

RESUMO EXPANDIDO - BIOMEDICINA

O USO DE NANOPARTÍCULAS VIRAIS PARA O DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA O CÂNCER

Nayra Laiz Mancuelho Da Silva (naymancuelho@gmail.com)

Caio César Almeida Tardioli (tardioli20@outlook.com)

Renata Matuo (renata.matuo@unigran.br)

Introdução

O câncer caracteriza-se como uma patologia que se origina a partir de mutações no DNA de células saudáveis do corpo, que desencadeiam a multiplicação desenfreada das células aberrantes. Essas mutações ocorrem devido a fatores ambientais como agentes químicos, físicos (radiação) e biológicos (virais) ou a mutações herdadas.

No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (2021) em 2019 houve 232.030 mortes devido ao câncer, sendo 121.686 em homens e 110.344 em mulheres. Devido à alta mortalidade do câncer, novas metodologias de prevenção e tratamento mostram-se necessárias para melhorar a expectativa e qualidade de vida da população. Estudos demonstraram em ensaios clínicos que vacinas podem ser

utilizadas contra o câncer, para o uso preventivo e terapêutico. Esta seria uma nova alternativa a fim de evitar a disseminação desta doença. Objetivos: Discorrer sobre o desenvolvimento de nanopartículas virais no uso de vacinas contra o câncer, compreender seu uso na prevenção e tratamento e discutir os

desafios. Metodologia: A metodologia empregada para esse estudo caracteriza-se como revisão qualitativa e descritiva, através de artigos acadêmicos dos períodos 2015 a 2020, utilizando como fonte de dados as plataformas eletrônicas sciELO, PubMed e google acadêmico. Foram utilizados artigos na língua portuguesa e inglesa. Resultados e discussão: Segundo Demaria e Bilusic (2019), as vacinas possuem duas classificações: para fins terapêuticos e para profilaxia. Vacinas com fins profiláticos são formas de prevenção primária e secundária do câncer, com o intuito de promover a redução da incidência, morbidade e mortalidade do câncer. Já as vacinas terapêuticas são dedicadas para tratar os tumores existentes. Vale ressaltar que vacinas que visam prevenir recidiva ou doença metastática são consideradas terapêuticas, apesar sua designação técnica

como prevenção terciária do câncer. As vacinas terapêuticas contra o câncer podem ter como alvo um espectro de antígenos expressos por células tumorais. As primeiras vacinas contra o câncer tinham como base células inteiras que agiam em conjunto com um adjuvante ou vírus para gerar uma maior resposta imune. Atualmente, as

vacinas têm como alvo antígenos tumorais específicos, que são expressos exclusivamente em células tumorais, ou antígenos associados a tumores, que são expressos em níveis baixos tanto em células tumorais quanto em células saudáveis. Alvos bem conhecidos incluem oncoproteínas mutadas como p53, ras e B-Raf que resultam de mutações pontuais e fusões (DEMARIA; BILUSIC, 2019). Neek, Kim e Wang (2019) relatam que o uso de nanopartículas em vacinas possui embasamento através do pressuposto de que quando se têm uma maior captação celular juntamente com uma alta interação de antígenos com as células do sistema imune, o que conseqüentemente pode gerar sucesso usando um sistema de entrega idealmente projetado. Os materiais de aplicação de vacinas que foram avaliados para imunoterapia contra o câncer incluem lipossomas, polímeros, nanopartículas e hidrogéis. Nanopartículas baseadas em proteínas, em especial as partículas semelhantes a vírus (VLPs) e nanopartículas de proteínas encapsuladas (CPs), apresentam simetrias e propriedades físicas semelhantes às dos vírus e podem aumentar potencialmente a interação dos componentes da vacina com as células

apresentadoras de antígenos (APCs). As VLPs têm atraído um interesse significativo como uma plataforma de vacina contra o câncer para induzir respostas imunes específicas do antígeno. As proteínas do capsídeo viral são

capazes de se organizar em estruturas particuladas semelhantes ao vírus natural, do qual são derivadas. As

VLPs não possuem capacidade de se replicarem e nem de causar infecções, e podem fornecer antígenos de forma eficiente para APCs, provocando respostas imunes humorais e celulares (TORNESELLO et al., 2020). As vacinas produzidas por vírus de plantas icosaédricas e bacteriófago Q β também podem ser utilizadas para este propósito. Um dos vírus icosaédricos de plantas mais estudados é o vírus do mosaico do feijão-caupi (CPMV). A ligação de antígenos cancerígenos ao CPMV tem sido eficaz na indução de respostas específicas do antígeno. A imunização subcutânea com

CPMV conjugado com epítomos de câncer de mama HER2 aumentou significativamente as respostas de anticorpos específicos de HER2 (NEEK; KIM; WANG, 2019; TORNESELLO et al., 2020). O bacteriófago Q β é um fago de RNA de E. coli tem se mostrado promissor na imunoterapia do câncer específica ao antígeno para vários

modelos de câncer. Antígenos de carboidratos associados a tumores foram conjugados a Q β e resultaram no aumento da sobrevivência de camundongos desafiados com células de tumor mamário (NEEK; KIM; WANG, 2019).

As vacinas têm um enorme potencial para imunoterapia contra o câncer, seja como monoterapia ou, mais frequentemente, em combinação com outras modalidades terapêuticas, como imunoterapia, quimioterapia e radioterapia (ZHU et al., 2017). No entanto, um dos principais obstáculos para o desenvolvimento eficaz de uma vacina contra o câncer é o direcionamento a antígenos tumorais que

podem ter baixa imunogenicidade no ambiente tumoral ou podem sofrer mutação para evitar a resposta imune. Ao contrário dos patógenos infecciosos, os tumores não expressam antígenos aberrantes bem definidos que podem ser facilmente direcionados, embora alguns novos antígenos possam surgir como resultado de mutações específicas do tumor. Os antígenos tumorais também podem ser um alvo variável. Especialmente se não for um driver oncogênico, um antígeno direcionado pode ser sujeito a uma seleção rápida durante o desenvolvimento do tumor, levando a variantes de perda de escape do antígeno que podem reduzir a eficácia da vacina direcionada ao antígeno (BOWEN et al., 2018). No contexto de infecção e câncer, a próxima geração de vacinas deve ser capaz de suprimir a imunorregulação específica para

antígenos, além de promover respostas efetoras. Considerando que tais desafios não foram adequadamente tratados com projetos de vacinas clássicas, as vacinas baseadas em nanotecnologia estão emergindo como opções preferenciais. Embora as nanovacinas ainda não tenham amadurecido ao ponto de aplicação

clínica, o conhecimento acumulado a partir da avaliação de projetos individuais de nanovacinas sugere estratégias de vacinação potenciais, dependendo da resposta imune desejada. (SINGHA et al.,2018). Quanto a isso, têm se observado alguns desafios para desenvolver tais vacinas. Bowen et al. (2018) defende que os adjuvantes combinados podem potencializar a resposta imune, pois o mesmo explica que os adjuvantes são componentes críticos de muitas vacinas e aumentam a magnitude, amplitude, qualidade e longevidade da resposta imune aos antígenos. Diante disso, a maioria das vacinas existentes com componentes adjuvantes contém apenas adjuvantes únicos; no entanto, muitas dessas formulações promissoras foram postas de lado devido a uma série de limitações, incluindo a indução de respostas imunes de baixa potência ou de natureza inadequada. Muitos adjuvantes moleculares usados para vacinas são derivados do

PAMP's "sinais de perigo" em patógenos, que induzem rapidamente a imunidade do hospedeiro por meio do reconhecimento de PRRs em APCs e potencializam a imunogenicidade de antígenos para imunoterapia contra o câncer. A entrega intracelular desses adjuvantes é essencial para se ligar aos PRRs intracelulares e, subsequentemente, ativar as vias de sinalização e para uma imunomodulação ideal. Ao mimetizar patógenos microbianos de várias maneiras, as nanovacinas geralmente entram mais em APCs suficientemente do que vacinas moleculares tornando as nanovacinas promissoras para administração de adjuvante intracelular eficiente (ZHU et al., 2017) Frente a isso, os pesquisadores estão avaliando novas tecnologias de

adjuvantes para futuras vacinas candidatas, com ênfase nas combinações de adjuvantes. Vacinações usando combinações de adjuvantes podem resultar em aumento complementar e até mesmo sinérgico de respostas imunes, estimulando e ativando uma variedade de células e mecanismos imunes, incluindo maturação de células dendríticas, expansão de células T e alívio da supressão imunológica associada a tumor (BOWEN et al., 2018). Conclusão: Com o avanço dos casos de câncer, o desenvolvimento de uma vacina para

profilaxia e tratamento do câncer torna-se promissor. As vacinas atacam com de forma específica as células tumorais, isso demonstra vantagem em relação aos tratamentos atualmente utilizados como a quimioterapia e radioterapia, por não causar reações adversas tão devastadoras quanto estes tratamentos. No entanto, nota-se desafios acerca do desenvolvimento das vacinas, visto que as células tumorais podem desenvolver resistência as estas,

semelhante a resistência bacteriana. Esse fato torna-se um obstáculo frente ao desenvolvimento eficaz das vacinas. Para tal, pode-se utilizar de novas tecnologias como combinações adjuvantes para potencializar a resposta imune. Diante disso faz-se necessário a continuação de estudos para desenvolver nanovacinas, para que possa melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos pelo câncer e prevenir essa doença devastadoras em pacientes sadios. Referências: BOWEN, William S.; SVRIVASTAVA, Abhishek K.; BATRA, Lalit;

BARSOUMIAN, Hampartsoum; SHIRWAN, Haval. Current challenges for cancer vaccine adjuvant development. *Expert Review Of Vaccines*, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 207-215, 8 fev. 2018. Informa UK Limited.

<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2018.1434000>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6093214/>. Acesso em: 19 maio 2021.

DEMARIA, Peter J.; BILUSIC, Marijo. Cancer

Vaccines. *Hematology/Oncology Clinics Of North America*, [S.L.], v. 33, n. 2, p. 199-214, abr. 2019. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2018.12.001>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889858818308207?via%3Dihub>. Acesso em: 19 maio 2021.

INCA. Estatísticas de câncer. 2021. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 19 maio 2021.

NEEK, Medea; KIM, Tae Il; WANG, Szu-Wen. Protein-based nanoparticles in cancer vaccine development. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and*

Medicine, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 164-174, jan. 2019. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2018.09.004>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6289732/>. Acesso em: 19 maio 2021.

SINGHA, Santiswarup et al. Nanoparticles for Immune Stimulation Against Infection, Cancer, and Autoimmunity. ACS nano vol. 12,11 (2018): 10621-

10635. doi:10.1021/acsnano.8b05950. Disponível em:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.8b05950>. Acesso em: 30 maio 2021.

TORNESELLO, Anna Lucia; TAGLIAMONTE, Maria; TORNESELLO, Maria

Lina; BUONAGURO, Franco M.; BUONAGURO, Luigi. Nanoparticles to

Improve the Efficacy of Peptide-Based Cancer Vaccines. Cancers, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 1049, 23 abr. 2020. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3390/cancers12041049>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7226445/>. Acesso em: 19 maio 2021.

ZHU, Guizhi et al. Efficient Nanovaccine Delivery in Cancer Immunotherapy.

ACS nano vol. 11,3 (2017): 2387-2392. doi:10.1021/acsnano.7b00978.

Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsnano.7b00978>. Acesso em: 30 maio 2021.