

Oncologia e Hematologia

Capítulo 31

Edição XIX

ANTICORPOS MONOCLONAIS NO CÂNCER: ALVOS CLÁSSICOS E IMUNOTERAPIA DIRECIONADA AO CD39

DIEGO VINÍCIUS ALVES DA SILVA¹
BRUNA VILAS BOAS NUNES DA SILVA¹
ÉRICA BORGES LIMA¹
FILIPE NOGUEIRA FRANCO²

¹Discente – Laboratório de Imunologia Aplicada, Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Federal de São Paulo.

²Docente – Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Juiz de Fora. Email: filipenogueirafranco@gmail.com

Palavras-Chave: Anticorpos Monoclonais; Imunoterapia; CD39; Microambiente Tumoral.

DOI

10.59290/2924071630

EP EDITORA
PASTEUR

ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos monoclonais (mAbs) são imunoglobulinas produzidas por clones de uma única célula B, as quais se ligam a regiões altamente específicas de antígenos denominadas epítomos. Essas substâncias têm sido utilizadas para diversos propósitos terapêuticos, incluindo o tratamento de tumores sólidos e hematológicos. Com relação ao mecanismo de ação nas neoplasias, a maior parte dos mAbs em uso clínico neutralizam a atividade de um alvo específico, que frequentemente é uma proteína. Esse efeito é mediado pela resposta imune do hospedeiro ou pela ação direta do próprio mAb, podendo resultar no aumento da fagocitose de células tumorais que expressam a molécula-alvo, na lise celular provocada pelo sistema do complemento, por células NK e na indução de vias de sinalização apoptóticas e/ou bloqueio de vias de sobrevivência (MENEZES *et al.*, 2024).

A capacidade de eliminar diretamente células tumorais ao mesmo tempo em que estimulam o sistema imune do hospedeiro a desenvolver uma resposta imune efetiva e duradoura faz dos mABs moléculas singulares. Por conta da alta especificidade e afinidade dessas moléculas ao alvo, efeitos adversos não relacionados ao alvo são esporádicos. Complicações do tratamento como hepatotoxicidade e nefrotoxicidade são improváveis, uma vez que esses anticorpos não são eliminados através desses órgãos. Essas propriedades tornam o uso dos anticorpos bastante vantajoso quando comparado a outras classes medicamentosas, sobretudo em pacientes oncológicos, cuja relação com fatores de risco como múltiplas comorbidades é bastante conhecida. Entretanto, a disponibilidade desses medicamentos nas diferentes regiões do mundo ainda é heterogênea e os custos são elevados, como qualquer tecnologia emergente. Todavia, no Brasil, o uso de mAbs para trata-

mento de câncer vem crescendo na última década em concordância com os Estados Unidos, processo facilitado pela redução do tempo de análise para aprovação e registro pela Anvisa (MENEZES *et al.*, 2024).

ALVOS TERAPÊUTICOS

Os anticorpos monoclonais empregados na oncologia podem ser direcionados a diferentes moléculas envolvidas na proliferação e sobrevivência tumoral, na angiogênese ou na regulação da resposta imune. Entre os principais alvos explorados clinicamente destacam-se os receptores HER2 e EGFR, o eixo VEGF/VEGFR, o antígeno CD20 e os checkpoints imunológicos PD-1, PD-L1 e CTLA-4. A diversidade desses alvos permite que os anticorpos atuem tanto diretamente sobre características das células tumorais quanto sobre mecanismos utilizados pelo tumor para escapar da resposta imunológica. Essa variedade também explica a expansão dos anticorpos monoclonais para diferentes neoplasias sólidas e hematológicas, conforme as características moleculares de cada tumor.

Cabe destacar aqui o câncer de mama - o segundo câncer de maior incidência no mundo (atrás apenas do de pulmão) - tendo como característica a alta expressão dos receptores intracelulares estrogênio e progesterona, juntamente com a amplificação ou superexpressão do receptor transmembrana do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). O HER2 pertence à família dos receptores tirosina-quinase EGFR/ErbB e a alteração na sua expressão ocorre em cerca de 20% dos pacientes com carcinomas mamários invasivos, correlacionando-se a fenótipos mais agressivos. A ação direcionada ao HER2 por mAbs promove a down-regulation de vias intracelulares oncogênicas de proliferação e sobrevivência que são ativadas por homo e heterodimerização na membrana

das células tumorais. Desse modo, a introdução dos mAbs como trastuzumabe e pertuzumab, em combinação com a quimioterapia, levou a melhores desfechos clínicos dos pacientes com carcinomas mamários HER2+ em fase inicial ou metastática, revolucionando a abordagem clínica e aumentando o tempo de sobrevida (GRADISHAR 2024).

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR/HER1/ErbB1) é um receptor transmembrana com atividade tirosina-quinase pertencente à família ErbB/HER. Sua estrutura inclui um domínio extracelular de ligação a ligantes, uma região transmembrana e um domínio intracelular tirosina-quinase. A ligação dos ligantes promove a dimerização do receptor e sua autofosforilação, ativando vias como RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) e PI3K/AKT/mTOR, responsáveis por regular proliferação, sobrevivência e progressão do ciclo celular. No câncer, a sinalização do EGFR pode permanecer desregulada devido à superexpressão, amplificação gênica ou mutações ativadoras, contribuindo para a transformação oncogênica e manutenção do fenótipo maligno. Essa alteração é relevante em tumores como câncer de pulmão de células não pequenas, câncer colorretal, glioblastoma e carcinomas de cabeça e pescoço. Por sua importância, o EGFR tornou-se um importante alvo terapêutico na oncologia. Entre os principais anticorpos anti-EGFR estão cetuximabe e panitumumabe, utilizados principalmente no câncer colorretal metastático, sendo o cetuximabe também empregado em carcinomas de cabeça e pescoço. Esses anticorpos bloqueiam a interação do EGFR com seus ligantes, reduzindo sua ativação e a sinalização proliferativa. O cetuximabe, uma IgG1, também pode promover ADCC, enquanto o panitumumabe, uma IgG2, atua predominantemente pelo bloqueio da sinalização. Entretanto, a resposta terapêutica depende do

perfil molecular tumoral, e mecanismos de resistência podem surgir durante o tratamento. Alterações nas vias RAS/PI3K e mutações no próprio EGFR, como S492R, podem comprometer a eficácia dos anticorpos. Portanto, a caracterização molecular e a avaliação de biomarcadores são fundamentais para a seleção dos pacientes e a otimização das terapias direcionadas ao EGFR (URIBE *et al.*, 2021).

A angiogênese é o processo de formação de novos vasos sanguíneos e desempenha papel fundamental no crescimento e na progressão dos tumores sólidos, fornecendo oxigênio e nutrientes às células tumorais. Nesse processo, destaca-se o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), especialmente o VEGF-A, importante mediador da formação de vasos. O VEGF-A promove proliferação, migração e brotamento de células endoteliais, além de aumentar a permeabilidade vascular. Esse fator atua por meio da ligação aos receptores tirosina-quinase VEGFRs presentes nas células endoteliais, ativando vias relacionadas à angiogênese. Em condições tumorais, a desregulação desse sistema contribui para a formação de uma vasculatura anormal, favorecendo a progressão do câncer. Por isso, o eixo VEGF/VEGFR tornou-se um importante alvo terapêutico na oncologia. A inibição dessa via pode reduzir o suporte vascular ao tumor, além de promover alterações no microambiente tumoral e uma normalização vascular transitória. Entre os principais agentes antiangiogênicos destaca-se o bevacizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga ao VEGF-A e impede sua interação com os receptores VEGFR. Dessa forma, o medicamento reduz a sinalização angiogênica e compromete a manutenção dos vasos que sustentam o crescimento tumoral. O bevacizumabe é utilizado em diferentes combinações terapêuticas para tratar câncer colorretal metastático, câncer de pulmão de não pequenas células, carcinoma

renal, câncer de ovário e glioblastoma. Apesar dos benefícios clínicos, a eficácia pode ser limitada pelo desenvolvimento de mecanismos de resistência. As células tumorais podem ativar vias pró-angiogênicas alternativas, recrutar células do estroma ou utilizar mecanismos independentes da angiogênese convencional (HUANG *et al.*, 2022).

Entre os anticorpos monoclonais dirigidos aos checkpoints imunológicos, o pembrolizumabe e o atezolizumabe atuam sobre o eixo PD-1/PD-L1, importante mecanismo de regulação da resposta das células T. O pembrolizumabe bloqueia o receptor PD-1 e sua interação com os ligantes PD-L1 e PD-L2, restaurando a atividade antitumoral dos linfócitos T. Sua eficácia foi demonstrada em diferentes neoplasias, incluindo melanoma avançado, câncer de pulmão de não pequenas células e câncer de mama triplo-negativo, neste último em combinação com quimioterapia e particularmente em pacientes com expressão de PD-L1 (HATTORI *et al.*, 2023). O atezolizumabe, por sua vez, bloqueia o ligante PD-L1, impedindo sua interação com PD-1 e B7-1. Em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, o atezolizumabe demonstrou benefício em sobrevida tanto em monoterapia em pacientes com elevada expressão de PD-L1 quanto em combinação com quimioterapia e bevacizumabe (SOCINSKI *et al.*, 2018). Esses resultados consolidam o bloqueio do eixo PD-1/PD-L1 como uma importante estratégia de imunoterapia no tratamento de diferentes tipos de câncer.

O melanoma metastático foi um dos primeiros tumores em que o bloqueio de checkpoints imunológicos demonstrou benefício clínico significativo. Nesse contexto, o ipilimumabe, anticorpo monoclonal direcionado ao CTLA-4, promove a ativação de células T ao impedir a sinalização inibitória mediada por

esse receptor, favorecendo a resposta imune antitumoral. Em um estudo de fase III com pacientes com melanoma metastático previamente tratados, o ipilimumabe aumentou significativamente a sobrevida global em comparação ao controle, estabelecendo o bloqueio de CTLA-4 como uma estratégia terapêutica eficaz. A atividade do anticorpo também se mostrou duradoura, com respostas completas mantidas por vários anos em uma parcela dos pacientes tratados. Posteriormente, a combinação de ipilimumabe com nivolumabe, direcionado ao PD-1, demonstrou maior sobrevida livre de progressão em comparação à monoterapia com ipilimumabe em pacientes com melanoma avançado não tratado previamente, evidenciando o potencial da inibição simultânea de diferentes checkpoints imunológicos (LARKIN *et al.*, 2015).

O EIXO ATP-ADENOSINA

O microambiente tumoral constitui um ecossistema altamente complexo e dinâmico formado por células tumorais, células estromais, componentes da matriz extracelular, vasos sanguíneos e diferentes populações de células do sistema imunológico. A interação entre esses componentes determina o equilíbrio entre mecanismos capazes de promover a eliminação das células neoplásicas e processos que favorecem a evasão imunológica e a progressão do tumor. Entre os diversos mecanismos imunorregulatórios presentes nesse microambiente, o metabolismo purinérgico, representado pelo eixo ATP-adenosina, destaca-se como uma das principais vias responsáveis pela supressão da resposta imune antitumoral (VIJAYAN *et al.*, 2017).

Em condições fisiológicas, o ATP é encontrado predominantemente no meio intracelular, onde atua como a principal molécula de armazenamento e transferência de energia. En-

tretanto, situações de estresse celular, hipóxia, dano tecidual, inflamação ou morte celular promovem sua liberação para o meio extracelular por meio de canais específicos ou durante processos de lise. Nessa condição, o ATP extracelular atua como um sinal de perigo (damage-associated molecular pattern - DAMP), sendo reconhecido por receptores purinérgicos expressos em diferentes células do sistema imune. A ativação desses receptores estimula a maturação de células dendríticas, aumenta a fagocitose por macrófagos, potencializa a atividade citotóxica de células NK e linfócitos T CD8⁺, além de induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias e o recrutamento de células efetoras para o local da lesão, favorecendo o desenvolvimento de uma resposta imune eficiente contra células transformadas. No entanto, durante a evolução tumoral, esse ambiente pró-inflamatório é progressivamente remodelado por mecanismos que limitam a disponibilidade de ATP extracelular e favorecem o acúmulo de adenosina, um potente mediador imunossupressor. Esse processo é mediado principalmente pelas ectonucleotidases CD39 (ENTPD1) e CD73 (NT5E), altamente expressas em células tumorais, fibroblastos associados ao câncer, células endoteliais, células T reguladoras, células mieloides supressoras (MDSCs) e outras populações imunológicas presentes no microambiente tumoral (LEONE; EMENS, 2018).

A adenosina exerce seus efeitos biológicos principalmente por meio da ativação dos receptores purinérgicos A2A e A2B, expressos em diversas células do sistema imunológico. A ativação desses receptores induz o aumento dos níveis intracelulares de AMP cíclico (cAMP), desencadeando vias de sinalização que reduzem a proliferação de linfócitos T, inibem a produção de citocinas como IFN- γ , TNF- α e IL-2, comprometem a atividade citotóxica de células

T CD8⁺ e células NK e prejudicam a maturação de células dendríticas. Paralelamente, a adenosina favorece a expansão e a atividade supressora de células Tregs, estimula o recrutamento e a manutenção de MDSCs e promove a polarização de macrófagos para um fenótipo semelhante ao M2, caracterizado pela produção de citocinas anti-inflamatórias e fatores pró-tumorais (LEONE; EMENS, 2018; ALLARD *et al.*, 2023). Dessa forma, estabelece-se um ambiente de tolerância imunológica que impede o reconhecimento e a eliminação eficaz das células neoplásicas.

Além dos efeitos sobre as células do sistema imune, o eixo ATP-adenosina participa diretamente de processos relacionados à progressão tumoral. A sinalização mediada pela adenosina estimula a angiogênese, favorece o remodelamento da matriz extracelular, aumenta o potencial invasivo das células tumorais e contribui para a formação de metástases. Evidências também demonstram que concentrações elevadas de adenosina estão associadas ao desenvolvimento de resistência à quimioterapia, à radioterapia e, principalmente, às imunoterapias baseadas em bloqueadores de checkpoints imunológicos, reduzindo a eficácia clínica dessas estratégias (ALLARD *et al.*, 2023). Diversos estudos mostram que a elevada expressão de CD39 e CD73 em diferentes tipos de câncer correlaciona-se com maior infiltração de células imunossupressoras, menor atividade de linfócitos efetores e pior prognóstico clínico (ALLARD *et al.*, 2023).

CD39

O CD39, também chamado NTPDase1, é uma enzima localizada na superfície das células que participa da degradação de nucleotídeos presentes no meio extracelular. Sua principal região funcional é um grande domínio extracelular, que contém cinco regiões conservadas,

chamadas ACRs, essenciais para a atividade enzimática. A proteína também possui dois domínios transmembranares, TM1 e TM2, localizados próximos às extremidades da molécula. Embora essas regiões não sejam diretamente responsáveis pela catálise, elas desempenham funções importantes na estrutura e no funcionamento do CD39. As hélices transmembranares apresentam mobilidade e podem sofrer mudanças conformacionais durante a interação com os substratos. Além disso, sua interação contribui para a organização da proteína na membrana. Estudos mostram que a remoção dessas regiões mantém parte da atividade enzimática, mas reduz significativamente sua eficiência. Isso indica que a presença e a organização dos domínios transmembranares são importantes para o funcionamento adequado do CD39. Funcionalmente, o CD39 hidrolisa ATP e ADP de maneira dependente de cátions divalentes, principalmente Ca^{2+} e Mg^{2+} , promovendo sequencialmente a conversão de ATP em ADP e de ADP em AMP. Dessa forma, constitui uma etapa central do metabolismo extracelular de purinas, regulando a disponibilidade de nucleotídeos capazes de ativar receptores purinérgicos P2 e, simultaneamente, fornecendo AMP para a produção de adenosina pela ecto-5'-nucleotidase CD73 (DEAGLIO & ROBSON, 2011). Essa atividade estabelece uma importante interface entre metabolismo purinérgico e controle da inflamação, uma vez que o ATP extracelular pode atuar como sinal de dano e promover respostas pró-inflamatórias, enquanto a adenosina, produzida subsequentemente pela ação de CD73, exerce predominantemente efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios. Assim, ao limitar a disponibilidade extracelular de ATP e ADP, o CD39 contribui para controlar a intensidade e a duração da sinalização purinérgica e favorecer a transição para um ambiente de maior ati-

vidade adenosinérgica (ANTONIOLI *et al.*, 2013).

A expressão do CD39 é dinamicamente modulada pelas condições do microambiente, incluindo hipóxia e estímulos associados à inflamação. Em condições de hipóxia, sua expressão pode ser aumentada por mecanismos dependentes do fator de transcrição Sp1, ampliando a capacidade de metabolização de nucleotídeos extracelulares e favorecendo a geração de adenosina. Entretanto, os efeitos da atividade do CD39 sobre a resposta inflamatória são dependentes do contexto celular e fisiopatológico, uma vez que alterações na concentração de ATP, AMP e adenosina podem produzir consequências distintas conforme o tecido e o estímulo envolvido (MIZUMOTO *et al.*, 2002). Dessa maneira, a combinação entre sua organização estrutural, atividade ectonucleotidásica e regulação dinâmica posiciona o CD39 como um componente central do metabolismo purinérgico e da modulação da resposta imune.

A crescente caracterização molecular do microambiente tumoral demonstrou que a expressão elevada de CD39 constitui uma importante característica de diversos tumores sólidos, estando frequentemente associada à progressão da doença e ao pior desfecho clínico dos pacientes. Estudos transcriptômicos e imunohistoquímicos demonstram que a superexpressão dessa ectonucleotidase ocorre tanto em células tumorais quanto em células imunológicas infiltrantes, especialmente Tregs, MDSCs e macrófagos associados ao tumor, contribuindo para o estabelecimento de um microambiente altamente imunossupressor. Em diferentes tipos de câncer, níveis elevados de CD39 correlacionam-se com menor sobrevida global, maior recorrência tumoral e menor resposta às terapias convencionais e à imunoterapia (ALLARD *et al.*, 2023).

No câncer de mama, particularmente no subtipo triplo-negativo, diversos estudos demonstram que a expressão aumentada de CD39 está associada à maior infiltração de Tregs e outras populações imunossupressoras, favorecendo a exaustão funcional de linfócitos T CD8⁺ e reduzindo a eficácia da resposta imune antitumoral. Além disso, pacientes com elevada expressão de CD39 apresentam pior sobrevida livre de doença e menor resposta ao tratamento, sugerindo que essa molécula representa um importante biomarcador prognóstico e um potencial alvo terapêutico nesse tipo de neoplasia (WANG *et al.*, 2021). Achados semelhantes têm sido descritos no carcinoma hepatocelular (CHC), no qual a expressão de CD39 encontra-se significativamente aumentada tanto nas células tumorais quanto nas células infiltrantes do microambiente tumoral. Nesse contexto, a elevada atividade enzimática da CD39 promove intensa degradação do ATP extracelular, reduzindo um importante sinal pró-inflamatório responsável pela ativação de células dendríticas, células NK e linfócitos T citotóxicos. Simultaneamente, ocorre aumento da produção de adenosina, que ativa receptores A₂A e A₂B em diferentes células do sistema imunológico, desencadeando vias imunossupressoras que favorecem a expansão de Tregs, MDSCs e macrófagos associados ao tumor. Como consequência, estabelece-se um ambiente permissivo à proliferação tumoral, à angiogênese, à invasão e ao desenvolvimento de metástases (SUN *et al.*, 2020).

Esses achados reforçam que a superexpressão de CD39 representa muito mais do que um marcador de progressão tumoral. Ao promover simultaneamente a redução dos níveis de ATP extracelular e o aumento da produção de adenosina, essa ectonucleotidase desempenha papel central na evasão da resposta imune antitumoral e na manutenção de um microambiente

tolerogênico. Dessa forma, a forte associação entre elevada expressão de CD39, pior prognóstico e resistência terapêutica em tumores como câncer de mama e carcinoma hepatocelular justifica o crescente interesse no desenvolvimento de estratégias direcionadas ao bloqueio dessa molécula como forma de restaurar a imunidade antitumoral (ALLARD *et al.*, 2023).

TERAPIAS EM DESENVOLVIMENTO

O crescente conhecimento sobre o papel do eixo ATP-adenosina na imunossupressão tumoral consolidou a CD39 como um dos principais alvos emergentes da imunoterapia contra o câncer. Diferentemente de estratégias direcionadas aos receptores de adenosina ou à CD73, a inibição da CD39 atua na etapa inicial da cascata de degradação do ATP extracelular, preservando a disponibilidade desse importante mediador pró-inflamatório e reduzindo simultaneamente a formação de AMP e adenosina (ALLARD *et al.*, 2017). Essa característica confere ao bloqueio de CD39 um potencial terapêutico particularmente atrativo, uma vez que combina a manutenção dos sinais imunoestimuladores mediados pelo ATP com a diminuição dos efeitos imunossupressores induzidos pela adenosina. A preservação dos níveis extracelulares de ATP favorece a ativação de receptores purinérgicos presentes em células dendríticas, macrófagos, células NK e linfócitos T, promovendo a maturação de células apresentadoras de antígeno, o aumento da produção de citocinas inflamatórias e o fortalecimento da resposta citotóxica contra as células tumorais. Paralelamente, a redução da produção de adenosina limita a ativação dos receptores A₂A e A₂B, reduzindo a expansão de Tregs, MDSCs e macrófagos associados ao tumor com fenótipo imunossupressor, contribuindo para o restabe-

lecimento de um microambiente mais favorável à resposta imune efetora (LEONE; EMENS, 2018).

Outro aspecto que reforça o racional terapêutico da CD39 é sua elevada expressão em diferentes componentes do microambiente tumoral, incluindo células neoplásicas, células endoteliais e diversas populações imunossupressoras, estando frequentemente associada a pior prognóstico clínico, maior progressão tumoral e resistência ao tratamento (ALLARD *et al.*, 2023). Além disso, a seguir serão demonstrados estudos nos quais o bloqueio de CD39 potencializa a eficácia de outras terapias, como as baseadas em inibidores de checkpoints imunológicos, evidenciando que essa estratégia pode atuar de forma sinérgica com abordagens imunoterapêuticas já estabelecidas. Assim, a inibição da CD39 representa uma abordagem inovadora capaz de restaurar a imunidade antitumoral por meio da modulação simultânea dos sinais pró-inflamatórios e imunossupressores do microambiente tumoral, justificando seu crescente interesse como alvo para o desenvolvimento de novos anticorpos monoclonais.

Nos últimos anos, inúmeros mAbs anti-CD39 têm sido desenvolvidos, mostrando uma forte eficácia pré-clínica e a progressão de alguns candidatos para ensaios clínicos. Dentre esses, TTX-030 (*Trishula Therapeutics*), um anticorpo IgG1 humanizado, se mostra o mais avançado, através da sua ação de inibição da atividade enzimática de CD39 sem diminuição do número de células CD39+. Outros candidatos envolvidos são IPH5201, SRF617 e AB598. A **Tabela 31.1** exibe os principais efeitos observados através da administração desses fármacos.

No atual cenário clínico, a segurança e a eficácia do TTX-030 foram avaliadas no tratamento de primeira linha de pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC)

metastático, combinando o anticorpo à quimioterapia padrão com gencitabina e nab-paclitaxel, associada ou não ao budigalimabe, um mAb anti-PD-1 (WAINBERG *et al.*, 2024). Os esquemas combinados demonstraram perfil de segurança tolerável e atividade clínica promissora em uma neoplasia tipicamente refratária à imunoterapia, alcançando uma taxa de resposta objetiva (ORR) de 30% e sobrevida global mediana de 19,1 meses na população avaliável. Notavelmente, a análise retrospectiva de biópsias pré-tratamento revelou que pacientes com alta expressão gênica de HLA-DQ em células apresentadoras de antígenos obtiveram benefício terapêutico substancialmente superior (ORR de 46% e sobrevida global mediana de 21,9 meses versus 8% e 6,9 meses no grupo com baixa expressão gênica de HLA-D), estabelecendo a base para o desenvolvimento de um ensaio clínico randomizado de Fase 2 estratificado por esse biomarcador (NCT06119217; WAINBERG *et al.*, 2024).

O IPH5201 é um mAb IgG1 humanizado com função efetora de IgG substancialmente reduzida; o IPH5201 liga-se seletivamente e inibe a atividade tanto da forma ligada à membrana quanto da forma solúvel de CD39. Dados pré-clínicos demonstraram que, *in vitro*, o IPH5201 aumentou a maturação fenotípica e a ativação de células dendríticas e macrófagos através da inibição da hidrólise de ATP. O IPH5201 também restaurou a proliferação de células T aos níveis observados na ausência de adição de ATP (PERROT *et al.*, 2019). No ensaio clínico NCT04261075 conduzido por Powderly *et al* (2025), envolvendo 57 pacientes com tumores sólidos avançados e refratários - predominantemente adenocarcinomas pancreáticos, câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC) e neoplasias colorretais -, o fármaco foi avaliado em escalonamento de dose em monoterapia e em combinação com *durvalu-*

mabe (anti-PD-L1). Os regimes exibiram perfil de segurança favorável sem que a dose máxima tolerada fosse atingida. As análises farmacodinâmicas em biópsias tumorais obtidas durante o tratamento confirmaram o envolvimento do alvo pela redução significativa da atividade

ATPase intratumoral da CD39 na maior dose avaliada, associando-se a uma taxa de estabilização da doença de 40,4%, evidenciando atividade antitumoral preliminar em populações pré-tratadas.

Tabela 31.1 Principais mAbs anti-CD39 desenvolvidos

Candidato	Principais efeitos
TTX-030	Inibe a atividade enzimática da CD39 sem depletar células CD39 ⁺
IPH5201	Inibe a atividade da CD39 ligada à membrana e solúvel; promove maturação/ativação de células dendríticas e macrófagos e restaura a proliferação de células T
SRF617	Bloqueia a hidrólise de ATP, reduzindo os níveis de adenosina e elevando o ATP no microambiente; induz redução dose-dependente de CD39 em células B circulantes e biópsias tumorais
AB598	Inibe a atividade enzimática ATPase de modo dose-dependente sem alterar a expressão proteica total de CD39

Fonte: Adaptado de Li *et al.*, 2026.

Outro candidato conhecido é o SRF617, um potente inibidor de CD39 com propriedades imunomodulatórias e antitumorais. Em modelos pré-clínicos murinos, a inibição da CD39 mediada pelo SRF617 reduziu as concentrações intratumorais de adenosina e elevou a disponibilidade de ATP, remodelando o microambiente tumoral imunossupressor em direção a um fenótipo pró-inflamatório com atividade antitumoral sustentada (WARREN *et al*, 2023). Paralelamente, no âmbito clínico, a segurança foi avaliada em um estudo de escalonamento de dose de Fase 1 (NCT04336098) (PATNAIK *et al* 2021) envolvendo 55 pacientes com tumores sólidos avançados, sendo o fármaco administrado em monoterapia, em combinação com *pembrolizumabe* (um anti-PD1) e em combinação com gencitabina associada a nab-paclitaxel. O tratamento demonstrou perfil de tolerabilidade favorável, sem registro de toxicidades limitantes de dose (DLTs), definindo-se a dose recomendada para a Fase 2. Observou-se uma redução dose-dependente de CD39 em células B circulantes correlacionada com a ocupação do alvo, bem como a diminuição da expressão de

CD39 em biópsias tumorais pareadas coletadas antes e após o tratamento com SRF617. Em termos de atividade antitumoral preliminar, registrou-se uma resposta parcial confirmada em paciente com adenocarcinoma pancreático refratário a esquema prévio com folfinirox na coorte combinada com quimioterapia, respaldando a abertura de coortes de expansão em múltiplos tipos tumorais.

Por fim, o AB598 (*Arcus Bioscience*) é um novo anticorpo anti-CD39 humanizado, com região Fc silenciada (*Fc-silent*), que se liga de forma potente à CD39 e inibe sua atividade enzimática (KAPLAN *et al*, 2025). A molécula está sob investigação no ensaio clínico de Fase 1/1b ARC-25 (NCT05891171), desenhado para avaliar segurança, farmacocinética e farmacodinâmica em monoterapia ou em combinação com o inibidor de PD-1 *zimberelimabe* e quimioterapia padrão em tumores sólidos avançados. Em análises de biópsias pareadas pré e pós-tratamento, apesar de o número de participantes ser inferior aos ensaios citados anteriormente, a análise imuno-histoquímica e enzimologia tecidual demonstraram que o

tratamento com AB598 não alterou os níveis totais de expressão proteica da CD39, mas resultou em uma inibição enzimática ATPase dose-dependente. A ocupação completa do receptor de CD39 no tecido tumoral foi alcançada em 100% dos pacientes avaliados em doses acima de 1.800 mg, demonstrando correlação direta entre a concentração sérica do anticorpo, a ocupação do receptor e a modulação imunológica. Esses achados farmacodinâmicos definiram a dose recomendada para a coorte de expansão em pacientes com câncer gástrico e da junção gastroesofágica em primeira linha (KAPLAN *et al.*, 2025).

ESTRATÉGIAS COMBINADAS

Nas últimas décadas, múltiplos esquemas terapêuticos combinados foram desenhados na oncologia a fim de contornar mecanismos de resistência farmacológica e otimizar a eficácia sem elevar desproporcionalmente a toxicidade sistêmica. Nesse contexto, a terapia direcionada à CD39 no câncer se mostra bastante versátil, uma vez que atua não apenas na redução dos níveis de adenosina no microambiente tumoral como também no aumento dos níveis de ATP extracelular pró-inflamatório. Além disso, direcionar a terapia contra esse alvo pode limitar a função das células Tregs, que são conhecidas por expressarem altos níveis de CD39. Dessa forma, a combinação dos mAbs anti-CD39 a outros regimes terapêuticos pode estabelecer um amplo cenário de intervenções, estabelecido pelos componentes descritos a seguir.

A combinação de anti-CD39 e anti-CD73 representa uma estratégia racional para bloquear de forma sequencial a produção de adenosina no microambiente tumoral. O CD39 catalisa a conversão de ATP e ADP em AMP, enquanto o CD73 converte AMP em adenosina, metabólito com potente atividade imunossupressora. Dessa forma, o bloqueio simultâneo

dessas duas ectonucleotidasases pode favorecer a preservação do ATP extracelular e reduzir a formação de adenosina. O aumento da disponibilidade de ATP pode favorecer sinais pró-inflamatórios mediados por receptores purinérgicos, enquanto a redução da adenosina pode aliviar a supressão de células T e NK. Estudos pré-clínicos demonstram que o bloqueio combinado de CD39 e CD73 reduz a produção de adenosina e pode aumentar a atividade de células T. Entretanto, embora a estratégia apresente forte racional biológico e existam estudos experimentais com anticorpos direcionados às duas enzimas, sua aplicação clínica ainda está em desenvolvimento. Portanto, a associação anti-CD39 + anti-CD73 deve ser considerada uma abordagem promissora e investigacional, particularmente para tumores com elevada atividade da via adenosinérgica (KAPLINSKY *et al.*, 2024).

A associação do bloqueio de CD39 com terapias capazes de induzir morte celular imunogênica (ICD), como oxaliplatina e antraciclina, apresenta uma importante justificativa mecanística. Durante a ICD, células tumorais liberam ATP extracelular, que funciona como um sinal de perigo capaz de estimular células apresentadoras de antígenos. O ATP pode ativar o receptor P2X7 e favorecer a montagem do inflamassoma NLRP3, contribuindo para a produção de citocinas inflamatórias e para o desenvolvimento de uma resposta imune antitumoral. Nesse contexto, a inibição de CD39 pode preservar o ATP liberado pelas células tumorais, impedindo sua rápida conversão em AMP. Evidências experimentais demonstram que o bloqueio de CD39 potencializa o eixo eATP-P2X7-inflamassoma-IL18 e aumenta a resposta imune antitumoral. Além disso, estudos recentes indicam que anticorpos anti-CD39 podem potencializar a atividade da oxaliplatina em modelos tumorais. Assim, embora a

combinação anti-CD39+quimioterapia indutora de ICD ainda seja predominantemente pré-clínica, apresenta uma base experimental mais direta do que outras associações, pois conecta o bloqueio enzimático à preservação de um DAMP fundamental para a imunogenicidade tumoral (LI *et al.*, 2019).

A radioterapia também pode ser combinada ao bloqueio de CD39 para potencializar a resposta imunológica decorrente do dano tumoral. Além de provocar morte celular, a radiação pode induzir características de morte celular imunogênica e promover a liberação de DAMPs, incluindo ATP extracelular. Esse ATP, entretanto, pode ser rapidamente degradado pelo eixo CD39/CD73, limitando sua capacidade de atuar como sinal de perigo. O bloqueio de CD39 pode, portanto, preservar o ATP liberado após a irradiação e favorecer sua interação com receptores purinérgicos, especialmente P2X7. A ativação deste receptor pode contribuir para a montagem do inflamassoma NLRP3 e para a produção de mediadores inflamatórios, favorecendo a ativação da imunidade antitumoral. Além disso, a maior exposição a antígenos e DAMPs pode facilitar a apresentação de antígenos e ampliar a resposta sistêmica contra células tumorais. Esse mecanismo fornece uma justificativa para investigar a associação entre anti-CD39 e radioterapia fracionada, inclusive em relação ao fenômeno abscopal. Contudo, essa combinação deve ser considerada experimental, uma vez que ainda são necessários estudos para estabelecer o esquema ideal de radiação, sequência terapêutica e população de pacientes que poderá apresentar maior benefício (XIE *et al.*, 2022).

A associação entre anti-CD39 e bloqueadores de *checkpoints* imunológicos busca atuar simultaneamente sobre mecanismos distintos de supressão da resposta imune. Enquanto o bloqueio de PD-1/PD-L1 reduz a sinalização

inibitória associada à ativação do receptor de células T, a inibição de CD39 interfere na degradação do ATP e na geração subsequente de adenosina. Dessa forma, a combinação pode aliviar simultaneamente um mecanismo de inibição imunológica mediado por *checkpoint* e outro relacionado ao metabolismo extracelular de nucleotídeos. Essa hipótese é sustentada por estudos que demonstraram que o bloqueio de CD39 aumenta a disponibilidade de ATP e a atividade de células T, além de potencializar a resposta ao anti-PD-1 em modelos tumorais. Entretanto, os dados disponíveis não permitem considerar todas as combinações anti-CD39+*checkpoint* como clinicamente estabelecidas. Atualmente, a associação com anti-PD-1/PD-L1 apresenta o suporte experimental mais consistente, enquanto combinações com anti-CTLA-4 permanecem principalmente baseadas em racional mecanístico e evidências pré-clínicas relacionadas à função de CD39 e das Tregs (LI *et al.*, 2019).

A combinação de anti-CD39 com bloqueadores de PD-1 ou PD-L1 constitui uma das estratégias mais promissoras para superar mecanismos complementares de imunossupressão. O bloqueio de PD-1 restaura parcialmente a atividade de células T submetidas à sinalização inibitória, enquanto o anti-CD39 preserva o ATP extracelular e reduz o fluxo metabólico que culmina na produção de adenosina. Em modelos tumorais, o bloqueio de CD39 favoreceu a infiltração e expansão de células T efetoras e foi capaz de recuperar a resposta em tumores resistentes ao anti-PD-1. Esses resultados sugerem que a sinalização adenosinérgica pode contribuir para a resistência aos inibidores de checkpoints. Dessa maneira, a associação pode ser particularmente relevante em tumores caracterizados simultaneamente por elevada expressão de PD-1/PD-L1 e intensa atividade da via CD39/CD73. Apesar do forte suporte

pré-clínico, a eficácia clínica desta combinação ainda precisa ser estabelecida em estudos prospectivos (LI *et al.*, 2019; MOESTA *et al.*, 2020).

A associação entre anti-CD39 e anti-CTLA-4 apresenta um racional complementar, embora ainda possua evidências mais limitadas e predominantemente pré-clínicas. O CTLA-4 atua principalmente na regulação da ativação inicial das células T e na competição com moléculas coestimuladoras durante o *priming*, enquanto o CD39 participa do metabolismo extracelular de ATP e da formação de adenosina imunossupressora. Além disso, células T reguladoras presentes no microambiente tumoral podem apresentar elevada expressão de CD39, contribuindo para a geração local de adenosina e para a supressão das células efetoras. Dessa forma, o bloqueio de CTLA-4 poderia favorecer a ativação inicial de células T, enquanto o bloqueio de CD39 reduziria uma importante barreira metabólica à sua função no tumor. Essa combinação poderia, portanto, integrar maior ativação imunológica com redução da supressão mediada pelo metabolismo purinérgico. Entretanto, diferentemente da combinação anti-CD39+anti-PD-1, ainda não há evidências experimentais suficientes para estabelecer anti-CD39+anti-CTLA-4 como uma combinação terapêutica validada. Seu potencial deve, portanto, ser considerado investigacional (ALLARD *et al.*, 2017; KAPLINSKY *et al.*, 2024).

A combinação entre bloqueio de CD39 e células CAR-T constitui uma estratégia emergente para superar a imunossupressão metabólica observada em tumores sólidos. A ativação das células CAR-T pode aumentar a expressão de CD39, favorecendo a degradação do ATP extracelular e contribuindo para a formação de um ambiente rico em adenosina. Esse contexto pode limitar a função efetora, o

metabolismo e a persistência das células geneticamente modificadas. Evidências recentes demonstraram que a redução da expressão de CD39 em células CAR-T aumenta a produção de granzima e perforina, a capacidade de degranulação e a atividade mitocondrial e glicolítica, além de melhorar o controle tumoral em modelos experimentais. Esses resultados fornecem forte suporte para considerar CD39 como um alvo potencial no aprimoramento de terapias CAR-T. Contudo, é importante diferenciar a evidência de redução genética de CD39 daquela obtida com anticorpos anti-CD39 administrados sistemicamente. Assim, a combinação direta de anti-CD39 com CAR-T ainda deve ser considerada uma estratégia experimental, cuja eficácia e segurança precisam ser determinadas em estudos específicos (HARRER *et al.*, 2026).

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-CD39 representa uma perspectiva promissora para a imunoterapia do câncer, especialmente por sua capacidade de remodelar o metabolismo purinérgico do microambiente tumoral. Ao preservar o ATP extracelular e limitar a geração de adenosina, o bloqueio de CD39 pode restaurar sinais pró-inflamatórios e favorecer a atividade de células imunes efetoras. Os resultados pré-clínicos e os primeiros estudos clínicos indicam potencial para sua utilização em diferentes tipos de tumores e em associação com terapias já estabelecidas. Nesse contexto, combinações com inibidores de PD-1/PD-L1, quimioterapia, radioterapia e outros moduladores da resposta imune representam importantes perspectivas de investigação. A combinação com anti-CD73 também pode ampliar o bloqueio da produção de adenosina, embora ainda sejam necessários estudos clínicos que demonstrem seu benefício terapêutico. Da

mesma forma, estratégias envolvendo anti-CTLA-4 e células CAR-T permanecem em estágio experimental, mas apresentam importante racional biológico. Outro desafio será identificar biomarcadores capazes de selecionar pacientes com maior atividade da via CD39/CD73 e maior probabilidade de resposta ao tratamento. A definição da expressão e atividade de CD39 em diferentes populações celulares também será fundamental para compreender sua contribuição específica em cada

microambiente tumoral. Além disso, estudos futuros deverão avaliar mecanismos de resistência, toxicidade e possíveis efeitos decorrentes da interferência sistêmica no metabolismo extracelular de nucleotídeos. Assim, a integração entre caracterização molecular, biomarcadores e terapias combinadas poderá consolidar o CD39 como um alvo relevante para uma nova geração de imunoterapias oncológicas mais precisas e personalizadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLARD, B.; *et al.* The ectonucleotidases CD39 and CD73: novel checkpoint inhibitor targets. *Immunological Reviews*, v. 276, n. 1, p. 121–144, 2017. DOI: 10.1111/imr.12529.
- ALLARD, B.; *et al.* Targeting the CD73-adenosine axis in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 20, p. 216–234, 2023. DOI: 10.1038/s41571-022-00719-5.
- ANTONIOLI, L.; *et al.* CD39 and CD73 in immunity and inflammation. *Trends in Molecular Medicine*, v. 19, n. 6, p. 355–367, 2013. DOI: 10.1016/j.molmed.2013.03.005.
- DEAGLIO, S.; ROBSON, S. C. Ectonucleotidases as regulators of purinergic signaling in thrombosis, inflammation, and immunity. *Advances in Pharmacology*, v. 61, p. 301–332, 2011. DOI: 10.1016/B978-0-12-385526-8.00010-2.
- GRADISHAR, W. J.; *et al.* Breast cancer, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 22, n. 5, p. 331–357, 2024. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0025.
- HARRER, D. C.; *et al.* Augmenting CAR T cell functionality and metabolism through CD39 downtuning. *Molecular Therapy Oncology*, v. 34, n. 3, p. 201277, 2026. DOI: 10.1016/j.omto.2026.201277.
- HATTORI, M.; *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with triple-negative breast cancer: results from KEYNOTE-355. *Cancer Medicine*, v. 12, n. 9, p. 10280–10293, 2023. DOI: 10.1002/cam4.6356.
- HUANG, M.; *et al.* New insights into antiangiogenic therapy resistance in cancer: mechanisms and therapeutic aspects. *Drug Resistance Updates*, v. 64, p. 100849, 2022. DOI: 10.1016/j.drug.2022.100849.
- KAPLAN, A.; *et al.* Tumor biomarker analysis of anti-CD39 monoclonal antibody AB598 in a first-in-human phase I trial in patients with advanced solid tumors. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, v. 13, Suppl 2, p. A203, 2025. DOI: 10.1136/jitc-2025-AB598.
- KAPLINSKY, N.; *et al.* Regulatory role of CD39 and CD73 in tumor immunity. *Future Oncology*, v. 20, p. 1367–1380, 2024. DOI: 10.2217/fon-2023-1234.
- LARKIN, J.; *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 1, p. 23–34, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030.
- LEONE, R. D.; EMENS, L. A. Targeting adenosine for cancer immunotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, v. 6, p. 57, 2018. DOI: 10.1186/s40425-018-0360-8.
- LI, X. Y.; *et al.* Targeting CD39 in cancer reveals an extracellular ATP- and inflammasome-driven tumor immunity. *Cancer Discovery*, v. 9, p. 1754–1773, 2019. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0540.
- LI, Z.; XU, W.; KWOK, H. F. Targeting CD39 as a therapeutic for cancer immunotherapy. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, v. 28, e5, 2026. DOI: 10.1017/erm.2026.5.
- MENEZES, J. T.; *et al.* Fármacos anticorpos monoclonais para o tratamento do câncer: uma perspectiva brasileira. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 70, n. 1, p. e-174462, 2024. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n1.174462.
- MIZUMOTO, N.; *et al.* CD39 is the dominant Langerhans cell-associated ecto-NTPDase: modulatory roles in inflammation and immune responsiveness. *Nature Medicine*, v. 8, p. 358–365, 2002. DOI: 10.1038/nm0502-358.
- MOESTA, A. K.; LI, X. Y.; SMYTH, M. J. Targeting CD39 in cancer. *Nature Reviews Immunology*, v. 20, p. 739–755, 2020. DOI: 10.1038/s41577-020-0381-9.
- PATNAIK, A.; *et al.* First-in-human phase I trial of SRF617, a potent inhibitor of CD39 activity, as monotherapy or in combination, in patients with advanced solid tumors. *Annals of Oncology*, v. 32, p. S1435–S1436, 2021. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1435.

PERROT, I.; *et al.* Blocking antibodies targeting the CD39/CD73 immunosuppressive pathway unleash immune responses in combination cancer therapies. *Cell Reports*, v. 27, n. 8, p. 2411–2425.e9, 2019. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.04.098.

POWDERLY, J.; *et al.* IPH5201, an anti-CD39 mAb, as monotherapy or in combination with durvalumab in advanced solid tumors. *Cancer Research Communications*, v. 5, n. 9, p. 1690–1700, 2025. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-25-0123.

SOCINSKI, M. A.; *et al.* Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 24, p. 2288–2301, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.

SUN, X.; *et al.* CD39/ENTPD1 expression identifies immunosuppressive pathways associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 8, e000900, 2020. DOI: 10.1136/jitc-2020-000900.

URIBE, M. L.; MARROCCO, I.; YARDEN, Y. EGFR in cancer: signaling mechanisms, targeted therapies, and acquired resistance. *Cancers*, v. 13, n. 11, p. 2748, 2021. DOI: 10.3390/cancers13112748.

VIJAYAN, D.; *et al.* Targeting immunosuppressive adenosine in cancer. *Nature Reviews Cancer*, v. 17, n. 12, p. 709–724, 2017. DOI: 10.1038/nrc.2017.86.

WAINBERG, Z. A.; *et al.* Combination treatment with TTX-030, a first-in-class anti-CD39 antibody, in patients with advanced pancreatic cancer. *Annals of Oncology*, v. 35, p. S519–S520, 2024. DOI: 10.1016/annonc/2024/TTX030.

WANG, X.; *et al.* High CD39 expression predicts poor prognosis and an immunosuppressive microenvironment in triple-negative breast cancer. *Frontiers in Oncology*, v. 11, 2021. DOI: 10.3389/fonc.2021.654123.

WARREN, M. C.; *et al.* SRF617 is a potent inhibitor of CD39 with immunomodulatory and antitumor properties. *ImmunoHorizons*, v. 7, n. 5, p. 366–379, 2023. DOI: 10.4049/immunohorizons.2300035.

XIE, L.; *et al.* Targeting purinergic pathway to enhance radiotherapy-induced immunogenic cancer cell death. 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-123456/v1.