tumorais, que são capazes de se comunicar com estas células de defesa no intuito de garantir sua saída da corrente sanguínea para outros tecidos, sendo essa etapa fundamental para a fase metastática de intravasamento. Não obstante, neutrófilos e linfócitos também podem ser utilizados pelas células tumorais de auxiliar na sua progressão, sendo atraídos para o tecido tumoral primário, liberando também componentes proteolíticos, capazes de degradarem a MEC, facilitando a passagem das células tumorais para a corrente sanguínea (ALBINI *et al.*, 2018; SMITH; ELIAS; HIGA, 2019).

3.4 Tratamentos convencionais do câncer

Há muitos tipos de tratamento para o câncer, sendo o uso destes tratamentos dependentes das características inerentes ao tipo de câncer, características do paciente, fase da doença, entre outros. A partir desses fatores o tratamento poderá ser feito através de procedimentos cirúrgicos, substâncias químicas (quimioterapia) e agentes físicos (radioterapia), podendo ser realizado uma combinação ou não destas estratégias de tratamento dependendo do quadro de cada paciente. Embora exista uma certa diversidade de estratégias empregadas, a grande desvantagem associada a todas estas alternativas está nos severos efeitos colaterais existentes durante o tratamento bem como o desconforto gerado por métodos invasivos como a retirada do tumor por um processo cirúrgico (LIMA *et al.*, 2020). A seguir será feita uma descrição mais detalhada de cada tipo de terapia convencional empregada, sendo enfatizada as desvantagens de cada alternativa.

3.4.1 Quimioterapia do câncer

A quimioterapia é basicamente o uso de qualquer fármaco (substância química, de estrutura conhecida, dotada de propriedade farmacológica validada clinicamente) com propriedades antitumorais que é utilizado com o intuito de minimizar, regredir ou tratar o câncer. Grande parte dos quimioterápicos utilizados na clínica para os mais variados tipos de câncer são administrados por vias parenterais (i. e., vias diferentes da via oral, que não sofram metabolismo de primeira passagem como a via intraarterial, intraperitoneal, intravenosa e tópica), devido as propriedades fisicoquímicas indesejadas que os fármacos apresentam para serem administrados pela via oral (KADARI *et al.*, 2017).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NIH) apenas 25% dos quimioterápicos empregados na clínica são utilizados por via oral, sendo necessário o uso de estratégias farmacotécnicas que permitam a incorporação de novos fármacos ou os já existentes em formulação com um melhor perfil de solubilidade e absorção (MA *et al.*, 2014). Outro ponto bastante relevante, diz respeito aos tipos de classe terapêuticas que são classificados como quimioterápicos. Em sua grande maioria destes medicamentos pertencem a classe dos agentes alquilantes, antimetabólitos, inibidores de tubulina e do ciclo celular, no qual os alvos farmacológicos alcançados por estes fármacos estão presentes não só nas células

tumorais, mas também nas células saudáveis, o que justifica os severos efeitos colaterais associados a estas substâncias (NURGALI; JAGOE; ABALO, 2018).

3.4.2 Radioterapia

A radioterapia é o emprego de agentes físicos, como a radiação ionizante de alta frequência (raios gama, alfa ou beta), que é capaz de atingir as células cancerosas do indivíduo, levando a morte dessas células por apoptose ou inviabilizando seu processo de divisão celular. O uso dessa terapia é recomendado apenas para tumores visivelmente localizados, dessa forma, seu uso acaba sendo restrito. Além da radioterapia externa, há também a possibilidade de utilizar compostos radioativos direcionados ao local do tumor, no qual a irradiação externa promove a liberação de energia de alta frequência dentro do tecido tumoral (CHEN; KUO, 2017).

Além disso, outra desvantagem é a baixa seletividade do tratamento, visto que a propagação local de radiação emitida atinge todas as células circunvizinhas ao tumor, causando a morte tanto das células tumorais quanto das células saudáveis. O mecanismo de ação exercido pela radiação se dá através do dano direto que sobre o DNA das células tumorais, visto que a energia associada a essa radiação (raios-X) é capaz de romper as ligações existentes na fita do DNA, sendo esse dano vital para sinalizar que as células afetadas precisam ser destruídas (ZAREI; YADOLLAHPOUR; MORADI, 2018).

Vale salientar que células normais possuem uma maior capacidade de recuperação aos danos causados pela radiação, devido ao maquinário fisiológico de reparo de danos ao DNA, sendo essa atividade dependente da quantidade de radiação irradiada sobre o local. Outra desvantagem associada a radioterapia é o tempo prolongado de administração, que pode variar dependendo do tipo de câncer. Assim como na quimioterapia, seu uso pode ter finalidade paliativa, profilática ou de tratamento efetivo, podendo ser utilizado também como uma terapia adjuvante, neoadjuvante ou em associação com outros tratamentos (MURRAY; TREE, 2019; TERSTEEG *et al.*, 2020).

3.5 Principais alternativas imunoterapêuticas empregadas na clínica

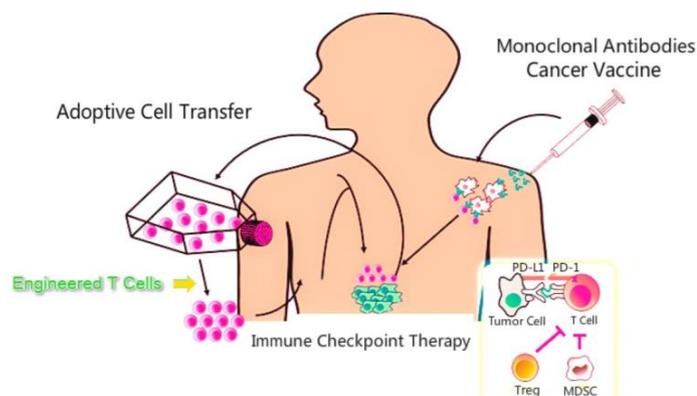
A compreensão dos diversos mecanismos de progressão tumoral relacionados com o sistema imunológico mostra que o uso de compostos ou substâncias de origem,

física, química e/ou biológica, capazes de inibir esses mecanismos de evasão a resposta imune, mostram-se como estratégias promissoras para o tratamento do câncer, principalmente em estágios mais avançados da doença (GRAHAM; UNGER, 2018; ZHANG; CHEN, 2018).

Sendo assim, diversas estratégias já são empregadas no âmbito clínico, havendo diversos medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) pertencente as classes dos anticorpos monoclonais são proteínas produzidas em laboratório que agem no corpo ao se ligar com a regiões específicas de vírus, bactérias ou certos tipos de células do câncer ajudando o sistema imunológico a reconhecer essas células estranhas (rituximabe, bevacizumabe, transtuzumabe, ibritumabe, ofatumumabe, obinutuzumabe, catuximabe etc.), sistemas nano-particulados (quitosana, lipossomas, ácido propil-acrílico, polietilenoglicol (PEG)), terapia dirigida por células, bloqueadores das fases do ciclo celular (anti-CTLA-4) vacinas entre outros (DOBOSZ; DZIECIAŹKOWSKI, 2019; AKKIN; VARAN; BILENSOY, 2021).

A figura 1 mostra as diversos tratamento utilizando a imunoterapia como a transferência de células adotivas após o isolamento dos linfócitos T proveniente do tumor ou do sangue periférico reinfundida com objetivo que essas células ataquem as células tumorais. As células T projetadas ou “T CAR” são utilizadas células do paciente porém modificada em laboratório afim de identificar células cancerígenas específicas adicionando um receptor artificial, já as terapias de ponto de controle imunológico visa otimizar e favorecer os mecanismos do sistema imune por fim a não menos importante a vacina contra o câncer produzida com anticorpo monoclonal com células do próprio paciente (ZANG; CHEN, 2018).

Figura 1. Tipos de tratamento por imunoterapia



Fonte: ZANG; CHEN, 2018.

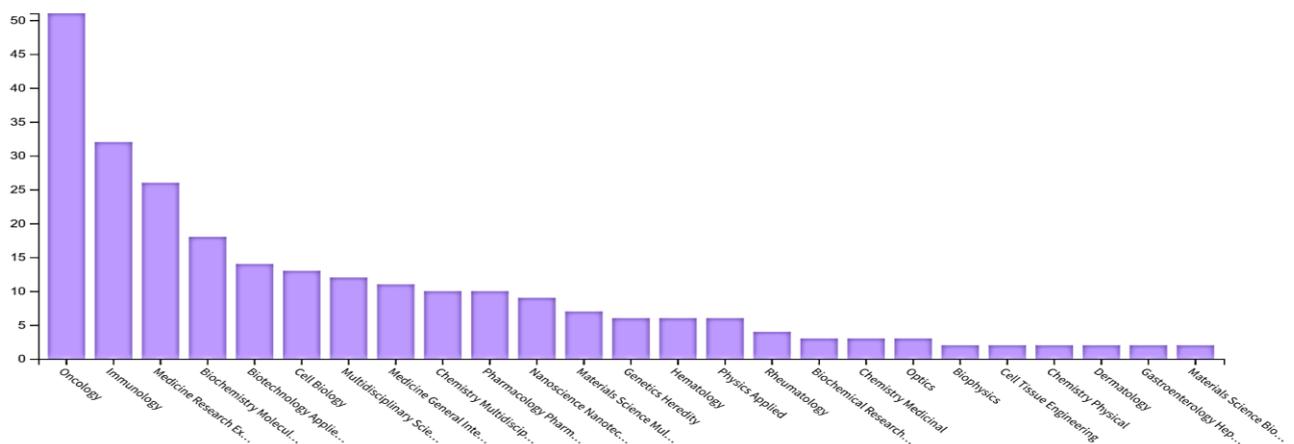
Um das maiores produtoras de anticorpos monoclonais no Brasil é a Roche, onde pode ser produzida de quatro formas, chamadas murinos desenvolvidos exclusivamente por camundongos, os quiméricos que possuem uma região variável proveniente do anticorpo do camundongo e do humano, destes pode ser humanizado caracterizado por ter regiões hipervariáveis do anticorpo do camundongo e o restante do anticorpo humano, por fim o humano produzido a partir de clones do linfócitos (Vidal, 2018)

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Este trabalho trata-se de uma revisão sistemática, construída a partir de artigos publicados em inglês e português, entre os anos de 2018 a 2021, indexados nas principais bases de dados acadêmicas, como Google Acadêmico, *National Center for Integrative Biomedical Informatics* (NCBI), Periódicos Capes e *Web of Science* impacto da revista no qual foi realizada a publicação. A pesquisa foi realizada entre os meses de junho a novembro de 2021.

De acordo com o levantamento feito através da plataforma *Web of Science*, foram encontradas cerca de 162 publicações entre os anos de 2018 a 2021 relacionadas com a descoberta ou desenvolvimento de imunoterápicos. O gráfico abaixo mostra os trabalhos encontrados de acordo com as áreas de estudo relacionadas direta ou indiretamente com o tema abordado nessa revisão.

Figura 2. Gráfico contendo a quantidade de trabalhos encontrados de acordo com a área de estudo



Fonte: Web of Science.

Através do levantamento dos artigos e seleção foram organizados em quadro partir destes resultados foi feito uma tabela contendo apenas os trabalhos voltados diretamente com as áreas de descoberta e desenvolvimento de imunoterápicos, como a oncologia, imunologia, pesquisa médica experimental, bioquímica molecular, biotecnologia, biologia celular, farmacologia e química medicinal, resultando em 125 publicações, sendo selecionada apenas os artigos de acesso aberto (83 dos 125 artigos), contendo moléculas, ou substâncias de maior peso molecular como anticorpos monoclonais.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

TABELA 1: Compostos encontrados em diversas fases de estudo

Nome do composto	Tipo de câncer	Alvo molecular	Fase de estudo	Referência
3AC	*	SHIP1	Pré-clínico	Kerr; Chisholm, 2019
852 ^a	*	TRL7	Clínico (fase 2)	Kerr; Chisholm, 2019
ADU-S100	*	STING	Clínico (fase 1)	Kerr; Chisholm, 2019
Anti-PD-1	Colorectal	PD-L1	Pré-clínico	Arina et al., 2020; Gou et al., 2020; Gong et al., 2021
Anti-CTL4	Colorectal, melanoma	CTLA4	Pré-clínico	Arina et al., 2020; Gou et al., 2020
Anti-Tim-3	Colorectal	TIM-3	Pré-clínico	Gou et al., 2020

AT-38	*	Arginase	Pré-clínico	Kerr; Chisholm, 2019
AZD4635	*	Receptor A2A	Clínico (fase 1)	Kerr; Chisholm, 2019
BMS-1001	*	PD-L1	Pré-clínico	Kerr; Chisholm, 2019
BMS-1116	*	PD-L1	Pré-clínico	Kerr; Chisholm, 2019
CA-170	*	PD-L1	Clínico (fase 1)	Kerr; Chisholm, 2019
CA-327	*	PD-L1	Pré-clínico	Kerr; Chisholm, 2019
CPI-444	*	Receptor A2A	Clínico (fase 1/2)	Kerr; Chisholm, 2019
Enzimas desubiquitinante s	Fígado	PD-L1	Pré-clínico	Huang et al., 2020
Galuniseritibe	*	TGF- β R1 quinase/Alk5	Pré-clínico	Kerr; Chisholm, 2019
Ibrutinibe	*	Brk/Irk	Aprovado	Kerr; Chisholm, 2019
Idelalisibe	*	PI3K- δ	Aprovado	Kerr; Chisholm, 2019
Imiquimode	Carcinoma espinocelular	TLK	Clínico/aprova do	Kerr; Chisholm, 2019;

				Nguyen et al., 2020; Hoover et al., 2021
IPI-549	*	PI3K- γ	Clínico (fase 1)	Kerr; Chisholm, 2019
LY3415244	Tumores sólidos	TIM-3, PD-1	Clínico	Dayoub; Brekken, 2020
MBG453	Glioblastoma	TIM-3	Clínico (fase 1)	Dayoub; Brekken, 2020
MK-1454	*	STING	Clínico (fase 1)	Kerr; Chisholm, 2019
NOC-18	Glioblastoma	PD-L1	Pré-clínico	Kiryama et al., 2020
Pembrolizumabe + derivados da platina	Pulmão	CTLA-4, PD-1, PD-L1	Clínico	Morganti; Curigliano, 2020
Piperlongumina	*	Células natural killer	Pré-clínico	Afolabi et al., 2021
Preladenante	*	Receptor A2A	Clínico (fase 1)	Kerr; Chisholm, 2019
R07121661	Melanoma, pulmão	TIM-3	Clínico	Dayoub; Brekken, 2020
Resiquimod	*	TRL7/8	Clínico (fase 1/2)	Kerr; Chisholm, 2019
S-equol	Mama	Er β	Pré-clínico	Yuan et al., 2021

Sym023	Linfoma	TIM-3	Clínico (fase 1)	Dayoub; Brekken, 2020
TSR-022	Tumores sólidos	TIM-3	Clínico (fase 1)	Dayoub; Brekken, 2020
Vipadenante	*	Receptor A2A	Pré-clínico	Kerr; Chisholm, 2019
VTX-2337	*	TLR8	Clínico (fase 2)	Kerr; Chisholm, 2019

Legendas: A2A2R = Receptor de adenosina A2; CTLA-4 = Proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico; PD-1 = Proteína 1 de morte celular programada; PD-L1 = ligante da proteína 1 de morte celular programada; PI3K = Fosfatidil-inosito-3-quinase; STING = Estimulador de genes de interferon; SHIP1 = Polifosfatase 5'inositol contendo SH-2; TLK = Receptores do tipo tol; TIM-3 = Proteína 3 contendo o domínio da mucina; (*) sem tipo de câncer definido.

De acordo com o levantamento feito nesta revisão, foram encontradas cerca de 33 substâncias utilizadas na imunoterapia do câncer, que atuam em diversos alvos relacionados com a resposta imune durante os processos de promoção e progressão dos tumores. Dessa forma, a discussão será feita com bases nos alvos farmacológicos descritos nos trabalhos encontrados.

TABELA 2: Resumo dos artigos selecionados no presente estudo

Origem	Título do trabalho	Objetivos	Metodologia	Resultados
Lukman O. Afolabi, Jiacheng Bi, Liang, XiaochunWan a,c, et al 2021.	Um produto natural, a piperlongumin (PL), aumenta a sensibilidade das células	Avaliação das funções antitumorais e imunomoduladoras da PL em linhagens de células	Estudo com pequenas moléculas com potenciais imunomoduladores e a eliminação	Foi observado que esse estudo tem mostrado que PL exhibe promissores potenciais

	tumorais à morte de células NK	tumorais selecionadas.	seletiva de tumores possui o potencial de complementar a imunoterapia.	antitumorais e podem exercer um amplo espectro de efeitos biológicos nas células tumorais
Safiye Akkın Gamze Varan , Erem Bilensoy et al. 2021	Uma revisão sobre imunoterapia contra o câncer e aplicações da nanotecnologia à quimioimunoterapia de diferentes tipos de câncer	Observar a aplicação de sistemas de entrega de nanopartículas para imunoterapia do câncer.	Pesquisa realizada dos com mais de 55 nanomedicamentos diferentes no mercado, monitorando os pacientes oncológicos para realizar diagnósticos e tratamentos mais eficazes do câncer por meio da nanotecnologia	Os resultados após a pesquisa indicaram que a distribuição de nanomedicamentos e macromoléculas nanoparticuladas para a terapia do câncer facilita a citotoxicidade seletiva com base no direcionamento passivo ou ativo para tumores, resultando em eficácia

				terapêutica melhorada e efeitos colaterais reduzidos.
Adriana Albini, Antonino Bruno, Douglas M. Noonan and Lorenzo Mortara. et al 2018	Contribuição para a angiogênese tumoral a partir de células imunes inatas no microambiente tumoral: implicações para a imunoterapia	O estudo teve como explorar o papel crítico da angiogênese na promoção do crescimento tumoral e metástase.	A metodologia foi abordada em uma discussão sobre a regulação da angiogênese por células imunes inatas no microambiente tumoral, características e funções dos principais participantes: macrófagos, neutrófilos, supressores derivados de mielóides e células dendríticas, mastócitos, células $\gamma\delta T$, células	Como desfecho da discussão foi observado que os medicamentos anti-VEGF ou antiinflamatórios podem equilibrar um microambiente imunossupressor em um imunossupressor permissivo.

			linfóides inatas, e células assassinas naturais.	
Maša Alečković, Sandra S McAllister, Kornelia Polyak et al 2020.	Metástase como doença sistêmica: percepções moleculares e implicações clínicas	Destacar as percepções emergentes e implicações clínicas do câncer como uma doença sistêmica.	Após a revisão foi avaliado resultados de interações entre as células tumorais e seu microambiente locais e distantes. Mudanças locais e sistêmicas relacionadas ao sistema imunológico desempenham papéis especialmente críticos na limitação ou habilitação do desenvolvimento de doença metastática.	Foi observado as respostas imunes antitumorais provavelmente eliminem a maioria das lesões primárias e metastáticas iniciais, os fatores secretados pelo câncer ou células estromais no tumor primário podem mobilizar e ativar células em órgãos distantes de uma forma que promova o crescimento de células cancerosas disseminadas

				em lesões macrometastáticas.
ARNAUD, Marion et al 201.	A promessa de imunoterapia celular personalizada baseada em TCR para pacientes com câncer.	Identificação de TCRs reativos a neoantígenos.	Descrever a seleção e expansão de células transportadoras ideais para TCR-ACT e discutir os métodos de próxima geração para a identificação rápida de candidatos relevantes de TCR para terapia de transferência de genes.	foi observado que Neoantígenos derivados de mutações são agora estabelecidos como alvos atraentes para a imunoterapia contra o câncer a identificação de TCRs reativos a neoantígenos permanece um desafio e o processo precisa ser adaptado aos cronogramas clínicos.
BARBER, Glen N. STING. et al 2015.	STING: infecção, inflamação e câncer	Compreender como as células detectam o DNA citosólico para desencadear	Através de uma revisão sistemática, foi observado que os insights recentes sobre a regulação da	Após a revisão sistemática resultou na descoberta da via imunológica inata

		<p>a transcrição do gene imune inato tem implicações importantes</p>	<p>sinalização STING e seu papel em doenças autoinflamatórias e câncer. Também foi discutido novas oportunidades para o desenvolvimento de novos compostos antiinflamatórios e antitumorais que visam especificamente esta via de sinalização chave.</p>	<p>controlada por STING (estimulador de genes de interferon), que medeia eventos de sinalização induzida por DNA citosólico, recentemente forneceu informações importantes sobre esses processos, abrindo caminho para o desenvolvimento de novos regimes de imunização, bem como de terapias para tratar doenças autoinflamatórias e câncer</p>
<p>BERRIEN-ELLIOTT, Melissa M. et al. 2020</p>	<p>Análises multidimensionais de células NK</p>	<p>Destacar os fatores críticos importantes para a</p>	<p>Relatos correlatos multidimensionais</p>	<p>Estes dados identificam um fenótipo único de células NK</p>

	semelhantes à memória de doadores revelam novas associações com a resposta após imunoterapia adotiva para leucemia	resposta clínica e novos caminhos para melhorar a terapêutica das células NK.	abrangentes de pacientes tratados com células ML NK com LMA usando citometria de massa.	ML diferenciadas in vivo, distinto das células NK convencionais . Além disso, o receptor inibitório NKG2A é um ponto de verificação dominante, induzido pela transcrição, importante para o ML, mas não as respostas convencionais das células NK ao câncer.
BEUG, Shawn T. et al. 2018	Combinação de antagonistas de IAP e vírus oncolíticos armados com TNF- α induzem desligamento vascular do tumor e	Demonstrar o potencial para vírus oncolíticos projetados por citocinas e SMCs como uma nova combinação de imunoterapia para o	Foi feito através de uma cultura das células, a significância estatística das taxas de crescimento do tumor (calculando o declive derivado de	Foi observado uma falta de conhecimento, No entanto, métodos para fornecer com segurança e eficácia uma fonte exógena de ligante de morte sem causar efeitos

	regressão do tumor	tratamento do câncer.	volumes de tumor transformados em log ao longo do tempo) foi determinada usando ANOVA unilateral com comparação múltipla de Tukey. O log rank com comparação múltipla de Holm-Sidak foi realizado para curvas de Kaplan-Meier que descrevem a sobrevivência do camundongo.	adversos ainda precisam ser desenvolvidos .
BRASSART-PASCO, Sylvie et al. 2020	Microambiente tumoral: Alterações da matriz extracelular influenciam a progressão do tumor.	Evidenciar os marcadores valiosos para o diagnóstico e prognóstico de vários tipos de câncer.	Nesta revisão, iremos nos concentrar nas alterações da ECM que ocorrem na TME, no papel dos matrikines	A utilização dos marcadores a degradação de macromoléculas de ECM por proteases

			<p>liberados no controle da progressão do câncer e no uso potencial de fragmentos da ECM como biomarcadores para diagnóstico e prognóstico do câncer.</p>	<p>pode induzir a liberação de fatores de crescimento angiogênicos, mas também a liberação de derivados de proteoglicanos ou fragmentos de proteínas de ECM, denominados matrikines ou matricryptins.</p>
<p>BROOKS, Robert et al. 2010</p>	<p>A inibição de SHIP1 aumenta a capacidade imunorregulatória e desencadeia a apoptose de células cancerosas hematopoiéticas</p>	<p>Abordar o aumento da produção de células sanguíneas e melhorar o tratamento de doenças hematológicas malignas.</p>	<p>Neste estudo, relatamos a identificação de um inibidor químico de SHIP1, 3 alfa-aminocolestanol (3AC).</p>	<p>Estudos genéticos revelaram que o SHIP1 limita a produção de células sanguíneas e o número de células regulatórias imunológicas in vivo. Postulamos que o direcionamento molecular de SHIP1 pode aumentar a</p>

				produção de células sanguíneas e aumentar a capacidade imunorregulatória.
--	--	--	--	---

5.1 Polifosfatase 5'inositol contendo SH-2 (SHIP1)

A SH-2 contendo inositol 5' polifosfatase 1 (SHIP1) é uma proteína de ação pleitrópica, que está presente em sua grande maioria no interior das células hematopoiéticas. Sua principal função é catalisar a remoção do fosfato 5' do produto resultante da fosforilação da proteína fosfatidil-inositol-3-quinase (PI3K), gerando como produto uma molécula de fosfatidil-inositol-3,4-difosfato (PIP₂) (PEDICONE et al., 2021).

Grande parte das proteínas que fazem parte de cascatas de fosforilação associadas a sobrevivência e proliferação celular dependem da presença de grupos fosfatos presentes nessas moléculas (PIP₂ ou PIP₃), sendo a fosforilação de PIP₂ a PIP₃ uma reação comum que ativa outras proteínas, enquanto que a reação inversa inibe a atividade dessas mesmas proteínas, pois os domínios associados aos sítios de ativação dessas biomacromoléculas próximas no citoplasma tem afinidade pela presença de três grupos fosfatos, de forma que essa molécula (PIP₃) funciona como uma espécie pequena de um “quebra cabeça”, ativando proteínas específicas ancoradas através desses domínios (FU et al., 2019; LEMM et al., 2020).

Portanto, as espécies de PIP influenciam o nível de atividade de proteínas diretamente relacionadas com o crescimento e proliferação celular, como é o caso da proteína quinase B (Akt-PKB), que promove fosforilações nas proteínas GSK-3β, HIF-1α e Bad, resultando em proliferação, angiogênese e inibição apoptose respectivamente. A partir da análise desses fenômenos bioquímicos comuns nas células, podemos compreender como defeitos genéticos ou até mesmo epigenéticos podem desregular essas atividades, resultando em desenvolvimento de tumores (FLÜGEL; GÖRLACH; KIETZMANN, 2012).

Essa relação pode ser feita quando essas alterações provocam mutações nos genes relacionados a SHIP1, no qual a perda de sua função como fosfatase, propicia no aumento da produção da molécula de ancoragem (PIP_3), mantendo a proteína Akt-PKB ativa em períodos maiores do que o necessário para a homeostasia celular, resultando, conseqüentemente, na ativação de fatores de transcrição associados ao crescimento celular bem como aumento da sobrevivência dessas células. Como a SHIP1 está majoritariamente expressa em células de origem hematolinfoides, mutações nessa proteína estão diretamente associadas com o desenvolvimento de leucemias, linfomas e melanomas (FERNANDES; LYER; KERR, 2013).

Estudos genéticos evidenciam que alterações nessa proteína podem resultar na produção limitada de células sanguíneas e células reguladoras do sistema imune, que são fundamentais para combater células tumorais. Dessa forma a inibição desse alvo pode então promover a uma expansão de células mieloides, aumentando a eficiência do sistema imune, especialmente pela resposta que deve ser promovida por células T (BROOKS et al., 2010). Ainda assim os níveis de mutação nessa proteína são baixos quando comparados com outras proteínas de maior impacto no desenvolvimento de tumores como a própria Akt-PKB, sendo esse fator o que possivelmente justifica apenas 1 substância (denominada 3AC) encontrada em nosso levantamento que fora indicada pela atuação nesse alvo (KERR; CHISHOLM, 2019).

5.2 Receptores do tipo toll (TLRs)

Os receptores do tipo toll (do inglês, *Toll-like Receptors* (TLRs) são um dos componentes primordiais da imunidade inata, tendo a função de reconhecer moléculas com um padrão altamente conservado entre espécies de patógenos, denominadas como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), no qual essa detecção ativa uma resposta imunológica por parte do hospedeiro, no intuito de eliminar a presença do agente infeccioso (KHAN; OYLER; GOODLETT, 2019).

Os TLRs também são capazes de reconhecerem compostos endógenos, como as alarminas, que são liberadas pelas células após sofrerem algum tipo de lesão reversível ou irreversível. Após a eliminação do agente responsável pela promoção resposta inflamatória, essa liberação de padrões moleculares é cessada. Porém, devido a problemas relacionados com o material genético, mutações em estruturas relacionadas seja ao reconhecimento desses padrões ou até mesmo sua liberação de forma descontrolada, pode gerar danos que culminam no desenvolvimento de

tumores. Como consequência, muitos tipos de câncer (mama, cólon, pâncreas, melanoma e glioblastoma) tem como característica, níveis elevados de alarminas, que acabam contribuindo para o processo de tumorigênese (WANG et al., 2018; PRASAD; KUMAR, 2020).

Existe uma variedade de TLRs, sendo estes diferenciados por sua localização, podendo estar presentes na membrana plasmática, no caso dos TLR do tipo 1, 2, 4, 5 e 6 ou na membrana de organelas endossômicas presentes no interior da célula (TLR3, 7, 8, 9), sendo também diferenciadas pelos tipos de padrões moleculares que estas estruturas reconhecem. Os TLRs localizados na membrana celular são capazes de reconhecerem estruturas de maior peso molecular como lipídios e proteínas, enquanto os TLRs que residem nas membranas endossômicas reconhecem pequenas moléculas como os ácidos nucleicos (URBAN-WOJCIUK et al., 2019).

Após a interação entre os ligantes com os TLRs, a resposta intrínseca é iniciada, havendo uma transdução de sinais desencadeada por proteínas adaptadoras presentes no citoplasma, que ativam posteriormente fatores de transcrição que estimulam a produção de componentes da resposta inata e adaptativa nas células imunológicas (KHAN; KHAN; WARNAKULASURIYA, 2016).

Mesmo que os padrões moleculares associados a presença de patógenos ou doenças autoimunes possam estimular a promoção de uma resposta inflamatória, diversos estudos demonstraram que a ativação dos TLRs pode acabar sendo um fenômeno benéfico para pacientes que apresentam algum tipo de neoplasia maligna e uma doença infecciosa, devido ao aumento da resposta imunológica ser um fator importante para o combate das células tumorais por parte do sistema imune do hospedeiro. Ainda assim o estímulo da resposta imunogênica através do uso de microrganismos que aumentem a resposta imunológica em pacientes com câncer é uma estratégia que precisa ser realizada com extrema cautela, devido ao alto potencial de toxicidade que esse tipo de terapia pode desencadear (PAHLAVANNESHAN et al., 2021).

Nesse sentido, o uso de ligantes de TLRs (componentes bacterianos, ao contrário de bactérias inteiras) vem sendo avaliados quanto a sua importância para o tratamento do câncer. Em nosso levantamento foram encontradas 4 substâncias descritas por atuarem através de TLRs, sendo 3 desses fármacos presentes em ensaios clínicos de fase 2, e um fármaco já validado clinicamente (imiquimode), onde até o momento vêm mostrando resultados significativos no tratamento de carcinoma

de células superficiais basais (BUBNA, 2015), sendo também avaliado atualmente para o tratamento de melanomas (NCT04883645).

5.3 Estimulador de genes de interferon (STING)

Essa proteína é um importante componente da resposta imune, sendo ativada devido à presença de material genético proveniente de patógenos como os vírus, bactérias ou até mesmo restos celulares engofados por células que auxiliam da morte celular. Quando essas substâncias chegam ao citoplasma, uma proteína denominada guanosina-adenosina-monofosfato ciclo (cGAS) é ativada, sendo então responsável por catalisar a ciclização do ATP ou GTP a AMPc e GMPc, que são um dos principais segundos mensageiros responsáveis pela ativação de proteínas citoplasmáticas, sendo a STING, um dos alvos ativados durante esse processo (ZHU et al., 2019).

STING é uma proteína com quatro domínios transmembrânicos, presente no retículo endoplasmático (RE), sendo essa biomacromolécula amplamente expressa nas células imunes, tanto inatas quanto humorais. Ao ser ativada por segundos mensageiros, essa proteína é translocada juntamente com a proteína TANK quinase-1 (TBK1), que é ativada pela própria STING. Em seguida ocorre a ativação do fator regulador do interferon 3 (IRF3) por fosforilação mediada por TBK1, sendo esse fator de transcrição translocado para núcleo, sendo reconhecido por elementos de resposta ao IFN3 presentes no DNA, estimulando produção de IFN- γ e outras citocinas inflamatórias que podem então destruir células que apresentem algum tipo de problema, seja por infecções ou devido ao surgimento de mutações (JIANG et al., 2020; ZHU et al., 2019).

A proteína STING é considerada um componente importante da imunidade inata mediada pelo material genético, sendo essa estrutura uma espécie de sensor citosólico do DNA, ativando a imunidade inata ao promover a expressão de IFN tipo I. Esta sinalização não apenas desempenha papéis críticos na defesa do hospedeiro contra a infecção microbiana, mas também demonstrou estar envolvida na resposta imune antitumoral, e vários estudos sugeriram que a ativação de STING é uma estratégia nova e promissora para tratar o câncer. Nesta revisão, nos concentramos em STING e na resposta imune ao câncer e elaboramos os papéis principais da ativação de STING na regulação do ciclo de imunidade ao câncer (BARBER, 2015).

Dessa forma, a proteína STING vem sendo considerada como um potencial alvo para o tratamento do câncer, através do desenvolvimento de substâncias que

sejam capazes de estimular esse sensor imunológico. Vários agonistas de STING foram desenvolvidos para o estudo da terapia do câncer, apresentando bons resultados em ensaios pré-clínicos, sendo essas substâncias utilizadas de forma isolada ou de forma combinada com outros agente imunoterápicos, como vacinas anticâncer e inibidores dos pontos de checagem imunológico (KWON; BAKHOUM, 2020). Dois compostos encontrados em nosso levantamento (AUD-S100 e MK-1454) foram descritos em ensaios clínicos de fase 1.

5.4 Proteína 1 de morte celular programada (PD-1) e o ligante da proteína 1 de morte celular programada (PD-L1)

A via PD-1 / PD-L1 é fundamental para a regulação da resposta imunológica mediada pela imunidade humoral, sendo codificada pelo gene *PDCD1*, sendo essa informação genética parte integrante da superfamília de genes de imunoglobulinas. A denominação da glicoproteína PD-1 descreve a sua principal função, que é a de sinalizar que a célula contendo essa proteína em sua superfície precisa ser destruída, devido algum fenômeno intracelular que inviabiliza seu funcionamento adequado (HAN; LIU; LI, 2020). Essa morte programada minimiza danos teciduais oriundos da resposta imunológica sobre esta célula, que é sinalizada com base na superexpressão de PD-1, que se liga a uma outra proteína presente na superfície da célula imunológica (PD-L1), sendo esse complexo necessário para que a célula de defesa consiga destruir a célula defeituosa contendo a PD-1 (JIANG et al., 2019).

PD-1 é uma glicoproteína transmembrana contendo domínio um de imunoglobulina V (IgV) extracelular, um domínio hidrofóbico intermembrana e um domínio de reconhecimento presente também na cauda citoplasmática. O domínio da IgV consiste em 20 aminoácidos, apresentando uma de homologia 23% com CTLA-4. Na cauda citoplasmática desta glicoproteína, há dois motivos de tirosina, que estão envolvidos com a regulação negativa de sua ativação. Diferentemente da PD-1, a PD-L1 pertence à família das proteínas B7, que são classificadas como ligantes de PD-1, que contém além do domínio IgV, um domínio de IgC, apresentando também domínios entre as membranas e citoplasmáticos (QIN et al., 2019; HAN; LIU; LI, 2020).

Durante um processo neoplásico presente no microambiente tumoral, ocorre a ativação de uma célula normal contendo PD-1 que é mediada por uma célula tumoral contendo PD-L1 que acaba então ativando os mecanismos de morte nas células contendo PD-1, que em sua grande maioria são células que fazem parte da resposta

imunológica como células apresentadoras de antígenos (APC) e também células T citotóxicas, que são responsáveis por combater as células tumorais (ZHANG et al., 2020).

Dessa forma, as células tumorais tentam impedir a ação dessas células efectoras de defesa expressão ligantes de PD-1 em sua superfície, ativando indevidamente a morte das células imunes, suprimindo a resposta contra o câncer. A ativação da PD-1 nas células imunes se dá pela fosforilação da cauda citoplasmática da proteína após sua interação com a PD-L1 presente nas células tumorais, no qual fosforilação ativa uma casca de sinalização intracelular resultando na apoptose. Sendo assim, a inibição da interação PD-1/PD-L1 pode possivelmente contribuir para o aumento da resposta imune frente as células tumorais. Para esse alvo foram encontrados em nosso levantamento (tabela 1) cerca de 12 substâncias, sendo 6 compostos avaliados em ensaios pré-clínicos e 6 em ensaios clínicos.

5.5 Proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (CTLA4)

Assim com PD-1, CTLA4 é uma glicoproteína de superfície presente nas células imunes, principalmente a células T efectoras ativadas, tendo a função de participar da repressão da proliferação dessas células efectoras. CTLA-4 atua por meio de co-estimulação positiva para CD28 e inibição direta da cauda citoplasmática das células T efectoras após associação com moléculas de sinalização B7. CTLA-4, um receptor de membrana para células T citotóxicas, compartilha os mesmos ligantes B7 (ZHAO et al., 2018).

A proteína CTLA-4 também está localizada em vesículas intracelulares e pode circular entre os depósitos intracelulares e a superfície celular. Essa glicoproteína transmembrana, é amplamente induzida em células T ativadas, incluindo células T reguladoras e de memória, sendo também expressa marginalmente em células T em repouso. CTLA-4 também pode estar expressa em diferentes tipos de células não-T, normais ou células neoplásicas. Diversos estudos descrevem que a expressão persistente de CTLA-4 em células neoplásicas contribui para a progressão de tumores hematológicos e sólidos, podendo essa expressão influenciar o resultado clínico (DU et al., 2018; SEIDEL; OTSUKA; KABASHIMA, 2018).

Por exemplo, a superexpressão de CTLA-4 fora detectada em células não pequenas de pulmão (NSCLC) do tipo não escamoso, estando a presença dessa glicoproteína relacionada à idade do paciente e à diferenciação histológica, mas não

ao prognóstico da doença. Níveis elevados de mRNA de CTLA-4 foram descritos como achados para um bom desfecho clínico para casos de Leucemia Linfocítica de Células B, mesotelioma e melanoma, mas um desfecho ruim para casos de câncer de mama (BUCHBINDER; DESAI, 2016; ROTTE, 2019). Sendo assim essa glicoproteína torna-se um alvo promissor para imunoterapia, sendo o nosso levantamento contendo duas substâncias descritas por atuarem sobre esse alvo, sendo ambas as substâncias descritas como anticorpos monoclonais que bloqueiam a ativação de CTLA-4 diretamente (ARINA et al., 2020; GOU et al., 2020; MORGANTI; CURIGLIANO, 2020).

5.6 Receptor de adenosina A2 (A2A)

Além dos processos de seleção positiva e negativa de clones de células T efetuados via PD-1 e CLTA-4, outros mecanismos de controle periférico também desempenham papéis cruciais na regulação das respostas imunes (YU et al., 2020). Por exemplo, após as células efectoras destruírem as células danificadas devido à presença de agente patogênicos ou danos no material genético, se faz necessário um *feedback* negativo de forma a conter respostas excessivas que podem colocar em perigo os tecidos normais. Nesse sentido a sinalização purinérgica é um componente importante dessa regulação imunológica periférica, sendo os receptores de adenosina e ATP, proteínas encarregadas dessa função (CONGREVE et al., 2018; LEONE; EMENS, 2018).

Essas proteínas detectam a presença de ligantes extracelulares como adenosina e ATP, que são liberados por outras células por ação parácrina, devido a danos existentes nessas células adjacentes que são provocados por inflamação, isquemia ou câncer. Esses fatores aumentam os níveis circulantes desses ligantes, ativando os receptores de adenosina que estão presentes em várias células de defesas, que ao serem ativadas promovem respostas imunes inatas e humorais (VIGANO et al., 2019; STEINGOLD; HATFIELD, 2019).

Essa alta liberação de ATP pelas células danificadas podem atuar diretamente em receptores de ATP, entretanto, durante o processo inflamatório é comum o aumento da atividade de enzimas denominadas ectonucleotidases, que catalisa a hidrólise do ATP, formando o metabólito adenosina, que é o ligante mais comum, responsável por ativar as células imunes. Diferentemente do ATP a resposta fisiológica promovida por adenosina tem um efeito imunossupressor, estabilizando as respostas por células efectoras quando necessário (SITKOVSKY, 2020).

Entretanto, em uma neoplasia, os efeitos provocados por adenosina tendem a permanecer por mais tempo, mesmo após a resposta inflamatória, sendo esse fenômeno relacionado com altos níveis de ectonucleotidases, expressos por células estromais, imunes, tumorais e também por supressão mediada pelo fator indutor de hipóxia (HIF-1 α) que fazem parte do microambiente tumoral (SITKOVSKY; LUKASHEV, 2005; ZHANG et al., 2020). Dessa forma as células de defesa que deveriam destruir as células tumorais acabam sendo imunossuprimidas, aumentando, conseqüentemente a malignidade das células tumorais (MASJEDI et al., 2020).

A adenosina extracelular é capaz de ativar várias vias de sinalização celular por meio de quatro receptores de adenosina de perfil metabotrópico (A1, A2a, A2b e A3), sendo os receptores A2a e A2b regulados positivamente devido à ativação de células imunes. Tanto a ativação do receptor A2a ou A2b tem como transdução de sinal a formação do segundo mensageiro AMPc intracelular catalisado por adenilicases ancoradas próximo aos receptores de adenosina (HASKÓ et al., 2008; MEDIAVILLA-VARELA et al., 2017).

Os níveis elevados de AMPc permitem a desrepressão dos domínios catalíticos da proteína quinase A (PKA), que passa agora para sua conformação ativa, promovendo então a fosforilação de proteínas intracelulares que culminam na repressão das respostas imunes. Como o receptor A2a é um receptor de alta afinidade expresso na grande maioria das células imunes (células T e células T natural *killer*, monócitos, macrófagos, DCs e células natural killer (NK)) esse receptor acaba sendo o principal responsável pela imunossupressão mediada por adenosina (KAZEMI et al., 2018).

Sendo assim, a sinalização dos receptores A2A pode representar uma via de importância na resposta contra as células tumorais, sendo essa estratégia possível de ser verificada mediante sua inibição, utilizando antagonistas competitivos pelo mesmo sítio ou até mesmo sítios alostéricos que impeçam a ativação desse receptor. Dessa forma essa proteína vem sendo considerada como um alvo de alta prioridade para intervenção imunoterapêutica, sendo encontrado em nosso levantamento 4 compostos descritos por atuarem via inibição do receptor de A2A, sendo três destes compostos avaliados em ensaios de fase clínica.

5.7 Proteína 3 contendo o domínio da mucina (TIM-3)

A TIM-3 trata-se de uma imunoglobulina membro da família TIM de proteínas

imunorreguladoras, que são caracterizadas por uma organização contendo um domínio variável de imunoglobulina amino-terminal (domínio V) com cinco cisteínas, mucina, um domínio transmembranar e uma cauda citoplasmática (WOLF; ANDERSON; KUCHROO, 2020).

Dentre as proteínas da família TIM, o TIM3 destaca-se devido sua associação com a regulação das respostas imunológicas relacionadas a doenças autoimunes e no câncer. Apesar de ter sido originalmente identificada como uma molécula expressa por células T CD4⁺ e CD8⁺ produtoras de interferon- γ (IFN γ), muitos outros tipos de célula também apresentam essa proteína em sua superfície (células T reguladoras, células mieloides, células NK e mastócitos) (DAS; ZHU; KUCHROO, 2017; FRIEDLAENDER; ADDEO; BANNA, 2019).

Essa proteína tem como função principal a promover a ativação de células T a partir da interação com a transcrita associado a HLA-B3 (BAT3), uma proteína presente no citoplasma que ao interagir com resíduos de tirosina presentes na cauda citoplasmática da TIM-3 o que leva ao recrutamento da proteína LCK quinase, que é uma sinalizadora que ativa as células T. Já durante o contato existente entre essas células com células tumorais ou apresentadoras de antígenos (APC), ocorre uma fosforilação da proteína TIM-3 nos resíduos de tirosina, o que inibe a interação com a BAT3, não havendo, portanto, a ativação das células T (DU et al., 2017; KANDEL et al., 2021).

Como uma das fases do câncer consiste na produção de mecanismos de evasão do sistema imune, diversos estudos vêm avaliando o papel desse alvo no desenvolvimento da doença, a partir do bloqueio de TIM3, que assim como outras proteínas reguladoras (como o receptor de adenosina) acaba exercendo um efeito imunossupressor (ACHARYA; SABATOS-PEYTON; ANDERSON, 2020). Dessa forma a inibição desse alvo é uma estratégia que permita uma resposta imunológica persistente contra as células tumorais, no qual em nosso estudo, foram encontrados cerca de 6 compostos capazes de atuar como imunoterápicos a partir da inibição dessa glicoproteína, sendo 5 deles avaliados em ensaios clínicos (tabela 1).

5.8 Proteínas quinases receptoras e não receptoras

Como um dos principais objetivos da imunoterapia é promover a morte das células neoplásicas em vez das normais, uma avaliação das proteínas envolvidas na sinalização da imunossupressão de células efectoras ou na sinalização de ativação de

morte diretamente nas células tumorais pode fornecer importantes informações sobre quais alvos proteicos podem ser manipulados a de forma impedir qualquer mecanismo de evasão ao sistema imune por parte das células tumorais (OTT; ADAMS, 2011; YUAN et al., 2016; GARCIA-ARANDA; REDONDO, 2019).

Dito isso, as proteínas quinases podem muito bem serem consideradas para tal finalidade, visto que já se sabe que estas proteínas estão envolvidas com a sinalização intracelular, tanto nas células imunes quanto das células tumorais. Dentre as proteínas quinases existentes, a proteína receptora do fator de crescimento transformante (TGF) e as quinases não receptoras PI3K, ALK, ABL e Brk são proteínas há bastante tempo conhecidas por estarem envolvidas com o desenvolvimento de tumores, especialmente durante as fases de proliferação e crescimento celular (YUAN et al., 2014; WALDMAN; FRITZ; LENARDO, 2020). Embora tenha sido encontrado apenas 4 substâncias em nosso levantamento, duas delas já são comercializadas, para o tratamento de leucemia linfocítica aguda (idelalisibe) e tumores sólidos (ibrutinibe) (KERR; CHISHOLM, 2019).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os levantamentos e exposições feitas nessa revisão, foi possível compreender de uma maneira geral, o papel do sistema imune durante as fases de desenvolvimento do câncer. Como evidenciado pelos estudos descritos aqui, o sistema imunológico tem uma grande importância na destruição das células tumorais no estágio maligno da doença, participando ativamente na promoção da morte dessas células. Entretanto, as células tumorais são capazes de evadir os mecanismos de destruição promovidos pelas células imunes, seja reprimido a atividade das células imunes ou até mesmo provocando a sua morte.

De acordo com o nosso levantamento, os anticorpos monoclonais (rituximabe, bevacizumabe, transtuzumabe, ibritumabe, ofatumumabe, obinutuzumabe, catuximabe etc.), sistemas nano-particulados (quitosana, lipossomas, ácido propil-acrílico, polietilenoglicol (PEG), terapia dirigida por células, bloqueadores das fases do ciclo celular, são as principais estratégias empregadas na clínica, no qual os resultados obtidos a cerca de novas substâncias apresentaram um padrão de busca semelhante as estratégias já utilizadas. Ainda assim, alvos diferentes além do já considerados na terapia foram encontrados nessa revisão, demonstrando que possivelmente em breve novas estratégias de tratamento venham a ser empregadas, potencializando ainda mais o tratamento do câncer através da imunoterapia.

7 REFERÊNCIAS

ACHARYA, Nandini; SABATOS-PEYTON, Catherine; ANDERSON, Ana Carrizosa. Tim-3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 8, n. 1, 2020.

AFOLABI, Lukman O. et al. A natural product, Piperlongumine (PL), increases tumor cells sensitivity to NK cell killing. **International Immunopharmacology**, v. 96, p. 107658, 2021.

AKKIN, Safiye; VARAN, Gamze; BILENSOY, Erem. A Review on Cancer Immunotherapy and Applications of Nanotechnology to Chemoimmunotherapy of Different Cancers. **Molecules**, v. 26, n. 11, p. 3382, 2021.

ALBINI, Adriana et al. Contribution to tumor angiogenesis from innate immune cells within the tumor microenvironment: implications for immunotherapy. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 527, 2018.

ALEČKOVIĆ, Maša; MCALLISTER, Sandra S.; POLYAK, Kornelia. Metastasis as a systemic disease: molecular insights and clinical implications. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, v. 1872, n. 1, p. 89-102, 2019.

ARINA, Ainhoa; GUTIONTOV, Stanley I.; WEICHSELBAUM, Ralph R. Radiotherapy and immunotherapy for cancer: From “systemic” to “multisite”. **Clinical Cancer Research**, v. 26, n. 12, p. 2777-2782, 2020.

ARNAUD, Marion et al. The Promise of Personalized TCR-Based Cellular Immunotherapy for Cancer Patients. **Frontiers in Immunology**, p. 2869, 2021.

BARBER, Glen N. STING: infection, inflammation and cancer. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 12, p. 760-770, 2015.

BERRIEN-ELLIOTT, Melissa M. et al. Multidimensional analyses of donor memory-like NK cells reveal new associations with response after adoptive immunotherapy for leukemia. **Cancer discovery**, v. 10, n. 12, p. 1854-1871, 2020.

BEUG, Shawn T. et al. Combination of IAP antagonists and TNF- α -armed oncolytic viruses induce tumor vascular shutdown and tumor regression. **Molecular Therapy-Oncolytics**, v. 10, p. 28-39, 2018.

BRASSART-PASCO, Sylvie et al. Tumor microenvironment: extracellular matrix alterations influence tumor progression. **Frontiers in oncology**, v. 10, p. 397, 2020.

BROOKS, Robert et al. SHIP1 inhibition increases immunoregulatory capacity and triggers apoptosis of hematopoietic cancer cells. **The Journal of Immunology**, v. 184, n. 7, p. 3582-3589, 2010.

BUBNA, Aditya Kumar. Imiquimod-Its role in the treatment of cutaneous malignancies. **Indian journal of pharmacology**, v. 47, n. 4, p. 354, 2015.

BUCHBINDER, Elizabeth I.; DESAI, Anupam. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. **American journal of clinical oncology**, v. 39, n. 1, p. 98, 2016.

CARNEIRO, Benedito A.; EL-DEIRY, Wafik S. Targeting apoptosis in cancer

therapy. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 17, n. 7, p. 395-417, 2020.

CHEN, Helen HW; KUO, Macus Tien. Improving radiotherapy in cancer treatment: Promises and challenges. **Oncotarget**, v. 8, n. 37, p. 62742, 2017.

CHOUDHRY, Hani et al. Prospects of IL-2 in cancer immunotherapy. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

CONGREVE, Miles et al. Targeting adenosine A2A receptor antagonism for treatment of cancer. **Expert opinion on drug discovery**, v. 13, n. 11, p. 997-1003, 2018.

DAS, Madhumita; ZHU, Chen; KUCHROO, Vijay K. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. **Immunological reviews**, v. 276, n. 1, p. 97-111, 2017.

DAYOUB, Adam S.; BREKKEN, Rolf A. TIMs, TAMs, and PS-antibody targeting: implications for cancer immunotherapy. **Cell Communication and Signaling**, v. 18, n. 1, p. 1-11, 2020.

DING, Hui; YANG, Xi; WEI, Yanzhang. Fusion proteins of NKG2D/NKG2DL in cancer immunotherapy. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 1, p. 177, 2018.

DE LA VEGA, Montserrat Rojo; CHAPMAN, Eli; ZHANG, Donna D. NRF2 and the hallmarks of cancer. **Cancer cell**, v. 34, n. 1, p. 21-43, 2018.

DE LIMA, João Alberto Lins et al. Avanços na quimioterapia do câncer ginecológico: uma revisão. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 43553-43584, 2020.

DOBOSZ, Paula; DZIECIAŃKOWSKI, Tomasz. The intriguing history of cancer immunotherapy. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2965, 2019.

DOMINIAK, Agnieszka et al. Communication in the cancer microenvironment as a target for therapeutic interventions. **Cancers**, v. 12, n. 5, p. 1232, 2020.

DU, Wenwen et al. TIM-3 as a Target for Cancer Immunotherapy and Mechanisms of Action. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 3, p. 645, 2017.

DU, Xuexiang et al. A reappraisal of CTLA-4 checkpoint blockade in cancer immunotherapy. **Cell research**, v. 28, n. 4, p. 416-432, 2018.

FARES, Jawad et al. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 5, n. 1, p. 1-17, 2020.

FERNANDES, Sandra; IYER, Sonia; KERR, William G. Role of SHIP1 in cancer and mucosal inflammation. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1280, n. 1, p. 6, 2013.

FLAVAHAN, William A.; GASKELL, Elizabeth; BERNSTEIN, Bradley E. Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer. **Science**, v. 357, n. 6348, 2017.

FLÜGEL, Daniela; GÖRLACH, Agnes; KIETZMANN, Thomas. GSK-3 β regulates cell growth, migration, and angiogenesis via Fbw7 and USP28-dependent degradation of HIF-1 α . **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 119, n. 5, p. 1292-1301, 2012.

FOUAD, Yousef Ahmed; AANEI, Carmen. Revisiting the hallmarks of cancer. **American journal of cancer research**, v. 7, n. 5, p. 1016, 2017.

FRIEDLAENDER, Alex; ADDEO, Alfredo; BANNA, Giuseppe. New emerging targets in cancer immunotherapy: the role of TIM3. **ESMO open**, v. 4, p. e000497, 2019.

FU, Qiaofen et al. SHIP1 inhibits cell growth, migration, and invasion in non-small cell lung cancer through the PI3K/AKT pathway. **Oncology reports**, v. 41, n. 4, p. 2337-2350, 2019.

GARCÍA-ARANDA, Marilina; REDONDO, Maximino. Targeting protein kinases to enhance the response to anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 9, p. 2296, 2019.

GONG, Feirong et al. Synergistic effect of the anti-PD-1 antibody with blood stable and reduction sensitive curcumin micelles on colon cancer. **Drug Delivery**, v. 28, n. 1, p. 930-942, 2021.

GONZALEZ, Hugo; HAGERLING, Catharina; WERB, Zena. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. **Genes & development**, v. 32, n. 19-20, p. HEGDE, Priti S.; CHEN, Daniel S. Top 10 challenges in cancer immunotherapy. **Immunity**, v. 52, n. 1, p. 17-35, 2020.. 1267-1284, 2018.

GOU, Qian et al. PD-L1 degradation pathway and immunotherapy for cancer. **Cell Death & Disease**, v. 11, n. 11, p. 1-7, 2020.

GRAHAM, Kaitlin; UNGER, Evan. Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment. **International journal of nanomedicine**, v. 13, p. 6049, 2018.

HAN, Yanyan; LIU, Dandan; LI, Lianhong. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. **American journal of cancer research**, v. 10, n. 3, p. 727, 2020.

HASKÓ, György et al. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. **Nature reviews Drug discovery**, v. 7, n. 9, p. 759-770, 2008.

HIAM-GALVEZ, Kamir J.; ALLEN, Breanna M.; SPITZER, Matthew H. Systemic immunity in cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 21, n. 6, p. 345-359, 2021.

HOOVER, Ashley R. et al. Nano-ablative immunotherapy for cancer treatment. **Nanophotonics**, 2021.

HUANG, Xing et al. Deubiquitinating enzyme: a potential secondary checkpoint of cancer immunity. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 1289, 2020.

JANJIGIAN, Yelena Y. et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, v. 21, n. 6, p. 821-831, 2020.

JIANG, Yongshuai et al. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 15, n. 5, p. 1111-1122, 2019.

JIANG, Minlin et al. cGAS-STING, an important pathway in cancer immunotherapy. **Journal of hematology & oncology**, v. 13, n. 1, p. 1-11, 2020.

KADARI, Amrita et al. Enhanced oral bioavailability and anticancer efficacy of fisetin by encapsulating as inclusion complex with HP β CD in polymeric nanoparticles. **Drug delivery**, v. 24, n. 1, p. 224-232, 2017.

KANDEL, Sashi et al. The TIM3/Gal9 signaling pathway: An emerging target for cancer immunotherapy. **Cancer Letters**, v. 510, p. 67-78, 2021.

KAZEMI, Mohammad H. et al. Adenosine and adenosine receptors in the immunopathogenesis and treatment of cancer. **Journal of cellular physiology**, v. 233, n. 3, p. 2032-2057, 2018.

KERR, William G.; CHISHOLM, John D. The next generation of immunotherapy for cancer: small molecules could make big waves. **The Journal of Immunology**, v. 202, n. 1, p. 11-19, 2019.

KHAN, A. A.; KHAN, Z.; WARNAKULASURIYA, S. Cancer-associated toll-like receptor modulation and insinuation in infection susceptibility: association or coincidence?. **Annals of Oncology**, v. 27, n. 6, p. 984-997, 2016.

KHAN, M. M.; OYLER, B. L.; GOODLETT, D. R. The role of tlrs in anti-cancer immunity and tumor rejection. **Frontiers in Immunology**, 2019.

KIRIYAMA, Yoshimitsu et al. Induction of PD-L1 by Nitric Oxide via JNK Activation in A172 Glioblastoma Cells. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 43, n. 6, p. 1020-1022, 2020.

KWON, John; BAKHOUM, Samuel F. The cytosolic DNA-sensing cGAS–STING pathway in cancer. **Cancer discovery**, v. 10, n. 1, p. 26-39, 2020.

LABANI-MOTLAGH, Alireza et al. Systemic immunity upon local oncolytic virotherapy armed with immunostimulatory genes may be supported by tumor-derived exosomes. **Molecular Therapy-Oncolytics**, v. 20, p. 508-518, 2021.

LEMM, Elizabeth A. et al. Preclinical evaluation of a novel SHIP1 phosphatase activator for inhibition of PI3K signaling in malignant B cells. **Clinical Cancer Research**, v. 26, n. 7, p. 1700-1711, 2020.

LEONE, Robert D.; EMENS, Leisha A. Targeting adenosine for cancer immunotherapy. **Journal for immunotherapy of cancer**, v. 6, n. 1, p. 1-9, 2018.

LI, Yunfang et al. Combination of thermal ablation and activated functional killer cells immunotherapy for cancer: A retrospective study. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 17, n. 3, p. 797, 2021.

LOI, Sherene et al. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b–2 trial. **The Lancet Oncology**, v. 20, n. 3, p. 371-382, 2019.

LUCIBELLO, Francesca; MENEGATTI, Silvia; MENGER, Laurie. Methods to edit T cells for cancer immunotherapy. **Methods in enzymology**, v. 631, p. 107-135, 2020.

- MA, Carolyn SJ. Role of pharmacists in optimizing the use of anticancer drugs in the clinical setting. **Integrated Pharmacy Research and Practice**, v. 3, p. 11-24, 2014.
- MASJEDI, Ali et al. Silencing adenosine A2a receptor enhances dendritic cell-based cancer immunotherapy. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 29, p. 102240, 2020.
- MEDIAVILLA-VARELA, Melanie et al. A novel antagonist of the immune checkpoint protein adenosine A2a receptor restores tumor-infiltrating lymphocyte activity in the context of the tumor microenvironment. **Neoplasia**, v. 19, n. 7, p. 530-536, 2017.
- MIURA, Miyabi et al. Effects of adaptive immune cell therapy on the immune cell profile in patients with advanced gastric cancer. **Cancer medicine**, v. 9, n. 14, p. 4907-4917, 2020.
- MOJIC, Marija et al. NKG2D defines tumor-reacting effector CD8+ T cells within tumor microenvironment. **Cancer Science**, v. 112, n. 9, p. 3484, 2021.
- MOSES, Colette et al. Hallmarks of cancer: The CRISPR generation. **European Journal of Cancer**, v. 93, p. 10-18, 2018.
- MURRAY, Julia; TREE, Alison C. Prostate cancer—advantages and disadvantages of MR-guided RT. **Clinical and translational radiation oncology**, v. 18, p. 68-73, 2019.
- NESSA, Meher Un et al. Plant-Produced Monoclonal Antibody as Immunotherapy for Cancer. **BioMed Research International**, v. 2020, 2020.
- NGUYEN, Thuy Trang et al. Advances in non and minimal-invasive transcutaneous delivery of immunotherapy for cancer treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 131, p. 110753, 2020.
- NURGALI, Kulmira; JAGOE, R. Thomas; ABALO, Raquel. Adverse effects of cancer chemotherapy: Anything new to improve tolerance and reduce sequelae?. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 245, 2018.
- OTT, Patrick A.; ADAMS, Sylvia. Small-molecule protein kinase inhibitors and their effects on the immune system: implications for cancer treatment. **Immunotherapy**, v. 3, n. 2, p. 213-227, 2011.
- PAHLAVANNESHAN, Saghar et al. Toll-Like Receptor-Based Strategies for Cancer Immunotherapy. **Journal of Immunology Research**, v. 2021, 2021.
- PAUL, Doru. The systemic hallmarks of cancer. **Journal of Cancer Metastasis and Treatment**, v. 6, 2020.
- PAUZA, C. David et al. Gamma delta T cell therapy for cancer: it is good to be local. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 1305, 2018.
- PEDICONE, Chiara et al. Targeting SHIP1 and SHIP2 in Cancer. **Cancers**, v. 13, n. 4, p. 890, 2021.
- PESCE, Silvia et al. Cancer immunotherapy by blocking immune checkpoints on innate lymphocytes. **Cancers**, v. 12, n. 12, p. 3504, 2020.

- PRASAD, Shyam Babu; KUMAR, Rahul. Role of Toll-Like Receptor (TLR)-Signaling in Cancer Progression and Treatment. In: **Cell Interaction-Regulation of Immune Responses, Disease Development and Management Strategies**. IntechOpen, 2020.
- QIN, Weiting et al. The diverse function of PD-1/PD-L pathway beyond cancer. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2298, 2019.
- QU, Qiuxia et al. IL36 cooperates with anti-CTLA-4 mAbs to facilitate antitumor immune responses. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 634, 2020.
- RAKER, Verena K. et al. Targeted Activation of T Cells with IL-2-Coupled Nanoparticles. **Cells**, v. 9, n. 9, p. 2063, 2020.
- REN, Sang-sang et al. Ethical considerations of cellular immunotherapy for cancer. **Journal of Zhejiang University-SCIENCE B**, v. 20, n. 1, p. 23-31, 2019.
- RIVADENEIRA, Dayana B.; DELGOFFE, Greg M. Antitumor T-cell reconditioning: improving metabolic fitness for optimal cancer immunotherapy. **Clinical cancer research**, v. 24, n. 11, p. 2473-2481, 2018.
- ROTTE, Anand. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 38, n. 1, p. 1-12, 2019.
- SASAHIRA, Tomonori; KIRITA, Tadaaki. Hallmarks of cancer-related newly prognostic factors of oral squamous cell carcinoma. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 8, p. 2413, 2018.
- SHELLER, Leo; FUSSENEGGER, Martin. From synthetic biology to human therapy: engineered mammalian cells. **Current opinion in biotechnology**, v. 58, p. 108-116, 2019.
- SEIDEL, Judith A.; OTSUKA, Atsushi; KABASHIMA, Kenji. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. **Frontiers in oncology**, v. 8, p. 86, 2018.
- SINGH, Shikha Satendra et al. Dual role of autophagy in hallmarks of cancer. **Oncogene**, v. 37, n. 9, p. 1142-1158, 2018.
- SINGH, Nathan et al. Antigen-independent activation enhances the efficacy of 4-1BB-costimulated CD22 CAR T cells. **Nature medicine**, v. 27, n. 5, p. 842-850, 2021.
- SITKOVSKY, Michail; LUKASHEV, Dmitriy. Regulation of immune cells by local-tissue oxygen tension: HIF1 α and adenosine receptors. **Nature Reviews Immunology**, v. 5, n. 9, p. 712-721, 2005.
- SITKOVSKY, Michail V. Lessons from the A2A adenosine receptor antagonist-enabled tumor regression and survival in patients with treatment-refractory renal cell cancer. **Cancer discovery**, v. 10, n. 1, p. 16-19, 2020.
- SMITH, Autumn; ELIAS, Emily; HIGA, Gerald M. Evolution of Cancer, Adaptive Immunity, and Immunotherapy. **Journal of Analytical Oncology**, v. 8, n. 1, p. 18-34,

2019.

SMITH, Eric L. et al. BCMA-targeted CAR T-cell therapy plus radiotherapy for the treatment of refractory myeloma reveals potential synergy. **Cancer immunology research**, v. 7, n. 7, p. 1047-1053, 2019.

SPANO, Jean-Philippe et al. Immunotherapy for cancer in people living with HIV: safety with an efficacy signal from the series in real life experience. **Aids**, v. 33, n. 11, p. F13-F19, 2019.

SPITZER, Matthew H. et al. Systemic immunity is required for effective cancer immunotherapy. **Cell**, v. 168, n. 3, p. 487-502. e15, 2017.

STEINGOLD, Joseph M.; HATFIELD, Stephen M. Targeting hypoxia-A2A adenosinergic immunosuppression of antitumor T cells during cancer immunotherapy. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 2357, 2020.

SUNG, Hyuna 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.

TERSTEEG, Janneke JC et al. MRI-based guidelines for selective neoadjuvant treatment in rectal cancer: Does MRI adequately predict the indication for radiotherapy in daily practice in a large teaching hospital. **European journal of cancer care**, v. 29, n. 2, p. e13190, 2020.

UPADHYAY, Shishir et al. Role of immune system in tumor progression and carcinogenesis. **Journal of cellular biochemistry**, v. 119, n. 7, p. 5028-5042, 2018.

URBAN-WOJCIUK, Zuzanna et al. The role of TLRs in anti-cancer immunity and tumor rejection. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2388, 2019.

VIALE, Pamela Hallquist. The American Cancer Society's facts & figures: 2020 edition. **Journal of the Advanced Practitioner in Oncology**, v. 11, n. 2, p. 135, 2020.

VIDAL Thaís J.; FIGUEIREDO Tatiana A.; PEPE Vera L.E.; Mercado brasileiro de anticorpos monoclonais e o tratamento de câncer. **Cad. Saúde Pública** 2018; 34

VIGANO, Selena et al. Targeting adenosine in cancer immunotherapy to enhance T-cell function. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 925, 2019.

WALDMAN, Alex D.; FRITZ, Jill M.; LENARDO, Michael J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 11, p. 651-668, 2020.

WANG, Qingwen et al. Prognostic role of Toll-like receptors in cancer: a meta-analysis. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 14, p. 1323, 2018.

WOLF, Yochai; ANDERSON, Ana C.; KUCHROO, Vijay K. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 3, p. 173-185, 2020.

XIE, Guozhu et al. CAR-NK cells: A promising cellular immunotherapy for cancer. **EBioMedicine**, v. 59, p. 102975, 2020.

- YLÖSMÄKI, Erkki; CERULLO, Vincenzo. Design and application of oncolytic viruses for cancer immunotherapy. **Current opinion in biotechnology**, v. 65, p. 25-36, 2020.
- YU, Fazhi et al. Adenosine A2A Receptor Antagonists for Cancer Immunotherapy: Miniperspective. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 21, p. 12196-12212, 2020.
- YUAN, Bin et al. A phosphotyrosine switch determines the antitumor activity of ER β . **The Journal of clinical investigation**, v. 124, n. 8, p. 3378-3390, 2014.
- YUAN, Bin et al. Tyrosine phosphorylation regulates ER β ubiquitination, protein turnover, and inhibition of breast cancer. **Oncotarget**, v. 7, n. 27, p. 42585, 2016.
- YUAN, Bin et al. Estrogen receptor beta signaling in CD8+ T cells boosts T cell receptor activation and antitumor immunity through a phosphotyrosine switch. **Journal for Immunotherapy of Cancer**, v. 9, n. 1, 2021.
- ZAREI, Mansoureh; YADOLLAHPOUR, Ali; MORADI, Farzin. Pulsed electromagnetic field at frequency and intensity resembling potassium ion cyclotron resonance selectively impairs breast cancer cell through apoptosis. **Iranian Journal of Medical Physics**, v. 15, n. Special Issue-12th. Iranian Congress of Medical Physics, p. 66-66, 2018.
- ZHAI, Lijie et al. IDO1 in cancer: a Gemini of immune checkpoints. **Cellular & molecular immunology**, v. 15, n. 5, p. 447-457, 2018.
- ZHANG, Hongming; CHEN, Jibei. Current status and future directions of cancer immunotherapy. **Journal of Cancer**, v. 9, n. 10, p. 1773, 2018.
- ZHANG, Yonghui et al. Recombinant adenovirus expressing a soluble fusion protein PD-1/CD137L subverts the suppression of CD8+ T cells in HCC. **Molecular Therapy**, v. 27, n. 11, p. 1906-1918, 2019.
- ZHANG, Jian-ye et al. PD-1/PD-L1 based combinational cancer therapy: Icing on the cake. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 722, 2020.
- ZHANG, Jinfeng et al. Tumor immunotherapy using A2A adenosine receptor antagonists. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 9, p. 237, 2020.
- ZHAO, Yinghao et al. Evolving roles for targeting CTLA-4 in cancer immunotherapy. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 47, n. 2, p. 721-734, 2018.
- ZHAO, Zhongwei et al. Delivery strategies of cancer immunotherapy: recent advances and future perspectives. **Journal of hematology & oncology**, v. 12, n. 1, p. 1-14, 2019.
- ZHAO, Xiaoyan et al. Cord-blood natural killer cell-based immunotherapy for cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 2020.
- ZHU, Yuanyuan et al. STING: a master regulator in the cancer-immunity cycle. **Molecular cancer**, v. 18, n. 1, p. 1-15, 2019.