Edição XIII

# Oncologia e Hematologia

## Capítulo 9

# A RESPOSTA IMUNE EM ONCOLOGIA: MECANISMOS E TERAPIAS EMERGENTES

EDUARDO HUNSCHE GROSSMAN[1]
EMILY PEREIRA OLIVEIRA[1]
ESTER ALVES FERNANDES[1]
ISABELA MORELATTO DA SILVA[1]
JÚLIA ZAGOURY CARAFINI[1]
MARINA STÜKER FRANCISCO[1]
NICOLE BALDASSO MORELATTO[1]
TAMIRIS GALVAN[1]

[1]*Discente - Curso de Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos*

***Palavras-chave:*** *Imunoterapia; Imunologia; Oncologia.*

DOI: 10.59290/978-65-6029-251-2.9

EDITORA PASTEUR

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na resposta ao câncer tem evoluído de forma expressiva, impulsionando o surgimento de abordagens terapêuticas inovadoras com potencial transformador para o manejo oncológico (ZHANG & ZHANG, 2020). A interação entre o sistema imunológico e as células tumorais mostrou-se essencial não apenas para o reconhecimento e destruição de células malignas, mas também para o entendimento dos mecanismos de evasão imune e adotados pelas neoplasias (RUI *et al*., 2023; SZETO & FINLEY, 2019).

O câncer é, fundamentalmente, uma doença do genoma, caracterizada pela instabilidade genética e pelo acúmulo de mutações pontuais e alterações estruturais que ocorrem ao longo da progressão tumoral (ZHANG & ZHANG, 20 20). Essas alterações podem gerar antígenos tumorais reconhecidos como não próprios pelo sistema imunológico, desencadeando respostas celulares específicas. Tanto as células da imunidade inata — como natural killers (NK), macrófagos, neutrófilos e células dendríticas — quanto as da imunidade adaptativa — como os linfócitos T e B — desempenham papeis cruciais na vigilância imunológica e no controle do crescimento tumoral (ZHANG & ZHANG, 2020).

No entanto, as células tumorais são capazes de desenvolver mecanismos sofisticados para escapar dessa vigilância, incluindo alterações na apresentação de antígenos, ativação de vias reguladoras negativas e recrutamento de células imunossupressoras para o microambiente tumoral (RUI *et al*., 2023; ZHANG & ZHANG, 2020). Esses processos resultam na inibição das funções efetoras das células imunes e comprometem a resposta antitumoral.

Nesse cenário, a imunoterapia inaugurou uma nova era na oncologia, reposicionando o sistema imune como protagonista no combate ao câncer (ESFAHANI, 2020). Dentre as estratégias mais estudadas e utilizadas, destacam-se e os inibidores de checkpoint imunológico, a transferência adotiva de células, as vacinas terapêuticas e as terapias celulares geneticamente modificadas, como os linfócitos T com receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) e os receptores de células T modificados (TCR-T) (RODRÍGUEZ PÉREZ, 2020; CORRAL SÁNCHEZ *et al*., 2019; ZHANG & ZHANG, 2020). Essas abordagens visam estimular respostas imunes específicas contra os antígenos tumorais, restaurando a capacidade do organismo de combater as células neoplásicas (SZETO & FINLEY, 2019; RUI *et al*., 2023).

A eficácia de algumas dessas terapias já é evidenciada por respostas clínicas duráveis em determinados grupos de pacientes, embora sua efetividade ainda varie conforme o tipo de tumor e características individuais do hospedeiro (ZHANG & ZHANG, 2020; RUI *et al*., 2023). Desafios como a resistência ao tratamento, a heterogeneidade tumoral e a identificação de marcadores preditivos de resposta permanecem como obstáculos importantes (SZETO & FINLEY, 2019).

Adicionalmente, a introdução da imunoncologia digital, que incorpora algoritmos de inteligência artificial na análise integrada de dados clínicos, moleculares e imunológicos, tem contribuído para a personalização terapêutica e otimização das decisões clínicas (ZHANG & ZHANG, 2020). A combinação da biotecnologia com a análise de dados permite avanços na oncologia de precisão, ampliando as opções de tratamentos personalizados e eficientes (ZHANG & ZHANG, 2020; RUI *et al*., 2023).

Assim, o presente capítulo tem como objetivo discutir os principais mecanismos imunoló-

gicos envolvidos na resposta antitumoral, bem como apresentar as terapias emergentes em imunoncologia, seus avanços, limitações e perspectivas futuras.

## MÉTODO

A presente revisão narrativa teve como objetivo explorar e integrar as evidências mais recentes sobre as terapias imunológicas emergentes no tratamento do câncer, com foco especial em estratégias capazes de potencializar a resposta imune antitumoral, reduzir a variabilidade entre pacientes e identificar biomarcadores preditivos com aplicação clínica. A pesquisa foi realizada entre março e maio de 2025, utilizando como fonte principal a base de dados PubMed, reconhecida por sua abrangência e atualização constante em publicações biomédicas. Para garantir uma busca ampla e relevante, combinamos descritores controlados (MeSH Terms) com termos livres, incluindo: "*Endogenous immunotherapy" AND* "CAR-T Cells" (Imunoterapia endógena e Células CAR-T), "*Endogenous immunotherapy" AND* "TCR-T Cells" (Imunoterapia endógena e Células TCR-T), *"Endogenous immunotherapy" AND "syngeneic immunotherapy"* (Imunoterapia endógena e Imunoterapia sinogênica), "*Digital immunotherapy" AND* "cancer" (Imunoterapia digital e Câncer), "*Artificial Intelligence" AND "cancer immunotherapy"* (Inteligência Artificial e Imunoterapia oncológica), "Microbiota" AND "*cancer immunotherapy"* (Microbioma e Imunoterapia), "*Predictive biomarkers" AND "cancer immunotherapy*" (Biomarcadores preditivos e Imunoterapia), "*Tumor immune response" AND "variability"* (Resposta imune tumoral e Variabilidade), "*Quality of life" AND "cancer immunotherapy"* (Qualidade de vida e Imunoterapia) e, ainda, "*Bispecific Antibodies*" (Anticorpos biespecíficos - MeSH Term: "*Antibodies, Bispecific"*).

Foram considerados para análise os artigos publicados entre 2015 e 2025, escritos em inglês, com texto completo disponível e que abordassem diretamente mecanismos imunológicos, variabilidade nas respostas clínicas, desenvolvimento de biomarcadores e avanços terapêuticos com impacto na qualidade de vida de pessoas com câncer. Excluímos publicações duplicadas, resumos e estudos que, embora relacionados, não tratavam especificamente dos eixos centrais desta revisão. Após uma triagem criteriosa, que incluiu leitura de títulos, resumos e posteriormente o texto completo, selecionamos 14 estudos que consideramos fundamentais para compor o referencial teórico.

Entre os trabalhos destacados, merecem menção os estudos de (ZHOU *et al*., 2021) e (REN *et al*., 2022), que investigaram o uso de células TCR-T e CAR-T em diferentes tipos de câncer, apontando para o seu grande potencial terapêutico (BARUCH *et al*., 2024) abordaram o papel do microbioma como modulador da resposta imune, enquanto (SONG *et al*., 2024) discutiram como a inteligência artificial pode ser integrada à personalização das terapias imunológicas. Já (PATEL *et al*., 2022) e (KHAN *et al*., 2023) concentraram-se na identificação de biomarcadores e na compreensão da variabilidade individual frente às imunoterapias.

A análise dos estudos foi realizada de forma descritiva e interpretativa, organizada em três eixos principais: as terapias imunológicas emergentes — que incluem células geneticamente modificadas, como CAR-T e TCR-T, imunoterapia digital e o papel do microbioma; os determinantes da variabilidade na resposta, envolvendo aspectos genéticos, ambientais e imunológicos; e, por fim, os avanços na identificação de biomarcadores preditivos e sua influência na qualidade de vida de quem está em tratamento. Essa estrutura permitiu discutir criticamente as evidências, aprofundando a compreensão das

tendências atuais da imunoterapia oncológica e apontando possíveis caminhos para a inovação e a personalização das terapias.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Imunoterapia difere-se das terapias tradicionais contra as neoplasias, pois, enquanto as clássicas atacam diretamente o tumor, a primeira estimula o Sistema Imunológico a reconhecer e destruí-lo. Esse tratamento é benéfico por ser mais específico e duradouro, com menor toxicidade e maior potencial para tratar cânceres com mais resistência. No entanto, apesar dos avanços significativos e de relevância indiscutível, a Imunoterapia ainda é uma área emergente e, em certos casos, apresenta questões não resolvidas. Este capítulo busca informar sobre as principais terapias inovadoras na Imunologia, com o objetivo de consolidá-las como uma abordagem cada vez mais utilizada e capaz de proporcionar maior qualidade de vida aos pacientes oncológicos.

### Terapias celulares personalizadas

O Sistema Imunológico desempenha um papel essencial na imunovigilância, incluindo as Células Imunes dos Sistemas Imunológicos Adaptativo e Inato que se infiltram no microambiente tumoral e contribuem para a modulação da progressão do tumor. O Sistema Imunológico Adaptativo funciona com linfócitos, incluindo Células B e Células T, entre as quais as Células B desempenham seu papel nas respostas imunes humorais, enquanto as Células T estão envolvidas nas respostas imunes mediadas por células. As Terapias de Transferência de Células Adotivas utilizam Células Imunes Autólogas, em particular as Células T, que são isoladas ou geneticamente modificadas, expandidas ex vivo e reinfundidas em pacientes para eliminar as Células Cancerígenas e demonstraram a eficácia clínica sustentada (ZHANG & ZHANG, 2020). A transferência adotiva de Células T altamente selecionadas, reativas a tumores, contra Antígenos de Diferenciação Autoderivados e Superexpressos, em estudo conduzido por Dudley *et al*., para pacientes com Melanoma Metastático levou à Repopulação Clonal persistente de Células T em pacientes com Câncer, revelando o uso de Células T geneticamente manipuladas que têm como alvo Neoantígenos Específicos na Transferência Adotiva (ZHANG & ZHANG, 2020). Atualmente, dois tipos de Células T geneticamente modificadas surgiram para a Transferência Adotiva, Células T com Receptor de Antígeno Quimérico (CAR) e Células T Modificadas com Receptor de Célula T (TCR), mostrando avanços substanciais no tratamento de Tumores Malignos.

### Terapias com linfócitos T modificados

Terapia de Célula T com Receptor de Antígeno Quimérico (*Chimeric Antigen Receptor* T-Cell ou CAR-T). As Terapias com Células CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*) são caracterizadas por uma modificação genética de Linfócitos T Autólogos, a fim de expressar receptores quiméricos capazes de realizar o reconhecimento de antígenos tumorais específicos. A primeira geração desse tipo celular, descrita por (KRAUSER *et al*.), buscou incorporar domínios extracelulares derivados de reconhecimento de antígeno (fragmento de Anticorpo scFv, geralmente) fusionadas ao domínio de sinalização intracelular CD3-zeta, porém apresentou limitada persistência no organismo e baixa eficácia terapêutica, principalmente em razão da ausência de coestimulação (RUI, *et al*. 2023).

Em 1998, (MATHER *et al*.) incorporaram domínios coestimuladores, como o CD28, às antigas modificações genéticas das células CAR-T, o que possibilitou sua proliferação, sobrevivência e funcionalidade das células no or-

ganismo. Essa modificação deu origem à segunda geração de CARs e demonstrou maior eficácia clínica (ZHANG & ZHANG, 2020).

Subsequentemente, (BRENTJENS *et al*.) demonstraram que Células T de segunda geração com CARS específicos para o Antígeno C-D19 (presente em células B) e contendo sinalização dupla por CD28/CD3-zeta induziram remissões moleculares em pacientes adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). (PORTER *et al*.) evidenciou que a introdução de outros domínios coestimuladores de sinalização, como o 4-1BB e o CD3-zeta, nas CARs, acarretaram seu direcionamento para o Antígeno de Células B CD19, o que possibilitou o surgimento de respostas imunes específicas ao C-D19 em pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) (ZHANG & ZHANG, 2020).

Os achados descritos consolidam as estratégias com células CAR-T como eficazes no tratamento antitumoral e com potencial de remissão clínica duradoura. Atualmente, existem cinco terapias de CAR-T aprovadas pela FDA para tratamento de neoplasias hematológicas, uma direcionada ao Antígeno de Maturação de Células B (BCMA) e as outras quatro ao Antígeno CD19. Todas são voltadas a pacientes de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) e Mieloma Múltiplo (RUI, *et al*. 2023). Apesar do tratamento de grande eficácia oferecido pelas células CAR-T em neoplasias hematológicas, certos fatores limitam sua ação em tumores sólidos. Primeiramente, a expressão heterogênea de antígenos e a falta de antígenos tumorais ideais dificulta a seleção de alvos em tumores sólidos; tumores presentes nos Cânceres de Mama, Próstata e Gástrico apresentariam alvos promissores, como MSLN e EpCAM. Por conseguinte, a curta duração da expressão de CAR-Ts, resultante de técnicas como eletroporação, gera citotoxicidade em cerca de uma semana in vivo. Os tumores sólidos são responsáveis pela criação de um microambiente imunossupressor, o qual aumenta a resistência tumoral e dificulta a ação imune: a barreira física, composta por matriz extracelular densa, CAFs (Fibroblastos associados) e vasculatura aberrante, limita a infiltração das CAR-Ts nos tumores; os TAMs (Macrófagos Associados a Tumores), Tregs (Células T Reguladoras), MDSCs (Células Supressoras Derivadas de Mieloides) e TAFs (Fibroblastos Associados a Tumores) formam uma barreira imunológica que diminui a eficiência das Células CAR-T; por fim, as Citocinas Imunossupressoras, como TGF-beta, IL-4 e IL-10 impedem a ação imune efetiva (RUI, *et al*. 20 23). (NORELLI *et al*.) apresentaram as principais toxicidades associadas às células CAR-T, entre elas estão a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS) - causada por uma liberação exponencial de Citocinas Inflamatórias (como IL-1, IL-2, IL-6 e TNF-α) - e a Síndrome de Neurotoxicidade Associada a Células Efetoras Imunes (ICANS). Além disso, o uso de IL-2 como amplificador de efeito do CAR-T pode acarretar reações adversas sistêmicas, como Síndrome de Extravasamento Capilar e Falência de Órgãos (RUI, *et al*. 2023).

### Terapia de Célula T com Receptor de Antígeno TCR (T-Cell Receptor T-Cell ou TCRT)

A terapia de Células T projetadas por TCR foi descrita por Clay *et al*. pela primeira vez, o que possibilitou a geração de Células T Efetoras Antitumorais por meio da transferência do gene TCR de pacientes com Melanoma para Linfócitos de sangue periférico. Após o surgimento dessa hipótese, pacientes com Melanoma Metastático foram tratados com TCRT e confirmaram o potencial clínico dessa terapia. Outra confirmação terapêutica descrita por (JUNGBLUTH *et al*.) utilizou as células TCRT para combater o Antígeno NY-ESO-1 do Câncer de

Testículo, o resultado sustentou a ideia de que as células mediaram efeitos antitumorais e auxiliam na regressão do tumor (ZHANG & ZHANG, 2020). Para estabelecer essa terapia personalizada com células TCRT, caracteriza-se as células T no tumor e seus tecidos adjacentes por sequenciamento de mRNA de célula única (scRNA-seq), sequenciamento de TCR (TCR-seq) e estimulação in vitro de neoantígenos. A identificação de células Tas (tumor antigen-specific T Cells) e seus biomarcadores específicos abriu caminho para a terapia personalizada com células TCRT, direcionada a antígenos tumorais específicos do paciente, especialmente em tratamentos de tumores sólidos. Essa estratégia individualizada de terapia com células T pode gerar uma resposta imune antitumoral eficiente e segura, amplificando a imunidade antitumoral naturalmente adquirida nos pacientes, e oferecer uma opção para pacientes resistentes às imunoterapias atuais (HE *et al*. 2022).

**Inibidores de *checkpoint* imunológicos**

A chegada dos Inibidores de *Checkpoint* Imunológico (ICIs) transformou rapidamente o paradigma de tratamento de diversos tipos de Câncer. Ao longo da última década, desde a aprovação inicial dos Inibidores de CTLA-4 para Melanoma Metastático em 2011, os Inibidores de PD-(L)1 tornaram-se parte rotineira do tratamento para mais de 20 indicações diferentes (SCHOENFELD *et al*., 2020). As respostas podem durar anos, se não indefinidamente, mesmo sem tratamento contínuo (ANTONIA *et al*., 2019). Em oposição, é citado a resistência aos Inibidores de *Checkpoint*. Essa, pode ser inicialmente classificada em duas categorias: A Resistência Primária, se refere a pacientes que não respondem de forma alguma aos ICIs e, em vez disso, progridem, rapidamente ou eventualmente, e A Resistência Adquirida, que por sua vez, a pacientes que têm um período de resposta inicial à terapia com ICI, seguido, em última instância, pela progressão clínica e/ou radiológica da doença (SCHOENFELD *et al*., 2020). Foram feitos esforços substanciais em estratégias de ampliação de Receptor, entretanto não houveram inovações terapêuticas aprovadas para contornar ou reverter a Resistência Adquirida, além das Taxas não serem rotineiramente relatadas, portanto não estão claramente caracterizadas entre os tipos de Tumor. É passível a existência de uma relação inversa entre a Taxa de Resposta Global ao Bloqueio de PD-1 e a Frequência de Resistência Adquirida entre os pacientes que responderam ao tratamento, variando conforme o tipo de Tumor. Isso indica que a Resistência Adquirida pode estar ligada a características próprias de cada doença, desafiando a ideia convencional de que, apesar das diferenças nas Taxas de Resposta entre os Tipos Tumorais, a durabilidade da resposta seria semelhante em todos os casos (SCHOENFELD *et al*., 2020). A identificação de Variações Específicas entre os Tipos de Câncer ou relacionadas às Taxas de Resposta pode proporcionar informações valiosas sobre os fatores que determinam a resposta inicial, a durabilidade do tratamento e o desenvolvimento da resistência adquirida (SCHOENFELD *et al*., 2020). A escassez de dados sobre os Mecanismos de Resistência Adquirida para Imunoterapia contrasta com o crescente conhecimento sobre a Resistência para Terapia Direcionada em Cânceres Impulsionados por Oncogenes, como exemplo o Câncer de Pulmão com Mutação no Gene EGFR, que levou ao desenvolvimento do Osimertinibe, tratamento para o Câncer de Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC) com Mutação no Gene EGFR (O Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico), um TKI de Terceira Geração. Em contrapartida, apesar do uso generalizado de Inibidores de Checkpoint Imunológico (ICIs), o entendimento sobre os Mecanismos

da Resistência Adquirida a esses tratamentos ainda é limitado, e é necessário explorar as barreiras e propor soluções para o avanço nesse campo. Atualmente, não há ferramentas suficientemente confiáveis para diferenciar pacientes com doença estável que são respondedores de aqueles que são não-respondedores ao tratamento com PD-1. Assim, a inclusão da doença estável pode englobar respondedores, mas também aumentar a heterogeneidade e dificultar a análise da Resistência Adquirida. São necessárias ferramentas para resolver essa heterogeneidade e identificar quem, dentro deste grupo, deve ser considerado um respondedor. Além disso, é importante considerar a profundidade da resposta em pacientes tratados com terapias combinadas, como a Quimioterapia, uma vez que não é possível determinar com precisão qual terapia é responsável pela resposta inicial, complicando a análise da Resistência Associada. Outra consideração relevante é a distinção entre a resposta ao nível do paciente e a resposta ao nível da lesão, pois a profundidade da Resposta Global pode ser mais importante para ensaios clínicos, enquanto a Resistência Adquirida em Locais Metastáticos Específicos é crucial para análises translacionais da biologia subjacente para Resistência. (SCHOENFELD *et al*., 2020). A necessidade de manter a exposição ao medicamento no momento da Resistência Adquirida para Imunoterapia permanece uma questão em aberto. Diferentemente das Terapias Moleculares, nas quais a progressão é quase certa com a descontinuação do tratamento, estudos anteriores demonstraram que pacientes podem continuar respondendo por períodos prolongados após a interrupção da terapia com Inibidores de Checkpoint Imunológico (SCHOENFELD *et al*., 2020). Esses achados in-dicam que, em alguns casos, a interrupção da Imunoterapia pode ser viável sem prejuízo significativo nos resultados clínicos. No entanto, é fundamental considerar características individuais dos pacientes e discutir as opções terapêuticas com a equipe médica para uma decisão informada (SCHOENFELD *et al*., 2020).

A Resistência Adquirida aos Inibidores de *Checkpoint* Imunológico (ICIs) representa um desafio significativo na oncologia, especialmente devido à complexidade e heterogeneidade dos mecanismos envolvidos. Estudos recentes indicam que, ao contrário das Terapias Direcionadas, onde as Mutações Genéticas Específicas podem ser identificadas com maior clareza, a Resistência aos ICIs é multifatorial e envolve interações dinâmicas entre o Tumor, o Microambiente Tumoral e o Sistema Imunológico. Além disso, a Evolução Clonal do Tumor e a Plasticidade Fenotípica das Células Tumorais desempenham papéis cruciais na Resistência Adquirida. Esses fenômenos podem permitir que o tumor escape da vigilância imunológica, mesmo na presença de Terapias Imunológicas. A Resistência Adquirida aos Inibidores de Checkpoint Imunológico (ICIs) é um fenômeno complexo que envolve múltiplos mecanismos. Entre os principais estão: Os Defeitos na Apresentação de Antígenos, que dificultam o reconhecimento do Tumor pelo Sistema Imunológico, As Alterações na Sinalização do Interferon-Gama (IFN-γ), comprometendo a Ativação de Células T Efetoras, A Depleção de Neoantígenos, que reduz a diversidade Antigênica Tumoral, A Imunossupressão ou Exclusão Mediada pelo Tumor, que cria um microambiente desfavorável à ação das Células Imunes, A Expressão de Pontos de Controle Adicionais, como CD38, que inibem a Resposta Imunológica. Esses mecanismos podem variar entre os pacientes e os tipos de tumor, tornando a Resistência aos Inibidores de Checkpoints um desafio significativo no Tratamento Oncológico (SCHOENFELD, *et al*., 2020). Embora os Mecanismos de Resistência Adquirida ainda não estejam total-

mente esclarecidos, o uso de ferramentas moleculares avançadas, como CRISPR/Cas9 e sequenciamento de célula única, pode fornecer novos insights sobre a biologia subjacente da Resistência e facilitar o desenvolvimento de Terapias mais eficazes para contornar essa Resistência. Estratégias Terapêuticas mais eficazes podem ser alcançadas por meio de uma compreensão mais profunda da biologia subjacente, permitindo a aplicação precisa de Imunoterapias além dos Inibidores. São necessárias esforços colaborativos para superar as barreiras no entendimento da biologia da Resistência Adquirida, o que possibilitará o desenvolvimento racional de medicamentos e terapias celulares no futuro, com o objetivo de prevenir, contornar ou reverter a Resistência aos Inibidores de Checkpoints (SCHOENFELD, *et al*., 2020).

**Anticorpos biespecíficos**

Avanços recentes na Imunoterapia do Câncer utilizando os Anticorpos Monoclonais revolucionaram significativamente as Estratégias Terapêuticas contra Malignidades Avançadas, impulsionando a exploração de diversos tipos de Anticorpos Terapêuticos. Os Anticorpos Biespecíficos (BsAbs) são Moléculas Recombinantes que contêm dois Domínios de Ligação a Antígenos ou Epítopos diferentes. A Imunoterapia Antitumoral baseada nos Anticorpos Biespecíficos tem demonstrado amplo potencial em investigações pré-clínicas e clínicas em diversos tipos de Tumor, após a aprovação regulatória de tecnologias recentemente desenvolvidas envolvendo Anticorpos Biespecíficos e Multispecíficos. Entretanto, uma série de desafios, como Imunogenicidade dos Anticorpos, Heterogeneidade Tumoral, Baixa Taxa de Resposta, Resistência ao Tratamento e Efeitos Adversos Sistêmicos, dificultam a aplicação clínica dos BsAbs (WEI *et al*., 2022). Os BsAbs são Anticorpos projetados para se ligarem simultaneamente a dois Antígenos ou Epítopos diferentes, permitindo a Modulação de Múltiplas Vias Biológicas em uma única Molécula. Essa capacidade de direcionar simultaneamente duas vias pode melhorar a Eficácia Terapêutica e superar a Resistência Tumoral. Os BsAbs podem ser classificados com base na sua arquitetura estrutural, como os Anticorpos Biespecíficos de Engajamento de Células T (BiTEs), que direcionam as Células T para as Células Tumorais, ou os Anticorpos Biespecíficos de engajamento de Células Imunes (BiKEs), que recrutam Células Imunes para o Microambiente Tumoral (WEI *et al*., 2022). Anticorpos Biespecíficos atuam como Pontes entre Células do Sistema Imunológico, como Linfócitos T, e Células Tumorais, promovendo uma Resposta Imunológica direcionada e eficaz. Existem diferentes formatos de BsAbs, como os IgG-like, que mantêm a Região Fc, conferindo maior estabilidade e meia-vida, e os non-IgG-like, como os BiTEs, que são menores e oferecem melhor Penetração Tecidual, mas têm meia-vida mais curta. Para melhorar a Estabilidade dos BsAbs sem Região Fc, estratégias como a Conjugação com Polietilenoglicol (PEG) ou Fusão com Albumina têm sido empregadas. Na prática clínica, BsAbs têm mostrado eficácia no tratamento de Neoplasias Hematológicas, com os Linfomas e as Leucemias, e estão sendo explorados para Tumores Sólidos. No entanto, desafios como o Emparelhamento Incorreto das Cadeias, Imunogenicidade, Efeitos Adversos como Síndrome de Liberação de Citocinas e Alto Custo ainda precisam ser superados. Pesquisas contínuas buscam aprimorar essas Terapias, tornando-as mais seguras e acessíveis, com o objetivo de oferecer tratamentos mais eficazes e personalizados para os pacientes (WEI *et al*., 2022). As Células Natural Killer são Linfócitos do Sistema Imunológico Inato, identificadas pela primeira vez em 1975, reconhecidas por sua capacidade de eli-

minar Células Tumorais sem a necessidade de Sensibilização Prévia. Derivadas de Células-Tronco Hematopoéticas Multipotentes, as Natural Killers desempenham um papel crucial na defesa contra Infecções e Transformações Tumorais, atuando por meio da Secreção de Grânulos Citotóxicos, Citocinas e Quimiocinas, além de apoiar a Imunidade Adaptativa. Podem ser classificadas em dois subtipos principais: As CD56dim CD16+ (Com Potente Atividade Citotóxica) e As CD56bright CD16- (Com Função Imunomoduladora). A Ativação das Células Natural Killer é regulada por um equilíbrio entre Receptores Inibitórios e Ativadores, sendo o reconhecimento da Ausência de MHC-I, característica distintiva. No Microambiente Tumoral, a Infiltração de Natural Killers está frequentemente associada a um prognóstico favorável; no entanto, fatores como Secreção de TGF-β e presença de Células Supressoras podem comprometer sua eficácia. Estratégias terapêuticas, como os Engajadores Biespecíficos de Células Natural Killer, têm sido desenvolvidas para direcionar as Natural Killers a Células Tumorais, superando barreiras do Microambiente Tumoral e potencializando Respostas Antitumorais (WEI *et al*., 2022). Os avanços indicam que a Modulação precisa da Co-estimulação pode melhorar significativamente a Eficácia da imunoterapia contra o Câncer (WEI *et al*., 20 22). O Fator de Crescimento Transformador (TGF)-β desempenha um papel dual no Câncer, podendo atuar como supressor de Tumor em Estágios Iniciais e como promotor de Tumor em Estágios Avançados. Em fases iniciais, ele induz Apoptose e inibe a Proliferação Celular, enquanto, em Estágios mais Avançados, promove a Instabilidade Genômica, a Transição Epitélio-mesenquimal, a Neoangiogênese e a Evasão Imunológica. A Terapia com Anticorpos Monoclonais contra TGF-β tem mostrado baixa taxa de resposta, o que levou ao desenvolvimento de Terapias Combinadas, como aquelas envolvendo Anticorpos de Checkpoint Imunológico (PD-1/PD-L1) e Anticorpos Anti-TGF-β. Um exemplo é o Anticorpo Biespecífico M7824, que mostrou efeitos positivos em Modelos Pré-clínicos de Câncer, mas falhou em Estudos Clínicos de Fase III para Câncer de Pulmão, levando à descontinuação do uso para certos tipos de Câncer. Além disso, a Sinalização do TGF-β tem sido alvo de Estratégias Terapêuticas como o 4T-Trap, um Anticorpo Biespecífico que bloqueia o TGF-β nas Células T CD4+ nos Linfonodos, minimizando Efeitos Colaterais. Embora a Inibição Total do TGF-β seja desafiadora devido a potenciais efeitos adversos, combinações com outros tratamentos, como os Inibidores de VEGF, mostram promissores resultados em prevenção de Malignidades Vasculares. Contudo, o sucesso de Terapias com Anticorpos Anti-TGF-β depende do entendimento profundo das interações biológicas e do momento em que o TGF-β exerce efeito promotor ou supressor no Tumor, o que é crucial para maximizar a Eficácia Clínica sem causar Efeitos Colaterais Graves. A Imunidade Antitumoral reativada pode ser uma "arma de dois gumes", já que muitas abordagens exploram modos alternativos de ação relacionados às vias de alvo de Anticorpos Biespecíficos. Embora a Eficácia dos Anticorpos Biespecíficos Geneticamente Modificados contra o Câncer tenha aumentado consideravelmente, isso ocorre à custa de Toxicidades nos Tecidos Normais e Respostas Imunes de Liberação de Citocinas Sistêmicas. Para mitigar o efeito adverso "On-target Off-tumor" (Quando o Anticorpo atinge os Tecidos Normais), estratégias têm sido investigadas, como a Ativação Condicional das Células T dentro dos Tumores e a Modificação da Afinidade dos Alvos. Por exemplo, foi desenvolvido um Anticorpo Biespecífico dependente de Células T com domínio de Ligação de Baixa A-

finidade ao HER2, permitindo a Seleção de Células Tumorais HER2 Positivas sem afetar os Tecidos Normais. O Ambiente Tumoral Desorganizado e a Divisão Celular Rápida contribuem para características Extracelulares complexas, como Hipóxia e Baixo pH. Essas condições têm sido usadas para desenvolver Anticorpos Biespecíficos que ativam as Células T de forma Condicional, preferencialmente em Ambientes Tumorais Hipoxêmicos, onde a Proteólise liberaria os locais de ligação do Anticorpo. Estudos pré-clínicos demonstraram que esses Anticorpos Recrutadores de Células T podem aumentar o Tempo Terapêutico, evitar Toxicidades Limitantes de dose e prolongar a Regressão Tumoral. Um exemplo é o Anticorpo Prot-FOLR1-T-CB, que utiliza um Linker Clivável por Protease para liberar o Domínio de Ligação Anti-CD3 somente no Microambiente Tumoral, minimizando os Efeitos Tóxicos em Tecidos Normais e aumentando a Eficácia no Combate ao Tumor. Formatos têm sido desenvolvidos para aumentar a Eficácia Terapêutica e a Segurança no tratamento de Tumores Sólidos e Malignidades Hematológicas. O desenvolvimento de Anticorpos Biespecíficos é mais desafiador que o de Anticorpos Monoclonais, com a Seleção da Combinação Ideal de alvos sendo apenas o primeiro passo. Em seguida, é necessário escolher o formato correto e projetar a Molécula de acordo com os alvos e a biologia da doença. Além disso, um desenho clínico inadequado e regimes de administração errados podem expor os pacientes a toxicidades significativamente mais altas, embora isso possa ser evitado com a otimização das estratégias de tratamento, dosagem, tempo e sequência. Espera-se que um estudo mais profundo dos Anticorpos Biespecíficos Imunomoduladores amplie as perspectivas da Imunoterapia contra o Câncer.

**Vacinas Terapêuticas**

As vacinas contra o câncer utilizam Antígenos Tumorais Específicos para desencadear respostas imunes antitumorais mediadas por Células T. São projetadas para provocar uma resposta imune contra células transformadas, visando um ou mais antígenos associados a malignidades. Após a administração, a Vacina visa estimular uma resposta imune específica, tanto celular quanto humoral, contra esses antígenos, restaurando assim a capacidade do sistema imunológico de atingir e eliminar seletivamente as células cancerígenas (RUZZI *et al*. 2024). Estudos conduzidos por (GLAUGLER *et al*.) e (VAN DER BRUGGEN *et al*.) contribuíram com a identificação de antígenos derivados de Melanoma - codificados pela família de genes MAGE- do tipo MZ2-E e MZ2-D - que podem ser reconhecidos por Células T Citotóxicas para desencadear respostas imunes antitumorais (ZHANG & ZHANG, 2020). Além desses, (KAWAKAMI Y. *et al*.) também identificou outro antígeno de Melanoma Humano, Gpl00, associado à rejeição tumoral in vivo pela indução de respostas imunes mediadas por Linfócitos Infiltrantes de Tumor (TILs- tumor-infiltrating lymphocytes) em pacientes com Melanoma. Essas descobertas abriram caminho para a utilização de antígenos tumorais como Vacinas na Imunoterapia do Câncer (ZHANG & ZHANG, 2020). Além dos Antígenos Tumorais, Vacinas Baseadas em Células Dendríticas (*Dendritic Cells* - DCs) também demonstram resultados clinicamente relevantes. Essas células desempenham papéis indispensáveis na obtenção de imunidade antitumoral - conhecidas como Antigen-Presenting Cells (APCs) - pois conseguem, após a ativação por antígenos tumorais, internalizar, processar e, subsequentemente, apresentar os epítopos processados às Células T e induzir respostas imunes de Linfócitos T Citotóxicos (CTL- *Cytotoxic T Lymphocyte*).

Um exemplo representativo é o Sipuleucel-T, uma imunoterapia baseada em DCs que foi aprovada para o tratamento de Câncer de Próstata avançado. Essa vacina é constituída por Células Mononucleares do Sangue Periférico (PBMCs) autólogas, incluindo as *Antigen-Presenting Cells* (APCs), que foram ativadas ex vivo com uma Proteína de Fusão Recombinante (PA2024). A PA2024 consiste em um antígeno prostático, a Fosfatase Ácida Prostática, que é fundida ao Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos-Macrófagos, um ativador de células imunes. A Fosfatase Ácida Prostática (PAP) é uma enzima específica da próstata produzida pelo tecido prostático, descrita pela primeira vez em associação com o Câncer de Próstata na década de 1930. Possui mais expressão em Cânceres de Próstata, sendo menos expressa em outros tecidos ou órgãos. Quando usada como um alvo imunológico potencial, foi demonstrado in vitro que ela poderia ser combinada com Células Dendríticas para induzir Linfócitos T Citotóxicos, que então foram capazes de reconhecer e matar células tumorais do Câncer de Próstata (HANDY, *et al*. 2017).

**Terapias baseadas no microbioma**

O Microbioma é definido como o Conjunto de Genomas de Micróbios dentro de uma comunidade, enquanto o termo microbiota refere-se aos próprios micróbios em conjunto. Dentro de um organismo humano, existem trilhões de micróbios, tão numerosos quanto células humanas, que interagem com o hospedeiro em superfícies cutâneas e mucosas- o trato gastrointestinal como principal exemplo - ao longo do desenvolvimento. Dessa forma, é notável seu indispensável papel em variadas funções do hospedeiro, incluindo a imunidade. A interação entre a microbiota e o sistema imunológico intestinal não apenas permite a tolerância a bactérias comensais e antígenos alimentares orais, mas também permite que o sistema imunológico reconheça e ataque bactérias oportunistas, o que permite a prevenção de invasão bacteriana e a infecção. Além de influenciar as respostas imunológicas localizadas, essa microbiota pode contribuir com a imunidade inata e adaptativa em vários níveis, de maneira mais ampla. O papel das Células T também se mostra relevante no sentido de influenciar a imunidade em vários locais diferentes. Elas desempenham um papel crítico na homeostase intestinal, destacada pela tolerância da mucosa induzida por Células T da mucosa Tregs e pela produção de Citocinas Imunossupressoras, como a Interleucina 10 (IL-10). Com as informações da ação da microbiota intestinal na modulação da imunidade do hospedeiro, é possível associar sua influência significativamente à resposta e toxicidade a diversas formas de terapia contra o câncer. Dados crescentes de coortes humanas sugerem que a microbiota intestinal é uma força dominante na mediação tanto da resposta quanto da toxicidade a essas estratégias terapêuticas. Uma das primeiras demonstrações do papel da microbiota intestinal na resposta e toxicidade à terapia do câncer pode ter surgido no contexto do Transplante Alogênico de Células-Tronco (alo-HSCT) para malignidades hematológicas. Vários pesquisadores levantaram a hipótese de que a disbiose poderia estar associada a respostas alteradas e potencialmente à toxicidade à terapia, já que muitos pacientes são comumente tratados com terapias concomitantes que alteram significativamente a imunidade e a composição da microbiota intestinal - incluindo imunossupressores, antibióticos de amplo espectro e até mesmo irradiação corporal total (ROUTY *et al*. 2017; SHONO *et al*., 2016).

O impacto da microbiota intestinal também tem sido estudado no contexto do tratamento com inibidores de ponto de controle imunológico, que têm como alvo moléculas imunomo-

duladoras na superfície das Células T (ou seus ligantes) para aumentar as respostas imunes antitumorais. Contudo, uma proporção significativa de pacientes não apresenta respostas objetivas e, quando ocorrem, podem não ser duráveis. Esforços têm se concentrado na identificação de preditores da resposta ao bloqueio do ponto de controle imunológico, bem como estratégias para superar a resistência terapêutica (COGDILL *et al*., 2017, SHARMA *et al*., 2017), e evidências emergentes sugerem que a microbiota intestinal pode desempenhar um papel significativo na modulação das respostas a essas terapias. Com esse aprofundamento literário com o passar dos anos e descobertas, torna-se claro que a modulação da microbiota intestinal pode representar um novo e importante complemento às atuais modalidades terapêuticas anticâncer (GOPALAKRISHNAN *et al*., 2019).

**Imunoncologia digital**

As tecnologias inovadoras para decifrar a complexa interação entre células tumorais e os componentes do microambiente imune tumoral (*tumor immune microenvironment*- TIME) estão surgindo e evoluindo cada vez mais como alternativa terapêutica, uma vez que não são todos os paciente que respondem a bloqueios de pontos de controle imunológicos e outras estratégias imunoterapêuticas. A imunômica tumoral refere-se ao estudo integrado do TIME usando imunogenômica, imunoproteômica, imunobioinformática e outros dados multiômicos que refletem os estados imunológicos dos tumores. Dados genômicos e transcriptômicos de alto rendimento podem ser utilizados para calcular a abundância de células imunes e prever antígenos tumorais, referindo-se à imunogenômica. Com o auxílio de tecnologias de bioinformática de ponta, em grande medida, os pesquisadores poderiam caracterizar as características imunológicas tumorais sistematicamente e fornecer mais informações para aprimorar nossa compreensão da imunidade tumoral. Em relação aos avanços tecnológicos da Inteligência Artificial (IA) na pesquisa de imunidade ao câncer, três principais pontos são destacados em sua inserção terapêutica: (1) atenuar a carga de trabalho do reconhecimento manual da infiltração imunológica em lâminas patológicas; (2) oferecer uma tecnologia alternativa para reconhecer subpopulações de células imunes e arquiteturas espaciais que dificilmente podem ser distinguidas pelo olho humano; e (3) fornecer uma abordagem não invasiva para prever características específicas do paciente quanto ao TIME e à resposta à imunoterapia. A principal teoria da IA na pesquisa de imunidade ao câncer utiliza recursos de alta dimensão ou um programa de operação de caixa preta para explorar profundamente as características da infiltração imunológica intratumoral dos pacientes (XU *et al*., 2021).

## CONCLUSÃO

A Imunoterapia representa uma das mais promissoras abordagens terapêuticas no tratamento de neoplasias, sendo caracterizada por sua capacidade de mobilizar o sistema imunológico a fim de eliminar células tumorais específicas de maneira duradoura. Dentre as terapias abordadas no capítulo, é possível destacar a Transferência Adotiva de Células T (ACT), a qual demonstrou resultados clínicos efetivos, especialmente em neoplasias refratárias, a exemplo do Melanoma Metastático. As Vacinas Terapêuticas contra o câncer estão se tornando relevantes no processo de indução de respostas imunes antitumorais duradouras, enquanto os Inibidores de Checkpoint Imunológicos revolucionaram o tratamento de tipos diversos de Câncer, ao passo que possibilita a restauração da capacidade efetora de Células T no Microambiente Tumoral. Além disso, o uso de Micro-

biota Intestinal no combate ao Câncer tem se mostrado bastante efetivo, uma vez que ela é capaz de modular a Resposta Imunitária de Hospedeiros do Organismo, nesse caso, as próprias Células Geneticamente Modificadas do Câncer. A Imunoncologia Digital surge como Terapia Inovadora e promissora na área, com uma proposta de modificação das características do Sistema Imunológico, para que haja maior Eficácia no tratamento de Neoplasias, de forma que siga a ideia de Medicina Personalizada e se adeque para as necessidades de cada paciente. Por fim, apesar dos desafios de combate à Resistência Tumoral e da Personalização de Abordagens Terapêuticas, a Imunoterapia se apresenta com grande potencial para uma Oncologia baseada em tratamentos menos invasivos e eficientes

.

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CORRAL *et al*. Beyond CAR-T cells: Natural killer cells immunotherapy. *Med Clin (Barc).* 2020 Feb 28;154(4):134-141. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2019.08.008. Epub 2019 Nov 23. PMID: 31771858.

ESFAHANI *et al*. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. *Curr Oncol.* 2020 Apr;27(Suppl 2):S87-S97. doi: 10.3747/co.27.5223. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32368178; PMCID: PMC7194005.

HAUVIN *et al*. In cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2020 Sep;8(2):e000957. doi: 10.1136/jitc-2020-000957. PMID: 32900861; PMCID: PMC7477968.

KOTTSCHADE. The Future of Immunotherapy in the Treatment of Cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2019 Oct;35(5):150934. doi: 10.1016/j.soncn.2019.08.013. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31477413.

RODRÍGUEZ *et al*. Cellular immunotherapy: a clinical state-of-the-art of a new paradigm for cancer treatment. *Clin Transl Oncol.* 2020 Nov;22(11):1923-1937. doi: 10.1007/s12094-020-02344-4. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32266674.

RUI *et al*. Cancer immunotherapies: advances and bottlenecks. *Front Immunol.* 2023 Aug 24;14:1212476. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212476. PMID: 37691932; PMCID: PMC10484345.

SCHOENFELD *et al*. Acquired Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Cell.* 2020 Apr 13;37(4):443-455. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.017. PMID: 32289269; PMCID: PMC7182070.

SZETO *et al*. Integrative Approaches to Cancer Immunotherapy. *Trends Cancer.* 2019 Jul;5(7):400-410. doi: 10.1016/j.trecan.2019.05.010. PMID: 31311655; PMCID: PMC7467854.

ZHANG *et al*. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol.* 2020 Aug;17(8):807-821. doi: 10.1038/s41423-020-0488-6. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32612154; PMCID: PMC7395159.

ZHU *et al*. Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2021 Sep 27;14(1):156. doi: 10.1186/s13045-021-01164-5. PMID: 34579759; PMCID: PMC8475356.