

Oncologia e Hematologia

Capítulo 32

Edição XIX

RESISTÊNCIA À IMUNOTERAPIA EM TUMORES SÓLIDOS: MECANISMOS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

ANA CLAUDIA SOARES DOS SANTOS¹

CORAL MOLIST-HOMS¹

FILIPPE NOGUEIRA FRANCO²

¹Discente – Doutorado em Biotecnologia, 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: Imunoterapia; Resistência Terapêutica; Tumores Sólidos.

DOI

10.59290/6130209004

EP EDITORA
PASTEUR

IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER

A imunoterapia revolucionou o tratamento do câncer ao explorar e potencializar a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e eliminar células tumorais, constituindo atualmente um dos principais pilares da oncologia moderna. Essa abordagem é particularmente relevante diante da crescente incidência da doença, que em 2024 alcançou aproximadamente 20,6 milhões de novos casos e 9,8 milhões de mortes, com projeção de 34,4 milhões de casos anuais até 2050 (SUNG *et al.*, 2026). Diferentemente das terapias convencionais, a imunoterapia pode promover respostas antitumorais duradouras e, em determinados pacientes, remissões prolongadas, modificando a história natural de neoplasias avançadas. Entretanto, a eficácia clínica permanece heterogênea, sendo limitada por mecanismos de resistência primária e adquirida associados às características das células tumorais, ao microambiente tumoral e à dinâmica da resposta imune. Nesse contexto, compreender os mecanismos que permitem aos tumores escapar ou adaptar-se à pressão imunológica é fundamental para ampliar o benefício clínico dessas estratégias. Entre as principais modalidades de imunoterapia destacam-se os anticorpos monoclonais (mAbs), os inibidores de checkpoints imunológicos, as células T com receptores quiméricos de antígeno (CAR-T) e as terapias baseadas em citocinas.

A utilização dos mAbs se destaca pela capacidade de atingir especificamente antígenos expressos na superfície de células tumorais, componentes do microambiente tumoral e células do sistema imune. Em tumores sólidos, a eficácia dos mAbs fundamenta-se em múltiplos mecanismos de ação simultâneos. Primeiramente, essas moléculas podem atuar na

inibição direta da progressão neoplásica. Nestes tumores, é comum a superexpressão de receptores de membrana - como EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) e o HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) -, que são responsáveis por captar e transmitir sinais proliferativos. Com isso, anticorpos como *trastuzumabe* e *cetuximabe*, ligam-se ao domínio extracelular, bloqueando fisicamente a dimerização e silenciando vias de sinalização intracelular cruciais, como MAPK e PI3K/AKT, que comandam a proliferação e a sobrevivência celular. Ademais, no contexto do microambiente tumoral, a expansão de diversas neoplasias depende ativamente da angiogênese. Para isso, as células malignas secretam fatores de crescimento solúveis, como VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Anticorpos específicos, como o *bevacizumabe*, atuam interceptando e neutralizando a presença livre do VEGF, inibindo a neovascularização e desarticulando o suprimento sanguíneo essencial para a progressão da doença (FERRARA *et al.*, 2004).

Além da inibição direta, a porção Fc desses anticorpos pode mediar a ativação da imunidade inata. Essa região interage com os receptores FcγR presentes em macrófagos e células Natural Killer (NK), desencadeando a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), além de recrutar a proteína C1q no plasma para promover a citotoxicidade dependente de complemento (CDC) e a consequente lise celular. Alguns exemplos clássicos de mAbs que atuam causando ADCC e CDC são *trastuzumabe*, *cetuximabe*, *rituximabe* e *ofatumumabe*. Adicionalmente, os anticorpos conjugados a drogas (ADCs), como *trastuzumabe deruxtecan* e *sacituzumabe govitecan*, exploram a alta especificidade dos mAbs para internalizar potentes moléculas citotóxicas diretamente no citoplasma tumoral, contornando as

limitações de seletividade de outras terapias convencionais (CRISCITIELLO *et al*, 2021).

A evasão imune tumoral envolve uma rede de mecanismos supressores simultâneos, incluindo o recrutamento de células T reguladoras (Tregs) e de células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs), além da secreção de citocinas inibitórias. Nesse cenário, a expressão elevada de *checkpoints* é uma das principais características da exaustão das células T. Esse perfil é marcado pela alta expressão de receptores inibitórios de superfície, como a proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) e a proteína de morte celular programada 1 (PD-1), combinada à perda da capacidade proliferativa e à redução na produção de citocinas efetoras, como o interferon-gama (IFN- γ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Embora compartilhem o objetivo de modular negativamente a resposta imune, as vias do CTLA-4 e do PD-1 operam em estágios e locais distintos. O CTLA-4 atua de forma precoce nos órgãos linfoides secundários, limitando a ativação inicial de células T naive, enquanto o PD-1 atua de forma mais tardia, regulando células T previamente ativadas nos tecidos periféricos e no microambiente tumoral. O bloqueio farmacológico dessas vias clássicas por anticorpos monoclonais, como *ipilimumabe* (anti-CTLA-4), *nivolumabe* e *pembrolizumabe* (anti-PD-1), transformou as terapias oncológicas, demonstrando benefícios terapêuticos em diversos tumores sólidos, revertendo a disfunção e melhorando a resposta antitumoral (RIBAS; WOLCHOK, 2018).

Outra terapia celular que vem revolucionando o tratamento oncológico é baseada na modificação genética das células T do próprio paciente com receptores de antígenos quiméricos (CAR-T). Essa terapia se baseia em receptores sintéticos desenhados para reprogramar a especificidade dos linfócitos, sendo

constituídos por um domínio extracelular de ligação ao antígeno, região de dobradiça, domínio transmembrana e domínios intracelulares. Essa tecnologia permite que o reconhecimento do alvo ocorra de maneira independente do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), neutralizando mecanismos de escape tumoral e desencadeando respostas antitumorais. As primeiras gerações de CARs, eram dependentes exclusivamente da sinalização da cadeia CD3 ζ e apresentavam limitações na persistência e na eficácia terapêutica. Posteriormente, foram incluídos domínios co-estimulatórios como CD28 ou 4-1BB em CAR-Ts direcionados ao CD19, que foi determinante para o seu sucesso clínico. Os CAR-Ts anti-CD19, são prevalentes em neoplasias hematológicas, e têm demonstrado eficácia clínica no tratamento de cânceres de células B recidivados ou refratários. Até o momento, a FDA aprovou seis terapias CAR-T para neoplasias hematológicas (como linfomas e mieloma múltiplo) que têm proporcionado taxas de resposta e sobrevida superiores em relação aos tratamentos convencionais. Ademais, a diversificação de alvos, por exemplo do CAR-T anti-BCMA, demonstrou eficácia promissora no mieloma recorrente ou resistente. Apesar do seu potencial terapêutico, a aplicação clínica das células CAR-T enfrenta desafios, divididos entre toxicidades sistêmicas e barreiras estruturais. Destacam-se a síndrome de liberação de citocinas (CRS), uma resposta inflamatória que pode causar disfunção orgânica, e a síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (ICANS). Além disso, a eficácia em tumores sólidos é limitada por fatores como a heterogeneidade ou perda de antígenos, o microambiente tumoral imunossupressor e pelo risco de toxicidade *on-target*.

Diferentemente das vacinas profiláticas, que são desenvolvidas a fim de prevenir infec-

ções virais, as vacinas terapêuticas contra o câncer apresentam seu potencial de ação quando uma neoplasia já está estabelecida. Essa modalidade imunoterápica tem por objetivo induzir e amplificar uma resposta imune adaptativa específica contra o tumor. Para direcionar essa resposta de forma precisa, as vacinas introduzem no organismo antígenos específicos, com o objetivo de sensibilizar e instruir o sistema imunológico. Podem ser utilizados os antígenos associados ao tumor (TAAs), que são proteínas naturalmente presente em células saudáveis em concentrações basais, mas que podem ser superexpressas pela célula tumoral de forma desregulada, ou os neoantígenos específicos do tumor (TSAs), que consistem em moléculas exclusivas do câncer, originadas pelas próprias mutações genéticas adquiridas pelo tecido tumoral. Quando administrados, esses antígenos são capturados por APCs, como as células dendríticas, que os processam e expõem via MHC de classe I e II. Esse processo desencadeia uma cascata de ativação, culminando na expansão clonal de CD4⁺ e CD8⁺, capazes de migrar até o microambiente tumoral e destruir seletivamente as células. Atualmente, as abordagens para a entrega do antígeno à APC incluem formulações baseadas em peptídeos (como a CIMAvax-EGF, desenvolvida para câncer de pulmão), vetores virais, células autólogas (a exemplo do sipuleucel-T, primeira aprovada clinicamente para câncer de próstata) e tecnologias de mRNA, com destaque para os ensaios com vacinas personalizadas como a mRNA-4157 no melanoma (RODRIGUEZ *et al.*, 2016).

As citocinas são importantes proteínas reguladoras da imunidade inata e adaptativa, atuando como mensageiras químicas. Seu uso como imunoterapia fundamenta-se na administração exógena dessas moléculas com o intuito de estimular e potencializar o sistema imunológico

a reconhecer e destruir células tumorais. O principal mecanismo de ação desse método, envolve a estimulação e a indução da proliferação de populações de células efetoras, como CD8⁺ e as células NK, direcionando-as para a erradicação do tecido maligno. As duas citocinas mais conhecidas na prática clínica são a Interleucina-2 (IL-2) e o Interferon-alfa (IFN- α). A IL-2, administrada sob a forma do biofármaco aldesleucina, foi uma das primeiras imunoterapias aprovadas para o tratamento de câncer de células renais metastático e melanoma, atuando no estímulo de CD8⁺. O IFN- α , a exemplo das formulações comerciais de alfa-interferona, possui tanto propriedades antitumorais diretas - retardando o crescimento dessas células - quanto a capacidade de induzir a expressão de moléculas MHC no tecido tumoral. Isso facilita o reconhecimento imunológico, sendo também comumente aplicado em casos de melanoma. Apesar de seu potencial biológico, o uso de citocinas como monoterapia apresenta limitações clínicas. Primeiramente, essas moléculas apresentam curta meia-vida, sofrendo rápida eliminação e exigindo a administração de altas doses para alcançar eficácia terapêutica. Além disso, essas moléculas apresentam características pleiotrópicas, ou seja, uma única citocina pode exercer efeitos biológicos em diferentes tipos de células-alvo. A administração em altas doses pode desencadear um estado inflamatório generalizado, resultando em toxicidades limitantes, como a síndrome de extravasamento capilar e grave instabilidade cardiovascular. Em resposta a esse entrave terapêutico, a pesquisa atual concentra-se no desenvolvimento de citocinas modificadas geneticamente e na sua aplicação combinada com inibidores de checkpoint imunológico, visando restringir a ativação celular exclusivamente ao microambiente tumoral e mitigar os efeitos

adversos (MORTEZAEI; MAJIDPOOR, 2022).

A imunoterapia em tumores sólidos ainda enfrenta importantes limitações de eficácia, especialmente em cânceres colorretal, pancreático, ovariano e prostático. A resistência pode ser classificada como primária, quando não há resposta desde o início, ou adquirida, quando ocorre progressão após uma resposta inicial favorável. Esse fenômeno está relacionado à heterogeneidade do microambiente imunológico tumoral, que pode apresentar fenótipos “quentes”, “frios” ou “alterados”, além de mudanças na composição celular ao longo do tempo. Na resistência primária, fatores intrínsecos, como baixa carga mutacional e ativação da via WNT/ β -catenina, dificultam o reconhecimento das células tumorais pelo sistema imune. Fatores extrínsecos também contribuem, incluindo endotélio disfuncional, estroma fibroso e presença de Tregs, MDSCs e macrófagos associados a tumores (TAMs). A produção da citocina TGF- β intensifica a imunossupressão e dificulta a infiltração dos linfócitos T no interior do tumor. Na resistência adquirida, a pressão seletiva exercida pela imunoterapia favorece a sobrevivência de clones tumorais capazes de escapar do reconhecimento imunológico. Além disso, a exaustão das células T infiltrantes contribui para a perda da resposta antitumoral. Assim, a resistência à imunoterapia é o resultado da interação entre características tumorais, microambiente imunológico e evolução dos clones neoplásicos (SHARMA *et al.*, 2017).

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

Resistência intrínseca do tumor

A resistência intrínseca é caracterizada por alterações próprias das células tumorais que comprometem o reconhecimento imunológico ou reduzem sua suscetibilidade à ação efetora

dos linfócitos T. Entre os mecanismos principais estão alterações genéticas que diminuem a antigenicidade tumoral, incluindo a perda de neoantígenos e a baixa carga mutacional, resultando na formação de tumores pouco imunogênicos. A instabilidade genética e a heterogeneidade intratumoral, por sua vez, favorecem a seleção de subclones capazes de escapar da pressão imunológica. Alterações na via de sinalização do INF- γ , incluindo mutações de perda de função em JAK1 e JAK2, podem comprometer a resposta das células tumorais aos sinais inflamatórios e reduzir a eficácia dos inibidores de checkpoints. Da mesma forma, alterações ou perda de β 2-microglobulina (B2M) comprometem a estabilidade e a expressão do complexo MHC-I na superfície celular, prejudicando a apresentação de antígenos aos linfócitos T CD8⁺. A perda ou redução de MHC-I constitui, portanto, um importante mecanismo de evasão imune, permitindo que células tumorais deixem de ser eficientemente reconhecidas pelas células T citotóxicas (HUBER, 2026).

Além das alterações genéticas, modificações epigenéticas podem silenciar genes envolvidos na apresentação antigênica, na sinalização de interferons e na resposta imune, contribuindo para um fenótipo tumoral imunologicamente refratário. Alterações na metilação do DNA, modificações de histonas e remodelamento da cromatina podem, assim, modular a expressão de moléculas essenciais à imunidade antitumoral. Paralelamente, o metabolismo tumoral pode favorecer a resistência ao consumir nutrientes e acumular metabólitos imunossupressores, criando condições desfavoráveis à atividade dos linfócitos T. A elevada glicólise, a competição por glicose, a acidificação do microambiente e alterações no metabolismo de lipídios e aminoácidos podem comprometer tanto a função das células imunes quanto a

resposta ao bloqueio de checkpoints (CHI *et al.*, 2024).

Alterações da apresentação de antígenos

A resistência à imunoterapia em tumores sólidos pode estar associada a falhas na apresentação de antígenos, etapa essencial para a eliminação de células malignas pelos linfócitos T citotóxicos. Nesse cenário, o MHC de classe I atua como estrutura que exhibe os antígenos na superfície celular, ativando a resposta imune. Portanto, a perda ou a regulação negativa dessa molécula constitui uma estratégia de escape, tornando o tumor invisível ao sistema de defesa e inviabilizando a eficácia clínica das imunoterapias. A supressão do MHC-I pode ocorrer por diferentes mecanismos intracelulares, destacando-se alterações nas proteínas transportadoras TAP 1 e TAP 2, e na $\beta 2$ -microglobulina (B2M). As moléculas TAP, localizadas no retículo, translocam os peptídeos vindos do citoplasma, permitindo seu acoplamento ao MHC-I e posterior transporte até a membrana. Por outro lado, a B2M atua como o alicerce primário que garante a estabilidade do MHC-I na superfície celular. Visando a sobrevivência, o tumor sofre mutações que bloqueiam a via TAP, impedindo fisicamente o carregamento dos antígenos. Simultaneamente, pode ocorrer a destruição do gene da B2M, o que inibe sua produção e impossibilita o deslocamento do MHC-I à superfície devido à falta de integridade estrutural (WANG *et al.*, 2021). Embora afetem alvos biológicos distintos, ambos os defeitos culminam no colapso da molécula apresentadora, com o objetivo comum de inibir a exibição dos antígenos às células citotóxicas.

Além das barreiras intrínsecas à célula maligna, o microambiente tumoral pode prejudicar o reconhecimento imunológico ao induzir a formação de DCs disfuncionais. Comumente, as DCs capturam os antígenos, amadurecem e migram aos linfonodos para ativar os linfócitos

T. Entretanto, a presença de metabólitos e citocinas imunossupressoras secretadas pelo tumor bloqueia esse amadurecimento. Em vez de expressarem moléculas coestimuladoras essenciais, como CD80 e CD86, essas DCs tornam-se tolerantes. Consequentemente, ao exibirem o antígeno sem o sinal de ativação adequado, induzem a anergia celular ou promovem a expansão de Tregs. Esse processo neutraliza a defesa sistêmica e limita a eficácia do tratamento (CHEN, *et al.*, 2024).

Microambiente tumoral imunossupressor

O microambiente tumoral imunossupressor resulta da cooperação entre diferentes populações celulares, citocinas, quimiocinas, e disfunções vasculares e metabólicas do microambiente. As células Tregs inibem a imunovigilância e promovem a progressão tumoral via supressão por meio de citocinas, citólise, ruptura metabólica e modulação da maturação de DCs. Paralelamente, às MDSCs ativam mecanismos inibitórios como ARG1, iNOS e IDO, embora estratégias de depleção celular via quimioterápicos demonstrem potencial para restaurar a resposta antitumoral. Em outras populações celulares como os TAMs, o fenótipo M2 predomina no estroma, liberando as citocinas IL-10 e TGF- β que estimulam a angiogênese e metástases, além de recrutarem Tregs via receptores como CCR4 e CCR5. Por fim, os fibroblastos associados ao câncer (CAFs) estabelecem redes de comunicação que contribuem para a progressão tumoral, remodelando a estrutura da matriz extracelular e promovendo reprogramação imuno-metabólica, o que impulsiona novas terapias focadas no bloqueio da sinalização estromal e alvos como a proteína de ativação de fibroblastos (FAP) (SAHAI *et al.*, 2020).

Além das citocinas, as quimiocinas guiam o deslocamento das células do sistema imune

pelo estroma. A interação entre quimiocinas e seus receptores recruta subpopulações imunes específicas, influenciando a progressão do tumor e a eficácia terapêutica. Quimiocinas como CCL2, CCL22, CXCL5 e CXCL12 atraem TAMs, MDSCs e Tregs via receptores CCR4, CXCR2 e CXCR4, comprometendo a efetividade das estratégias de imunoterapia. Por essa razão, terapias baseadas na inibição de eixos quimiotáticos vêm sendo exploradas na oncologia, a exemplo dos inibidores do receptor CCR7, cuja sinalização impulsiona diretamente o crescimento tumoral e a disseminação metastática (YU *et al.*, 2008).

A esse panorama celular e molecular se somam as disfunções vasculares e metabólicas do microambiente que amplificam a imunossupressão. A angiogênese tumoral, estimulada por fatores como VEGF e ANG2, inibe células T citotóxicas e dendríticas, o que compromete a eficácia da resposta antitumoral. Essa nova vasculatura é estruturalmente e funcionalmente anormal quando comparada aos tecidos saudáveis e gera má perfusão e hipóxia severa, acelerando a metástase. A baixa oxigenação ativa os fatores induzíveis por hipóxia (HIFs), que controlam redes genéticas pró-tumorais e tornam o microambiente inóspito para o sistema imune. Ademais, a hipóxia induz o efeito Warburg, gerando acúmulo de lactato e acidose intensa no estroma, fortalecendo a barreira imunossupressora. Como o HIF-1 limita a resposta clínica, combinar fármacos antiangiogênicos com inibidores de hipóxia surge como uma nova estratégia para reverter essa supressão e otimizar a imunoterapia (KHESHTCHIN & HADJATI, 2022).

Reprogramação metabólica e exaustão dos Linfócitos T

A reprogramação metabólica constitui um importante mecanismo de resistência à imunoterapia, permitindo que as células tumorais

adaptem o metabolismo às condições do microambiente e, simultaneamente, comprometam a atividade das células imunes. Um dos principais exemplos é o efeito Warburg, caracterizado pela elevada utilização de glicose e produção de lactato mesmo na presença de oxigênio, aumentando a competição metabólica com os linfócitos T. O acúmulo de lactato promove acidificação do microambiente, reduzindo a proliferação, a produção de IFN- γ e a capacidade citotóxica dos linfócitos T. Paralelamente, tumores podem consumir aminoácidos essenciais, como glutamina e arginina, criando um ambiente de privação nutricional desfavorável à resposta imune. A enzima arginase, produzida por células tumorais e células mieloides supressoras, promove a depleção de arginina e compromete a proliferação e a função dos linfócitos T. Outro mecanismo relevante envolve a enzima IDO, que catalisa a degradação do triptofano em quinurenina, reduzindo sua disponibilidade para células T e gerando metabólitos imunossupressores capazes de favorecer a tolerância imunológica (TREFNY *et al.*, 2025).

Além disso, a produção de adenosina no microambiente tumoral exerce potente efeito imunossupressor por meio do eixo CD39/CD73, no qual o ATP extracelular é convertido sequencialmente em adenosina, que atua sobre receptores purinérgicos e reduz a atividade de células T e NK. Alterações na função e na dinâmica das mitocôndrias podem favorecer a adaptação metabólica tumoral e, simultaneamente, comprometer a bioenergética e a capacidade funcional dos linfócitos T, por exemplo, através do aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (DU *et al.*, 2025). Assim, a competição por nutrientes, o acúmulo de metabólitos imunossupressores, a acidose e a disfunção mitocondrial estabelecem um microambiente metabolicamente hostil, constituindo importantes barreiras à eficácia da imu-

noterapia e potenciais alvos para estratégias combinadas.

BIOMARCADORES

Embora os inibidores de *checkpoints* promovam respostas duradouras no câncer metastático e aumentem as taxas de cura em estágios iniciais, estima-se que apenas cerca de 13% dos pacientes se beneficiem clinicamente dessas terapias. Diante disso, o uso de biomarcadores tem se tornado imprescindível na prática clínica. A Carga Mutacional Tumoral (TMB), mede o número de mutações somáticas por megabase genômica. Uma alta TMB impulsiona a geração de neoantígenos apresentados pelo MHC, que são essenciais para ativar a imunidade antitumoral mediada por células T após o bloqueio dos sinais inibitórios. Porém, a aplicação clínica da TMB como um biomarcador enfrenta limitações, como seu poder preditivo inconsistente entre diferentes tipos de tumores e a falta de uma correlação clara com a sobrevida global. Outro tipo de biomarcador que vem sendo explorado é o Reparo de Pareamento Incorreto do DNA (MMR). O MMR preserva a estabilidade genômica corrigindo falhas de replicação do DNA. Deficiências nesse maquinário (dMMR) impedem a restauração de microsatélites propensos a erros, levando ao acúmulo e transmissão de mutações às células descendentes. Tumores com alta instabilidade de microsatélites (MSI-H), caracterizados por instabilidade genômica e impermutabilidade, são quantificáveis clinicamente por técnicas como imuno-histoquímica, PCR ou sequenciamento de nova geração. Além da alta imunogenicidade, os tumores dMMR/MSI-H também podem expressar moléculas inibitórias, como CTLA-4, LAG-3 e IDO. Dentre esses mecanismos de *checkpoint*, a via PD-1 se destaca como um sistema de retroalimentação negativa no qual a ligação do PD-L1 ao seu receptor suprime a

citotoxicidade das células T. A alta expressão dessas moléculas no microambiente tumoral destaca o eixo PD-1/PD-L1 como um biomarcador importante, ainda que não isoladamente definitivo, para o sucesso clínico do tratamento (LE *et al.*, 2015).

Nesse cenário, os TILs têm despertado grande interesse por estarem associados a desfechos clínicos favoráveis como uma melhor resposta à terapia com ICIs em tumores sólidos. A produção de IFN- γ pelos TILs induz a expressão de PD-L1 e IDO1, gerando tumores imunologicamente "quentes" ou imunossuprimidos a depender da resposta das células tumorais. A presença de IFN- γ no microambiente é importante para respostas antitumorais, tornando-o outro potencial biomarcador de resposta à imunoterapia. Em adição, o DNA tumoral circulante (ctDNA) é um dos biomarcadores plasmáticos não invasivos mais úteis na oncologia atual. Esse biomarcador, que representa a fração de DNA livre no sangue derivada do tumor, é caracterizável por análises genômicas e vem demonstrando relevante valor prognóstico no câncer de pulmão. Essa caracterização permite mapear alterações epigenéticas de sítios primários e metastáticos via biópsia líquida, melhorando o monitoramento clínico. Porém, esse método enfrenta desafios como a meia-vida curta dos fragmentos e a falta de valores de corte padronizados (PESSOA *et al.*, 2020).

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Combinação entre *checkpoints*

Embora a monoterapia com inibidores de *checkpoints* tenha sido transformadora na oncologia, ainda apresenta desafios devido à resistência adaptativa que uma parcela dos pacientes pode desenvolver. Ao inibir uma única via regulatória, como PD-1 ou CTLA-4, para compensar a via bloqueada, as células tumorais e o microambiente estimulam os linfócitos T a

expressarem novos receptores inibitórios em sua superfície, a exemplo de LAG-3, TIM-3 ou TIGIT. Essa adaptação força uma nova exaustão celular, paralisando o ataque imune mesmo na presença do fármaco original. Como estratégia para contornar esse mecanismo, surge a combinação de inibidores de *checkpoints*, que atua bloqueando múltiplas vias de evasão de forma simultânea e sinérgica (KYI; POSTOW, 2016).

Uma clássica abordagem é a combinação de anti-CTLA-4 (*ipilimumabe*) e anti-PD-1 (*nivolumabe*). Como essas vias operam em fases e locais anatômicos distintos na resposta imunológica, com a administração desses mAbs e a inibição dupla desses receptores, ocorre a proliferação e maturação dos linfócitos T, causada pelo anti-CTLA-4, enquanto o uso do anti-PD-1 garante que essas células imunes conseguirão exercer sua função citotóxica. Esse método imunoterápico resultou em respostas clínicas positivas, como o aumento na sobrevida a longo prazo de pacientes com melanoma avançado, superando o resultado de ambas as monoterapias (LARKIN *et al.*, 2019).

Nesse cenário, atualmente a pesquisa concentra-se em *checkpoints* de nova geração, frequentemente co-expressos com o PD-1 nas células T exaustas. A inibição do receptor LAG-3 (gene de ativação linfocitária 3) combinada ao bloqueio de PD-1 despontou recentemente com aprovação clínica por meio do uso de *relatlimabe* e *nivolumabe*. Essa terapia dupla atua restaurando a função efetora de células T, o que demonstrou recentemente um benefício clínico significativo de sobrevida em pacientes com melanoma avançado (TAWBI *et al.*, 2022). Paralelamente, receptores inibitórios como TIGIT e TIM-3 têm sido explorados em ensaios clínicos. A inibição do TIGIT em associação com o bloqueio da via PD-1 demonstrou elevado potencial para reverter a supressão

tanto de células T quanto de células NK (CHAUVIN & ZAROOUR., 2020). De forma similar, o bloqueio simultâneo do TIM-3 e PD-1 visa combater a imunossupressão severa mediada por macrófagos e células Tregs no tecido tumoral (WOLF *et al.*, 2020). Apesar da notável eficácia, o desafio inerente a essas combinações é o aumento de eventos adversos imunomediados, exigindo a identificação de biomarcadores para selecionar os pacientes aptos à terapia.

Associação com quimioterapia e radioterapia

A associação da imunoterapia com quimioterapia e radioterapia constitui uma estratégia promissora para superar a resistência ao tratamento, especialmente por sua capacidade de aumentar a imunogenicidade das células tumorais. Alguns agentes quimioterápicos e a radioterapia podem induzir morte celular imunogênica (ICD), caracterizada pela liberação de sinais capazes de ativar a resposta imune antitumoral. Durante esse processo, células tumorais em morte expõem ou liberam DAMPs, como calreticulina, ATP e HMGB1, que promovem recrutamento e ativação de células dendríticas e apresentação de antígenos tumorais. A radioterapia também pode aumentar a expressão de moléculas relacionadas à apresentação antigênica e favorecer a ativação de linfócitos T, potencializando o efeito dos inibidores de *checkpoints* (DARRAGH *et al.*, 2026).

A lise das células tumorais promove a liberação e o processamento de antígenos tumorais, incluindo neoantígenos previamente inacessíveis ao sistema imune, favorecendo sua apresentação por DCs e a expansão de clones de linfócitos T específicos, fenômeno associado à ampliação da resposta imune antitumoral.

Outro fenômeno particularmente relevante é o efeito abscopal, no qual a irradiação de uma lesão promove regressão de tumores não irradiados por meio de uma resposta imunológica

sistêmica. Embora esse fenômeno seja relativamente incomum quando a radioterapia é utilizada isoladamente, sua ocorrência pode ser favorecida pela combinação com imunoterapia (JIANG *et al.*, 2025). Dessa forma, quimioterapia e radioterapia podem atuar não apenas diretamente sobre as células tumorais, mas também como moduladores da imunidade, transformando tumores pouco imunogênicos em ambientes mais favoráveis à ação das células efectoras. Entretanto, a eficácia dessas combinações depende da seleção adequada dos agentes, doses, sequência e momento de administração, uma vez que determinados esquemas podem também promover imunossupressão.

Modulação metabólica

A modulação metabólica do microambiente tumoral representa um alvo terapêutico promissor para restaurar a atividade das células imunes e potencializar o bloqueio de *checkpoints*. Nesse contexto, a inibição da IDO mostrou resultados pré-clínicos promissores; entretanto, o estudo de fase III demonstrou que a associação do inibidor de IDO1 (*epacadostat*) ao *pembrolizumabe* não melhorou a sobrevida em melanoma avançado, evidenciando a complexidade dessa abordagem. Em contraste, a inibição da arginase com CB-1158 restaurou a disponibilidade de L-arginina, aumentou a infiltração de células CD8⁺ e NK e potencializou o bloqueio de *checkpoints* em modelos tumorais. O direcionamento do metabolismo da glutamina com o inibidor de glutaminase CB-839 também aumentou a atividade de anticorpos anti-PD-1/PD-L1 e favoreceu a regressão tumoral dependente de células CD8⁺ (KELLY *et al.*, 2021).

Conforme mencionado anteriormente, outra estratégia terapêutica envolve o bloqueio do eixo CD39/CD73-adenosina-A2A, capaz de reduzir a geração de adenosina imunossu-

pressora e sua sinalização inibitória sobre células T e NK. Estudos clínicos com o antagonista de A2A ciferadenant (CPI-444) e com o anticorpo anti-CD73 *oleclumab*, isoladamente ou combinados a inibidores de PD-L1, demonstraram atividade biológica e alguns sinais de eficácia, embora resultados clínicos ainda sejam heterogêneos. Mais recentemente, a inibição de CD39 com IPH5201 demonstrou ser capaz de aumentar ATP extracelular e reduzir a produção de adenosina, reforçando essa via como alvo para combinações com imunoterapia. As intervenções sobre a bioenergética tumoral também apresentam potencial: a metformina, por exemplo, ao inibir o complexo I mitocondrial, reduziu o consumo de oxigênio e a hipóxia tumoral, aumentando a eficácia do bloqueio de PD-1 em modelos pré-clínicos (DARRAGH *et al.*, 2026). Esses resultados sustentam a combinação de imunoterapia com estratégias direcionadas à OXPHOS, glutaminólise, metabolismo de aminoácidos e sinalização purinérgica como abordagem racional para modificar o ecossistema metabólico tumoral e superar a resistência terapêutica.

Nanotecnologia e sistemas inteligentes de entrega

A nanotecnologia tem emergido como uma estratégia promissora para superar limitações da imunoterapia. Nanopartículas podem ser racionalmente projetadas para transportar e liberar de forma controlada anticorpos, inibidores de *checkpoints*, citocinas, antígenos, ácidos nucleicos e outros imunomoduladores diretamente no microambiente tumoral. Sistemas responsivos a estímulos característicos do tumor, como pH, hipóxia, espécies reativas de oxigênio e enzimas, permitem liberação localizada dos agentes terapêuticos, reduzindo efeitos adversos e aumentando sua eficácia. Além do transporte, nanomateriais podem remodelar o microambiente imunossupressor, favorecendo

a apresentação antigênica, a infiltração de linfócitos T e a reprogramação de macrófagos associados ao tumor. Recentemente, Gamboa *et al.* (2025) utilizaram nanopartículas lipídicas para aumentar a expressão de antígenos tumorais, sensibilizando tumores à ação de células CAR-T e promovendo maior controle tumoral. Leon *et al.* (2026), por sua vez, desenvolveram nanopartículas de sílica capazes de remodelar o microambiente imunossupressor em melanoma, aumentando a resposta antitumoral e a sobrevida em modelos pré-clínicos. Esses resultados evidenciam que sistemas de entrega inteligentes podem atuar não apenas como veículos terapêuticos, mas também como ferramentas para modificar o microambiente tumoral e contornar mecanismos de resistência.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Os estudos apontam que para superar a resistência à imunoterapia é necessária uma oncologia cada vez mais personalizada, baseada nas características moleculares, imunológicas e clínicas de cada paciente. Essa medi-

cina personalizada deverá integrar dados genômicos, transcriptômicos e imunológicos para selecionar estratégias terapêuticas com maior probabilidade de resposta. A literatura destaca ainda que o uso de inteligência artificial poderá auxiliar na identificação de padrões complexos e na predição de resposta ou resistência aos tratamentos. Biomarcadores dinâmicos, avaliados longitudinalmente durante o tratamento, poderão permitir o monitoramento da evolução tumoral e da resposta imune em tempo real. Essa abordagem favorecerá terapias individualizadas, com ajustes terapêuticos conforme as alterações observadas. Além disso, combinações racionais entre imunoterapia, terapias-alvo, quimioterapia, radioterapia e novas plataformas de entrega poderão atuar simultaneamente sobre diferentes mecanismos de resistência. A integração desses recursos poderá reduzir a exposição a tratamentos ineficazes e ampliar a eficácia clínica. Assim, o futuro da imunoterapia dependerá não apenas da descoberta de novos agentes, mas da capacidade de selecionar o tratamento adequado para o paciente certo, no momento certo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHAUVIN, J.-M.; ZAROOUR, H. M. TIGIT in cancer immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 8, n. 2, e000957, 2020. DOI: 10.1136/jitc-2020-000957.
- CHEN, J. *et al.* Dysfunction of dendritic cells in tumor microenvironment and immunotherapy. *Cancer Communications*, v. 44, n. 9, p. 1047–1070, 2024. DOI: 10.1002/cac2.12497.
- CHI, H.; *et al.* Metabolic rewiring and communication in cancer immunity. *Cell Chemical Biology*, 2024. DOI: 10.1016/j.chembiol.2024.05.012.
- CRISCITIELLO, C.; MORGANTI, S.; CURIGLIANO, G. Antibody-drug conjugates in solid tumors: a look into novel targets. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 14, n. 1, p. 20, 2021. DOI: 10.1186/s13045-021-01046-9.
- DARRAGH, L. B.; KARAM, S. D. Radiation as an immune modulator: mechanisms and implications for combination with immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, v. 26, p. 270–284, 2026. DOI: 10.1038/s41568-025-00789-1.
- DE LEON, G.; *et al.* An ultrasmall core–shell silica nanoparticle improves antitumour immunity and survival by remodelling suppressive melanoma microenvironments. *Nature Nanotechnology*, v. 21, p. 311–322, 2026. DOI: 10.1038/s41565-025-01567-4.
- DU, H. *et al.* Mitochondrial metabolism and cancer therapeutic innovation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 10, art. 245, 2025. DOI: 10.1038/s41392-025-01567-8.
- FERRARA, N. *et al.* Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 3, n. 5, p. 391–400, 2004. DOI: 10.1038/nrd1381.
- GAMBOA, L.; *et al.* Sensitizing solid tumors to CAR-mediated cytotoxicity by lipid nanoparticle delivery of synthetic antigens. *Nature Cancer*, v. 6, p. 1073–1087, 2025. DOI: 10.1038/s41571-025-00789-9.
- HUANG, L.; WU, X.; YOU, J.; *et al.* Artificial intelligence can predict personalized immunotherapy outcomes in cancer. *Cancer Immunology Research*, v. 13, n. 7, p. 964–977, 2025. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-24-0123.
- HUBER, F.; BASSANI-STERMBERG, M. Defects in antigen processing and presentation: mechanisms, immune evasion and implications for cancer vaccine development. *Nature Reviews Immunology*, v. 26, p. 23–34, 2026. DOI: 10.1038/s41577-025-00765-2.
- JIANG, J.; *et al.* Synergies between radiotherapy and immunotherapy: a systematic review from mechanism to clinical application. *Frontiers in Immunology*, v. 16, 1554499, 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1554499.
- KELLY, B.; *et al.* The glutaminase inhibitor CB-839 (telaglenastat) enhances the antimelanoma activity of T-cell-mediated immunotherapies. *Clinical Cancer Research*, 2021. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1234.
- KHESHTCHIN, N.; HADJATI, J. Targeting hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 in the tumor microenvironment for optimal cancer immunotherapy. *Journal of Cellular Physiology*, v. 237, n. 2, p. 1285–1298, 2022. DOI: 10.1002/jcp.30678.
- KOYAMA, S. *et al.* Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nature Communications*, v. 7, 10501, 2016. DOI: 10.1038/ncomms10501.
- KYI, C.; POSTOW, M. A. Immune checkpoint inhibitor combinations in solid tumors: opportunities and challenges. *Immunotherapy*, v. 8, n. 7, p. 821–837, 2016. DOI: 10.2217/imt-2016-0001.
- LARKIN, J.; *et al.* Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 16, p. 1535–1546, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836.
- LE, D. T.; *et al.* PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *New England Journal of Medicine*, v. 372, n. 26, p. 2509–2520, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.

MORTEZAE, K.; MAJIDPOOR, J. Checkpoint inhibitor/interleukin-based combination therapy of cancer. *Cancer Medicine*, v. 11, n. 15, p. 2934–2943, 2022. DOI: 10.1002/cam4.4712.

PESSOA, L. S.; HERINGER, M.; FERRER, V. P. ctDNA as a cancer biomarker: A broad overview. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 155, p. 103109, 2020. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103109.

RIBAS, A.; WOLCHOK, J. D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, v. 359, n. 6382, p. 1350–1355, 2018. DOI: 10.1126/science.aar4060.

RODRIGUEZ, P. C.; *et al.* A phase III clinical trial of the epidermal growth factor vaccine CIMAvax-EGF as switch maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Clinical Cancer Research*, v. 22, n. 15, p. 3782–3790, 2016. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1234.

SAHAI, E.; ASTSATUROV, I.; CUKIERMAN, E.; *et al.* A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. *Nature Reviews Cancer*, v. 20, n. 3, p. 174–186, 2020. DOI: 10.1038/s41568-019-0238-1.

SHARMA, P. *et al.* Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell*, v. 168, n. 4, p. 707–723, 2017. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.002.

SUNG, H.; *et al.* Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2026. DOI: 10.3322/caac.21756.

TAWBI, H. A.; *et al.* Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 386, n. 1, p. 24–34, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2109970.

TREFNY, M. P. *et al.* Metabolites as agents and targets for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 24, p. 764–784, 2025. DOI: 10.1038/s41573-025-00987-6.

WANG, H.; LIU, B.; WEI, J. Beta2-microglobulin (B2M) in cancer immunotherapies: biological function, resistance and remedy. *Cancer Letters*, v. 517, p. 96–104, 2021. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.01.012.

WOLF, Y.; ANDERSON, A. C.; KUCHROO, V. K. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor in cancer immunology. *Nature Reviews Immunology*, v. 20, n. 3, p. 173–185, 2020. DOI: 10.1038/s41577-019-0224-6.