

## RESUMO EXPANDIDO - BIOMEDICINA

### CÂNCER E O SISTEMA IMUNOLÓGICO

*Márcia Rezende De Rezende (141.310@alunos.unigrancapital.com.br)*

*Fabricio Garmus Sousa (fabricio.garmus@unigran.br)*

**Introdução:** O câncer é uma enfermidade multifatorial, orgânicos, genéticos, epigenéticos e ambientais. A neoplasia é formada por células que se proliferam independentemente do “projeto de construção do organismo”. O tumor maligno existe quando esse tecido invade de forma destrutiva o tecido saudável vizinho ou quando as células tumorais se deslocam até outros órgãos, podendo formar tumores secundários (metástases). A cura exige a eliminação de todas as células malignas (tratamento curativo). Quando isso não é possível, são feitos esforços para retardar o crescimento do tumor e, assim, prolongar a vida do paciente (tratamento paliativo) (LÜLLMANN; MOHR; HEIN, 2017). **Objetivos:** Evidenciar a patologia e suas implicações na imunologia humana. E como objetivos específicos: descrever o câncer, levantar informações sobre as consequências na imunidade do indivíduo e evidenciar a atualidade oncológica mediante a revisão bibliográfica. **Materiais e métodos:** É um estudo de revisão de literatura, com caráter quantitativo sobre pesquisas científicas que relatem a atualidade sobre os estudos oncológicos. A pesquisa ocorreu entre os meses de janeiro e fevereiro de 2021, na qual a coleta de dados foi realizada mediante a busca eletrônica realizada nas bases de dados Scientific Eletronic Library On line - Scielo ([www.scielo.com](http://www.scielo.com)) e Bireme ([www.bv.salud.org](http://www.bv.salud.org)), com publicações do ano 2020 até 2021. **Resultados e discussão:** Valero; et al. (2021) relataram em seus estudos sobre o tratamento

com inibidores de ponto de verificação imunológico (ICI) demonstrou benefício clínico para uma ampla gama de tipos de câncer. Com um estudo de coorte retrospectivo de 1.714 pacientes com 16 tipos diferentes de câncer tratados com ICI, mostraram que a maior proporção de neutrófilos para linfócitos (NLR) está significativamente associada a pior sobrevida geral e livre de progressão, sendo um candidato adequado para um biomarcador de baixo custo e amplamente acessível. A imunidade é um estado de proteção contra os efeitos danosos da exposição aos patógenos. As defesas do hospedeiro podem ocorrer de diferentes formas, e todos os patógenos bem-sucedidos encontraram maneiras de desarmar ou manipular o sistema imune em seu próprio benefício. Essas interações patógeno-hospedeiro são, portanto, um processo evolutivo ainda em ação. Isso explica porque ainda existem ataques por vírus, bactérias e parasitas patogênicos. A prevalência de doenças infecciosas ilustra as imperfeições das defesas do hospedeiro (LODISH; et. al., 2014). Nos trabalhos de Cho; et. al. (2021) eles explicitaram que a capacidade de reprogramar as células imunológicas é uma expectativa no tratamento de várias doenças, como pelo uso de células T receptoras de antígeno quimérico (CAR) como terapia de câncer. Elaboraram um sistema CAR dividido, universal e programável (SUPRA), com recurso inibitório, alcançando a lógica de três entradas, e demonstraram que era funcional em diversas células imunes adaptativas e inatas. Dessa forma puderam gerar fenótipos diversos e complexos e fornecer uma base para a engenharia de um consórcio de células imunológicas com funcionalidades definidas pelo usuário. Os antígenos podem reconhecer como tais praticamente todos os tipos de moléculas biológicas, bem como macromoléculas, como carboidratos complexos, fosfolípidos, ácidos nucleicos e proteínas. Nem todos os antígenos reconhecidos por linfócitos específicos ou por anticorpos secretados são capazes de ativar os linfócitos. Para gerar anticorpos específicos para esses pequenos agentes químicos, os imunologistas comumente ligam múltiplas cópias dessas pequenas moléculas a uma proteína ou polissacarídeo antes da imunização. Nesses casos, o pequeno agente químico é chamado hapteno e a molécula maior à qual ele está conjugado é denominada carreador. O complexo hapteno-carreador, ao contrário do hapteno livre, pode agir como um imunógeno (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2019). Yu; et. al., (2021) explicaram que a metástase é a principal causa de mortalidade por câncer, e este frequentemente se direciona ao fígado. Por isso, essas metástases hepáticas diminuem a eficácia da imunoterapia sistemicamente. O uso da radioterapia consegue eliminar os macrófagos hepáticos imunossupressores, aumentando a

sobrevida das células T hepáticas. Assim, essa combinação pode promover imunidade antitumoral sistêmica. Huang; et. al., (2021) relataram que a radioterapia pode induzir potencialmente a morte celular imunogênica, iniciando assim respostas imunes adaptativas antitumorais. No entanto, estas induzidas por radiação são muito raras e insuficientes para atender às necessidades clínicas. Os autores demonstraram uma estratégia por radiação mediante construção de polímeros de coordenação em nano escala à base de gadolínio-hemina para realizar simultaneamente deposição de raios-X e depleção de glutathione. Consideraram que essa terapia exibe biocompatibilidade e eficácia terapêutica em modelos pré-clínicos cancerígenos e tem potencial para aplicação adicional na sua radioimunoterapia. Esclarecendo um pouco mais, os tumores metastáticos, invasivos e de crescimento acelerado são o maior número de mortes por câncer. A metástase é um processo complexo, com várias etapas. Ela é facilitada por células tumorais que produzem seus próprios fatores de crescimento e angiogênicos (indutores do crescimento de vasos sanguíneos). As células móveis e invasivas são as mais perigosas conforme dados de Lodish; et. al., (2014). Bunse; et al. (2021) evidenciaram que a terapia com células CAR-T direcionada a CD19 demonstrou forte atividade contra leucemia de células B avançada, no entanto, mostrou menos eficácia contra linfoma com disseminação nodal. Para ter como alvo o linfoma não-Hodgkin de células B (B-NHLs) e células T auxiliares foliculares (Tfh) no micro ambiente tumoral (TME), aplicaram um receptor de antígeno quimérico (CAR) que reconhecia CXCR5 humano com alta avididade. Coletivamente, as células CAR-T anti-CXCR5 forneceram uma estratégia de tratamento promissora para B-NHLs nodais mediante a eliminação simultânea de células B de linfoma e células Tfh do TME de suporte de tumor. Cai; et. al., e Rogiers; et. al., (2021) demonstraram que pacientes com malignidade foram relatados como mais suscetíveis e vulneráveis ao Coronavírus 2019 (COVID-19), e testemunharam maior risco de mortalidade do que pacientes não cancerosos. Os autores realizaram um estudo de coorte retrospectivo que incluiu 2.052 pacientes hospitalizados com COVID-19 (Câncer, n = 93; Não câncer, n = 1.959), e compararam as peculiaridades imunológicas de ambas as coortes. Consideraram que os pacientes com COVID-19 com desregulação imunológica tiveram um prognóstico pior do que aqueles com sistema imunológico relativamente normal. Douguet; et. al., (2021) desenvolveram um modulador químico positivo (HEI3090) do receptor purinérgico P2RX7 que potencializa o tratamento aPD-1 em modelos de camundongos transplantáveis e induzidos por oncogene e desencadeando respostas imunes antitumorais de longa

duração. Mecanicamente, a molécula estimula células dendríticas que expressam P2RX7 para gerar IL-18 que leva à produção de IFN- $\gamma$  por Natural Killer e células T CD4 + em tumores. Combinado com o inibidor do ponto de verificação imunológico, a molécula induz uma regressão completa do tumor em 80% dos camundongos, e também foram protegidos contra o reinício devido a uma resposta protetora. Consideraram, dessa forma, que o tratamento representa uma estratégia que pode ser ativa contra NSCLC. A sequência de eventos nas respostas das células T CD4+ envolve a ativação inicial em órgãos linfoides para gerar células efetoras e de memória, sua migração para sítios de infecção, e eliminação de patógenos infecciosos (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI; 2019). Iriguchi, et. al. (2021) relataram a premissa de fontes de células T "prontas para uso". As tecnologias para gera-las são as células-tronco pluripotentes (PSCs). Os autores mostraram a eficiência de diferenciação melhorada de células T de PSCs induzidas (iPSCs) derivadas de um clone de células T citotóxicas específicas para antígeno, como materiais de partida. O sistema forneceu uma plataforma para gerar um grande número de células T regeneradas para aplicação clínica. Vinagre; et al. (2020) relataram que a associação da infecção por *Helicobacter pylori* com diferentes doenças gastroduodenais pode estar aliada a fatores bacterianos, do hospedeiro e do ambiente. O estudo demonstrou que a interação entre o tipo de cepa infectante e resposta imunológica com perfil Th1, podem influenciar e perpetuar a inflamação gástrica contribuindo para o desenvolvimento de diferentes manifestações clínicas na infecção pelo *H. pylori*. Todas essas propriedades do tecido local podem contribuir para o estabelecimento e crescimento do tumor. Estima-se que mais de 20% dos cânceres sejam correlacionados com infecções crônicas. Por exemplo, uma infecção persistente por *Helicobacter pylori* é associada com câncer gástrico e com linfoma de tecido linfóide associado à mucosa (MALT). Infecções por vírus da hepatite B ou C elevam o risco de carcinoma hepatocelular (LODISH; et. al., 2014). Cul; et al., (2020) analisaram o papel do MAFG-AS1 no prognóstico do CCR. Observaram que sua regulação aumentada em vários tumores foi um evento comum. Dessa forma, esses dados podem ser um novo potencial biomarcador para prever o tempo de sobrevivência de pacientes de CCR. Cho; et. al. (2021) defenderam que o sistema imunológico é uma rede sofisticada de diferentes tipos de células realizando biocomputação complexa em níveis de uma única célula e de consórcio. Douguet; et. al., (2021) relataram que apenas uma subpopulação de pacientes com câncer de pulmão responde às imunoterapias, destacando a necessidade urgente de desenvolver estratégias terapêuticas para melhorar

esse resultado. Iriguchi, et. al. (2021) evidenciaram sucessos clínicos demonstrados pela imunoterapia com células T do receptor do antígeno quimérico contra uma ampla variedade de doenças. Conclusão: A atualidade oncológica científica mediante a revisão bibliográfica revelou nos resultados a existência de tratamentos com inibidores imunológicos que demonstram muita eficácia em neoplasias, a reprogramação de células T receptoras de antígeno quimérico também evidenciou boa aceitação na terapêutica cancerígena, e, foi produzido um modulador químico positivo para potencializar o tratamento, bem como o uso de tecnologia para gerar fontes de células T a partir de células-tronco. Foi relatado o uso da radioterapia, forma tradicional de tratamento, ainda muito usada. Como é um campo da saúde que existe muitas inovações estudos posteriores seriam imprescindíveis para agregar a esses achados novas considerações sobre essa temática. Como é um campo da saúde que existe muitas inovações estudos posteriores seriam imprescindíveis para agregar a esses achados novas considerações sobre essa temática.

#### Referências

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. Imunologia celular e molecular. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

BUNSE, Mario; et al. CXCR5 CAR-T cells simultaneously target B cell non-Hodgkin's lymphoma and tumor-supportive follicular T helper cells. Nat Commun; 12(1): 240, 2021 01 11. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33431832>>. Acesso em: 20/Fev/2021.

CAI, Guangyao; et al. Immunological alternation in COVID-19 patients with cancer and its implications on mortality. Oncoimmunology; 10(1): 1854424, 2021 01 04. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33489469>>. Acesso em: 20/Fev/2021.

CHO, Jang Hwan; et. al. Engineering advanced logic and distributed computing in human CAR immune cells. Nat Commun; 12(1): 792, 2021 02 04. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33542232>>. Acesso em: 20/Fev/ 2021.

CUL, Weichun; et.al. High-expression of LncRNA MAFG-AS1 is associated with the prognostic of patients with colorectal cancer.

Revista da Associação Médica Brasileira, Nov. 2020, Vol.66, Nº 11. Disponível em:

<<https://search.scielo.org/?q=&lang=pt&count=15&from=151&output=site&sort=&format=summary&fb=&page=11&q=cancer&lang=pt>>. Acesso em: 26/Fev/2021.

HUANG, Zhusheng; et al. Nanoscale coordination polymers induce immunogenic cell death by amplifying radiation therapy mediated oxidative stress. Nat Commun; 12(1): 145, 2021 01 08.

Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33420008>>. Acesso em: 20/Fev/2021.

IRIGUCHI, Shoichi; et al. A clinically applicable and scalable method to regenerate T-cells from iPSCs for off-the-shelf T-cell immunotherapy. Nat Commun; 12(1): 430, 2021 01 18. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33462228>>. Acesso em: 20/Fev/2021.

LODISH, Harvey; et. al. Biologia celular e molecular. 7 ed. Porto Alegre, RS: ArtMed, 2014.

LÜLLMANN; MOHR; HEIN. Farmacologia; 7ed. Porto Alegre: Artmed, 2016

ROGIERS, Aljosja; et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer treated with immune checkpoint inhibition. J Immunother Cancer; 9(1)2021 01. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33468556>>. Acesso em: 20/Fev/2021.

VALERO, Cristina; et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and mutational burden as biomarkers of tumor response to immune checkpoint inhibitors. Nat. Commun; 12(1): 729, 2021 02 01. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33526794>>. Acesso em: 20/Fev/2021.

VINAGRE, Ruth Maria Dias Ferreira; et al. Infecção por helicobacter pylori e perfil imunológico de pacientes com diferentes doenças gastroduodenais. Arq. Gastroenterol. , São Paulo, v. 55, n. 2, pág. 122-127, junho de 2018. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032018000200122&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032018000200122&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 26/Fev/2021.

YU, Jiali; et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination. Nat Med; 27(1): 152-164, 2021 01.

Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33398162>>. Acesso em: 20/Fev/2021.