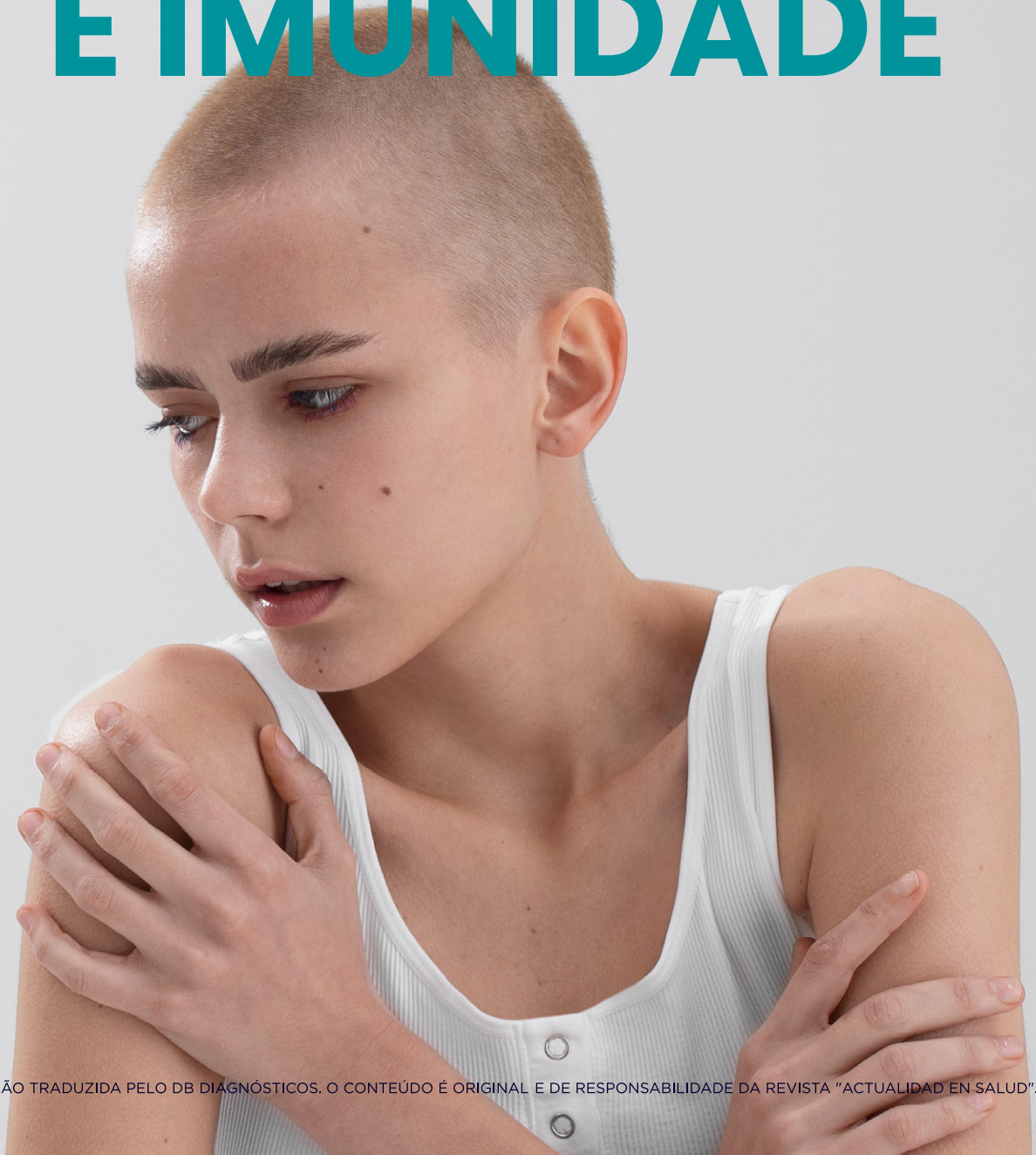




CÂNCER E IMUNIDADE





GENERALIDADES

O progresso no tratamento do câncer com quimioterapia e radioterapia tem sido muito benéfico. Entretanto, tendo alcançado sua máxima eficácia, uma série de novos tratamentos se tornou necessária, incluindo a imunoterapia, que tem mostrado grande progresso nos últimos anos. A imunoterapia fortalece o sistema imunológico para combater o câncer.

Como parte de sua função, o sistema imunológico detecta e destrói as células anormais e, mais provavelmente, previne ou retarda o crescimento de neoplasias. É assim que podemos ver as células imunológicas dentro ou ao redor de tumores. Estas células, chamadas de linfócitos infiltrantes do tumor, são um sinal de que o sistema imunológico está respondendo à presença do tumor.

Os indivíduos nos quais estes linfócitos infiltrantes são detectados tendem a ter um prognóstico melhor para a progressão da neoplasia.

Embora o sistema imunológico possa prevenir ou retardar o crescimento do câncer, as células tumorais têm meios de evitar a destruição pelo sistema imunológico. Por exemplo, as células cancerígenas podem:

- Apresentar alterações genéticas que as tornam menos visíveis para o sistema imunológico.
- Ter proteínas em sua superfície que desligam as células do sistema imunológico
- Modificar as células normais ao redor do tumor para que interfiram na ação do sistema imunológico contra a neoplasia.
- A imunoterapia ajuda o sistema imunológico no seu papel contra o câncer.

• HISTÓRIA

A capacidade do sistema imunológico de controlar o crescimento das neoplasias tem sido discutida por muitos anos desde o século XIX. Naquela época já era possível observar a regressão de tumores em relação com a erisipela causada por *Streptococcus pyogenes*. Esta observação deu origem à ideia de tratar pacientes com câncer com um extrato de *Streptococcus pyogenes* ativado por calor, que demonstrou potentes propriedades imuno estimulatórias e alcançou resultados favoráveis em alguns tipos de câncer. Mas a descoberta da radioterapia e da quimioterapia ofuscou a escolha desta toxina como agente terapêutico.

Em 1909, Paul Erlich descreveu o importante papel do sistema imunológico na proteção do hospedeiro contra o câncer.

Em meados do século XX, Burnet e Thomas postularam o conceito de vigilância imunológica, tentando demonstrar que um hospedeiro com um sistema imunológico deficiente é mais suscetível a desenvolver tumores malignos [1].

Na década de 1990, a disponibilidade de novos modelos de ratos imunossuprimidos permitiu reafirmar a hipótese da vigilância imunológica, demonstrando a importância do interferon endógeno para proteger o hospedeiro do crescimento tumoral [2].

Fontes:

[1] Hwang Jetal, Care Press.2016:861

[2]Kaplan DH et al, Proc NatlAcad, Sci, USA, 1988;95(13),7556



O surgimento de cepas adequadas de ratos eventualmente tornou possível demonstrar uma ligação entre imunodeficiência e o câncer [3]. Outras pesquisas moleculares e bioquímicas identificaram a resposta imunológica específica do tumor, destacando o papel desempenhado pelas células T.

O sistema imunológico tem a capacidade de detectar e eliminar células tumorais, por um lado, e pode proporcionar um microambiente favorável ao crescimento de tumores, por outro. Devido à dupla função de algumas citocinas e moléculas do sistema imunológico, ainda não foi possível distinguir claramente a imunidade inflamatória promotora de tumores da imunidade supressora de tumores [4]



A inflamação crônica no microambiente do tumor e a capacidade do tumor de escapar da resposta imunológica são fatores condicionantes da oncogênese [5].

Existe uma estreita relação entre o sistema imunológico e o desenvolvimento do câncer. A resposta imunológica tem o potencial de destruir especificamente as células tumorais, sem danificar o tecido corporal saudável, e criar uma memória imunológica de longo prazo capaz de prevenir recorrências da doença [6].

Isto levou a pesquisas interessantes sobre a vigilância imunológica e a importância do sistema imunológico na inibição do crescimento de tumores malignos. Isto forma a base da imunoterapia oncológica.

A imunoterapia aplicada à oncologia utiliza as células do nosso sistema imunológico para combater a doença. Esta estratégia, que é radicalmente diferente da quimioterapia, baseia-se na estimulação do sistema imunológico, com o objetivo de tornar o sistema imunológico responsável pelo combate ao câncer.

• ATIVAÇÃO DE LINFÓCITOS T

Especificamente, várias terapias ativam os linfócitos T para detectar e destruir células cancerígenas. Isto é possível através do reconhecimento de proteínas de membrana.

As seguintes foram as mais estudadas:



PD-1

PD 1 (Programmed cell death), descoberta há mais de 20 anos, é uma proteína encontrada nos linfócitos T onde age para desencorajar as células de resposta imune. Ela age juntamente com seu ligante PD L1 para tornar vários tipos de tumores vulneráveis. As drogas que bloqueiam a PD 1 ou seu ligante PD L1 atuam sobre as células T gerando uma resposta imunológica mais intensa às células cancerígenas. O mercado para terapias anti PD 1 e anti PD L1 chega a US\$ 33 bilhões de dólares [2022] em vendas e é acompanhado por pesquisas para identificar biomarcadores genéticos específicos que podem provar o efeito benéfico dos tratamentos anti PD 1 e anti PD L1.



Fontes:

- [3] Chow M.T., Semin. Cancer, Biol.22:25.2012
- [4] Chow MT., Semin Can cer Biol 2012; 22 (1): 23
- [5] Be erraondo P. Immunol Rev.2016, 274 1):290
- [6] Fi nn OJ, Ann.Oncol. 201 2 23 (8):6

PD-L1

Estas proteínas de membrana são a proteína de morte celular (PD 1) e uma proteína associada (PD L1) que desempenham um papel importante na regulação do sistema imunológico. O reconhecimento entre a PD 1 e seu ligante PD L1 dá origem a um sinal que faz com que as células T reduzam sua atividade [7].

As tentativas de desenvolver inibidores farmacêuticos de PD 1 e PD L1 fracassaram; em

vez disso, os anticorpos monoclonais bloqueiam efetivamente a atividade imunossupressora que é desencadeada pela PD 1 e PD L1. Isto tornou possível nos últimos anos a fabricação de anticorpos terapêuticos que atuam sobre tumores.

No caso particular do câncer de mama metastático, há um estudo sobre estas proteínas. Nas últimas três décadas, foram desenvolvidas técnicas para o estudo do receptor de estrogênio [ER], receptor de progesterona [EP] e receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) que melhoraram o prognóstico do câncer de mama metastático.

Pesquisas recentes destacam a importância de exames que estudam o estado do sistema imunológico do paciente a fim de aplicar a imunoterapia mais eficaz. Para este fim, é realizado um estudo dos eixos PD 1, PD L1, PD L2 e PD L1 solúvel, e de acordo com os resultados, é aplicada a terapia imunológica mais eficaz. São realizados exames de sangue e tecidos.



• TIPOS DE IMUNOTERAPIA

Vários tipos de imunoterapia são usados para tratar o câncer.



Inibidores de pontos de controle imunológica: são medicamentos que bloqueiam os pontos de verificação imunológica. Esses pontos de controle são um componente normal do sistema imunológico e impedem que as respostas imunológicas se tornem muito fortes. Ao bloqueá los, esses medicamentos permitem que as células imunes respondam mais fortemente ao câncer.

O papel dos pontos de controle imunológico é evitar que a resposta imune se torne tão intensa que destrua as células saudáveis do corpo. Os pontos de controle são ativados quando proteínas na superfície das células imunes, chamadas de células T, reconhecem e se ligam a proteínas similares em células tumorais. Estas proteínas são chamadas de proteínas do ponto de controle imunológico. Quando esta ligação ocorre, um sinal "desligado" é enviado para as células T. Isto é o que pode impedir que o sistema imunológico destrua o câncer.

Fontes:

[7] Dine J. et al, Asia Pac J Oncol Nurse 2017;4: 127

Os medicamentos chamados inibidores de ponto de controle bloqueiam as proteínas do ponto de controle que impedem o envio do sinal "desligado", permitindo que as células T destruam as células cancerígenas.

Um desses medicamentos atua contra uma proteína de ponto de controle chamada CTLA 4. Outros inibidores do ponto de controle imunológico agem contra uma proteína chamada PD 1 ou sua proteína associada PD L1. Alguns tumores rejeitam a resposta das células T, produzindo grandes quantidades de PD L1. A maioria dos tumores pode ser tratada com estes inibidores de ponto de controle.



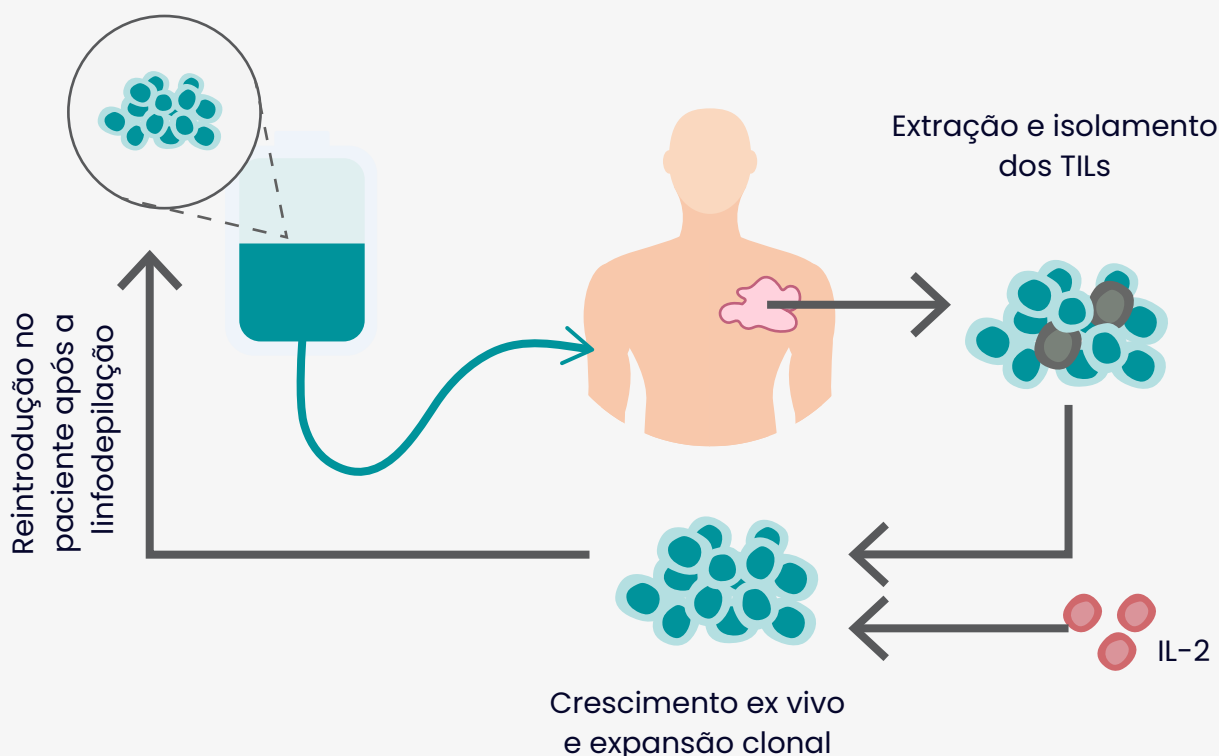
Terapia de transferência de células T é um tratamento que fortalece a capacidade natural das células T de combater o câncer. Neste tratamento, as células imunológicas são extraídas do tumor do paciente, as mais ativas contra o câncer são selecionadas, multiplicadas em grande número e inoculadas de volta no paciente afetado pelo tumor.

Existem dois tipos principais de terapia de transferência de células T:

1

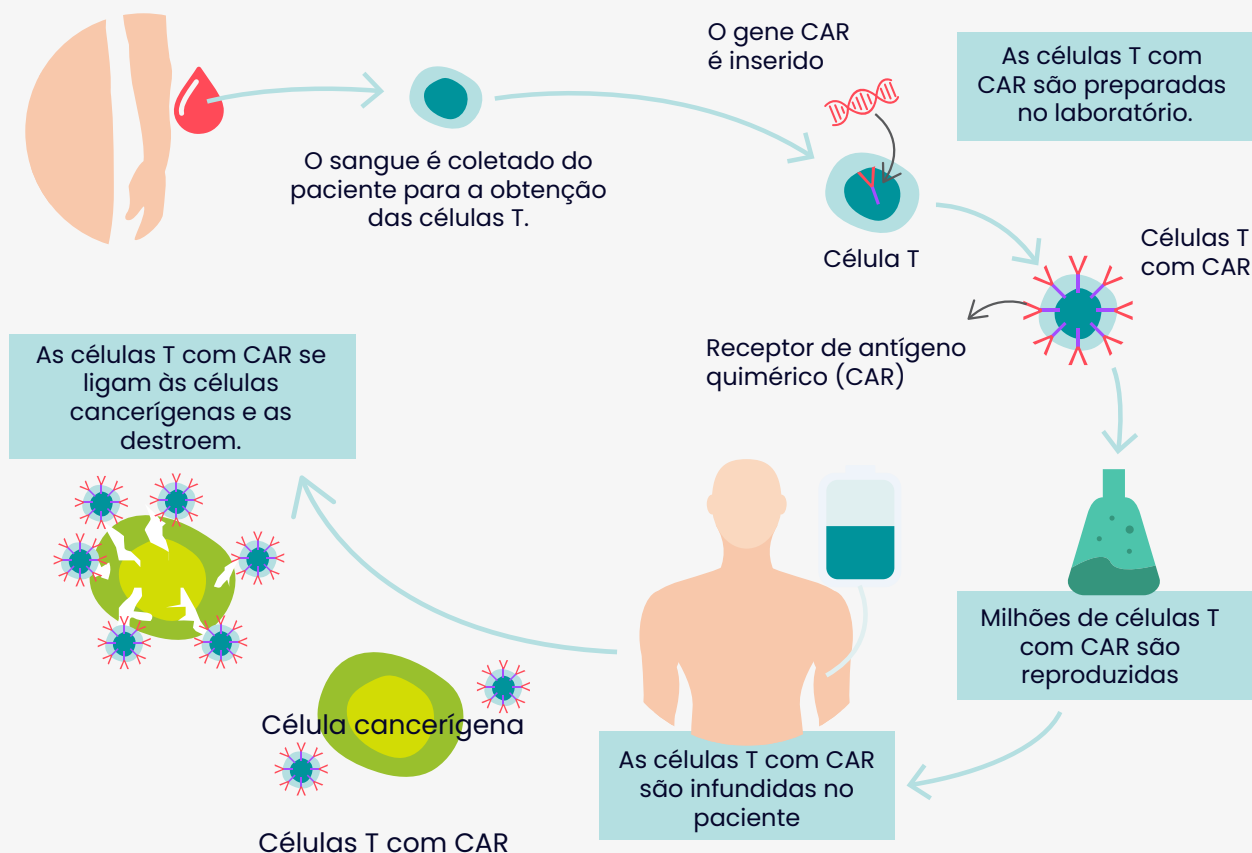
Terapia com linfócitos infiltrantes tumorais ou TILs presentes no tumor.

Estes linfócitos são testados em laboratório para descobrir quais são os que melhor reconhecem as células tumorais. Sua multiplicação é então induzida para fins terapêuticos com base na teoria de que os linfócitos intra e peritumorais são capazes de reconhecer a célula neoplásica.



Terapia de células T com CART

Difere da terapia LIT porque antes das células T serem cultivadas e administradas de volta ao corpo, elas são modificadas no laboratório para produzir um tipo de proteína conhecida como CAR. Estes receptores CAR são projetados para permitir que as células T se liguem a proteínas específicas na superfície das células cancerosas, aumentando assim sua capacidade de atacá-las. Eles são os glóbulos brancos do paciente reprogramados para atacar seletivamente as células malignas.



A terapia com células T é usada no tratamento do melanoma metastático porque os melanomas frequentemente causam uma forte resposta imune e tendem a ter muito LIT. O FDA aprovou seis terapias com células T com CAR para tratar tumores malignos do sangue. Também é usado em tumores sólidos, como o câncer de mama.

• VACINAS EM TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

As vacinas contra o câncer são uma forma de imunoterapia que pode ajudar a educar o sistema imunológico sobre a “aparência” das células cancerígenas para que ele possa reconhecê-las e matá-las.

O tumor de cada indivíduo é algo único e tem seus próprios antígenos distintos. É por isso que são necessárias abordagens muito sofisticadas para desenvolver vacinas eficazes contra o câncer.

Estas vacinas permitem que o sistema imunológico proteja o corpo contra o câncer e se enquadrem em duas categorias:



Profiláticas

Como as vacinas contra a hepatite B e o Papilomavírus, que reduziram a incidência de carcinoma hepatocelular e câncer cervical.



Terapêuticas

Que ajudam o sistema imunológico a eliminar células que podem se tornar malignas, como o BCG [bacilo Calmette Guérin], que atua como um estimulante imunológico geral e é usado para o tratamento do câncer de bexiga precoce.

Quatro destas vacinas preventivas contra o câncer foram aprovadas pelo FDA.

• KRAS, a proteína maldita

KRAS, a proteína “maldita” do câncer, é o alvo das pesquisas para os tratamentos modernos.

Quando uma célula sofre uma mutação ela pode começar a se transformar em uma célula tumoral. Se o sistema imunológico detectar a célula mutante e for capaz de eliminá-la, ou se a própria célula localizar o erro e se matar, ela não representa nenhuma ameaça. Mas se esta mutação for associada a outras mudanças no genoma da célula que bloqueiam a apoptose ou o suicídio celular, e também permitem que ela passe despercebida pelo sistema imunológico, surgirá o câncer.

Um dos oncogenes que é frequentemente encontrado modificado em uma variedade de tumores, incluindo câncer de pulmão, câncer colorretal e câncer pancreático, é o oncogene KRAS. A proteína codificada por este gene é parte da família das oncoproteínas RAS [HRAS, NRAS e KRAS]. Do exposto acima, a KRAS é considerada maldita, pois é mais frequentemente modificada no câncer e está presente em aproximadamente 1 em cada 4 pacientes. Por esta razão, tem sido um dos principais alvos terapêuticos na luta contra esta doença desde sua descoberta em 1982. As mutações na proteína KRAS estão concentradas em uma de suas moléculas constituintes, o aminoácido 12, e acionam a proteína de forma permanente. Como resultado, mais de 10 cascatas sinalizadoras envolvidas na proliferação de tumores e metástases são ativadas.

Desde sua descoberta, múltiplas estratégias têm sido estudadas para tentar bloquear a atividade da KRAS mutante, mas fazê-lo diretamente provou ser muito complexo, tanto devido às características da própria proteína quanto à alta toxicidade gerada pelos fármacos. Por esta razão, a aprovação dos inibidores de KRAS como tratamento tem sido adiada por quatro décadas.

Somente em maio de 2021 o primeiro inibidor de KRAS recebeu a aprovação do FDA: ele visa especificamente a mutação KRASG12C para o tratamento do câncer de pulmão e tem o nome comercial Sotorasib. Além disso, o FDA está atualmente avaliando a aprovação de outro inibidor contra a mesma mutação, Agradasib.



Existem atualmente mais de cem ensaios clínicos em pacientes com câncer de pulmão e colorretal para testar medicamentos que bloqueiam a KRAS. Um dos alvos relevantes para conter o efeito desta oncoproteína é o receptor do fator de crescimento epidérmico, a mitógena responsável pela ativação da KRAS. Em outras palavras, o sinal que ativa a proteína.

Uma das estratégias terapêuticas mais promissoras é a imunoterapia, ou seja, o uso do próprio sistema imunológico do paciente para atacar as células tumorais portadoras de uma ou mais mutações.

Finalmente, a terapia gênica usando a tecnologia CRISPR destinada a silenciar ou reparar o gene modificado também poderia colocar esta oncoproteína elusiva nas cordas.

• VACINAS EM TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

São substâncias biológicas que aparecem como resposta do organismo a certos tipos de câncer, são detectadas no sangue e são um reflexo do crescimento ou da atividade tumoral. Elas são úteis para monitorar a evolução do tumor e para o diagnóstico precoce de recidiva.

São geralmente proteínas produzidas pelo tumor. Não são específicas e sua presença por si só não é suficiente para fazer o diagnóstico do câncer. Não são aumentadas igualmente em todos os pacientes, particularmente nos estágios iniciais, e podem ser elevadas em algumas condições benignas. Elas podem ser encontradas em certos fluidos corporais, como sangue ou urina. Outros marcadores tumorais são encontrados em amostras de células retiradas de um tumor durante uma biópsia.



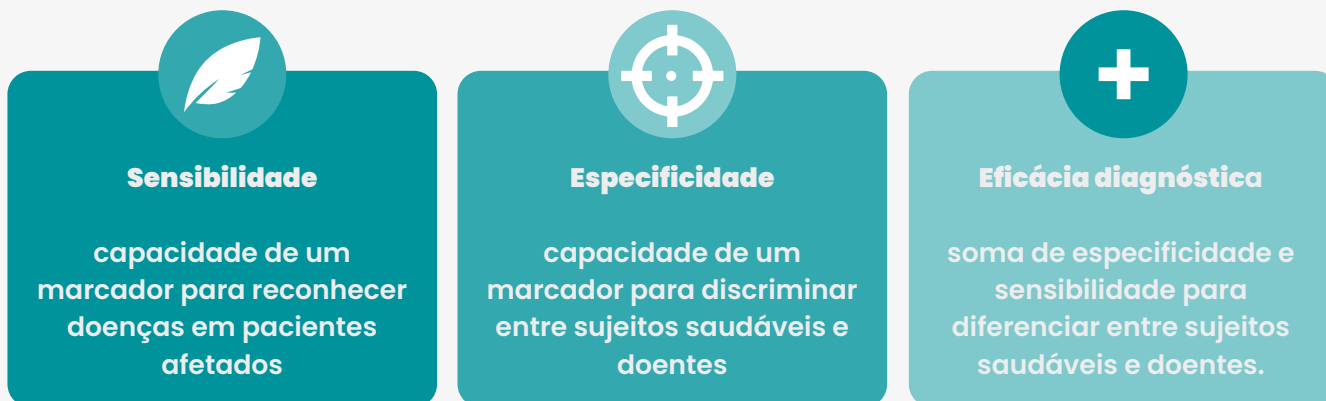
Um marcador tumoral deve

- Ser liberado somente do tecido tumoral;
- Ser específico para um tipo de tumor;
- Ser detectável em baixos níveis de carga de células tumorais;
- Ter uma relação direta com a carga de células tumorais;
- Estar presente em todos os pacientes afetados por um tumor.



Embora a maioria dos tumores libere macromoléculas antigênicas detectáveis para a circulação, nenhum marcador de tumores atende a todos os requisitos de especificidade ou sensibilidade suficiente para ser usado no diagnóstico precoce ou em programas massivos de triagem de câncer.

Critérios de avaliação de marcadores tumorais



• LISTA DE MARCADORES TUMORAIS

- PSA/ PSA livre (Antígeno prostático)
- CEA [Antígeno carcinoembrionário]
- Ca 125 (Câncer de ovário, cérvix)
- Ca 19
- 9 (Câncer colorretal, pâncreas, estômago e ductos biliares)
- Ca 15
- 3 (Câncer de mama)
- ESTUDOS moleculares:
- Oncogen K
- ras (colon)
- Gen P53 (colon)
- BCR
- ABL (leucemia)
- PML
- RAR (leucemia)
- BCR
- 1 e BCR 2 (mama)
- Alfafetoproteína (Ca testicular)
- Beta HGH
- Ferritina
- Beta2 microglobulina
- Tiroglobulina
- Calcitonina
- HE4
- Cromogranina
- Serotonina
- HER2/NEU
- Cadeias Leves Kappa
- Polipeptídeo intestinal

• CONCLUSÕES

- Os marcadores tumorais não são específicos e devem ser interpretados no contexto clínico juntamente com outros testes de diagnóstico;
- Em metástases de origem desconhecida, eles são frequentemente úteis para a identificação do tumor primário;
- Eles devem ser usados principalmente para o monitoramento e progressão do tratamento;
- Geralmente não são indicados para triagem de pacientes assintomáticos.



ATUALIDADE
EM SAÚDE
ASSOCIAÇÃO DE LABORATÓRIOS DE DIAGNÓSTICO
DA AMÉRICA LATINA