

CAPÍTULO 7

IMUNOLOGIA E O CÂNCER

Vladimir Galvão

Pesquisador do Early Clinical Drug Development Group no Instituto de Oncologia do Hospital Vall d'Hebron, em Barcelona, Espanha

Introdução

A capacidade das células tumorais de evitar a destruição imunológica é uma característica fundamental do câncer e as respostas imunológicas endógenas são agora reconhecidas por desempenhar um papel crucial na detecção e na remoção dessas células (um processo conhecido como imunovigilância). A especificidade do sistema imunológico e sua capacidade de estabelecer respostas de memória de longo prazo, patrulhando e protegendo o corpo, podem ser exploradas de forma terapêutica com o objetivo de estabelecer regressões tumorais completas e duráveis, o que atualmente se configura como Imuno-Oncologia.

Quimioterapia, terapias-alvo ou agentes hormonais permanecem sendo a base dos regimes de tratamento da maioria dos tumores sólidos metastáticos e irressecáveis. Em geral, há poucas linhas disponíveis e os tumores frequentemente progridem a essas terapias. Nesse contexto, o advento da imunoterapia tornou-se essencial pois estabelece uma nova estratégia desde o seu desenvolvimento. Mais do que remover fisicamente ou destruir as células tumorais por meio de toxicidade química ou radiológica inerentes aos agentes utilizados, essas terapias têm a capacidade de recrutar, engajar e amplificar a atividade imunofuncional do organismo contra o tumor. Como resultado, o uso de inibidores de ponto de controle imunológico (*immune checkpoint inhibitors* – ICIs) alcançou melhorias consideráveis em termos de resposta tumoral e sobrevida para pacientes com diferentes tipos de neoplasias refratárias às terapias convencionais utilizadas até o momento.

Apesar da mudança de paradigma no tratamento do câncer com o uso dos ICIs, importantes desafios ainda persistem. A proporção de pacientes que respondem a esses tratamentos é baixa e os indicadores prognósticos clássicos, como tipo histológico, grau de diferenciação e estágio da doença, são insuficientes no direcionamento da decisão terapêutica e na predição de resposta nesse contexto. Faz-se necessário, portanto, não só desenvolver terapias mais eficientes, sem comprometimento da segurança, como também encontrar biomarcadores que permitam individualizar os tratamentos.

A Oncologia de Precisão busca desenvolver terapias direcionadas contra características específicas tumorais, ao passo que a Imuno-Oncologia objetiva ativar o sistema imune do paciente contra o tumor. A união dessas duas estratégias tem criado uma nova abordagem na seleção dos pacientes que melhor se beneficiariam dos tratamentos com ICIs. Em paralelo ao desenvolvimento dos ICIs, o advento da técnica de sequenciamento de nova geração tem permitido uma análise em larga escala dos tumores e o entendimento do câncer em nível genômico e molecular, o que permite a identificação de biomarcadores e assinaturas genéticas preditores de resposta a estes novos agentes. Esse conhecimento tem adquirido importância crescente na prática clínica.

Anticorpos monoclonais que bloqueiam receptores de pontos de controle imunológicos (CTLA-4, PD-1 e PD-L1)

O rápido progresso da Oncologia observado nos últimos anos é resultado de avanços na ciência básica e estudos translacionais envolvendo campos do conhecimento científico, como a Biologia Molecular e Celular, a Virologia e a Imunologia. Uma resposta imune adequada necessita de um mecanismo regulatório dinâmico atuante, já que uma resposta exacerbada pode ser tão ou mais deletéria ao organismo quanto a ausência de resposta contra um patógeno ou uma célula neoplásica, por exemplo. Os antígenos ou neoantígenos expressos pelas células tumorais são processados e apresentados aos linfócitos T *helper* por células apresentadoras de antígenos especializadas (*antigen presenting cells* – APCs) através do antígeno leucocitário humano classe II (*human leucocyte antigen class II* – HLA II). A ativação e a proliferação das células T após o reconhecimento e o acoplamento dos seus receptores (TCRs) ao complexo HLA/(neo)antígeno dependerá da presença de sinais adicionais coestimulatórios, principalmente derivados da ligação entre CD28 presente nas células T e CD80/86 (B7-1/B7-2) nas APCs. Na ausência desse segundo sinal, interpreta-se biologicamente que determinado antígeno não é patológico ou é próprio, e um mecanismo de tolerância se estabelece. Por outro lado, na presença de um sinal coestimulatório apropriado, uma resposta inflamatória é montada contra as células que carregam este antígeno. Soma-se a isso uma resposta humoral com recrutamento de células T citotóxicas mediado pelo antígeno leucocitário humano classe I (*human leucocyte antigen class I* – HLA I), quando são liberadas numerosas citoquinas necessárias para a proliferação, sobrevivência e tráfego de células efetoras para o ambiente onde se encontra o tumor. Alguns desses sinais coestimulatórios presentes são o coestimulador de células T induzíveis (*inducible T cell co-stimulator* – ICOS), proteínas relacionadas com receptores do fator de necrose tumoral induzidos por glicocorticoides e os membros 4 (OX40 ou CD134) e 9 (4-1BB ou CD137) da superfamília de receptores do fator de necrose tumoral, cujas funções são amplificar e manter uma ativação global da resposta imune¹.

O receptor CD28, presente nos linfócitos T, e seus ligantes B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86), presentes na superfície das APCs, são alguns dos mais importantes sinais coestimulatórios conhecidos. A proteína associada ao linfócito T citotóxico (*cytotoxic T lymphocyte-associated protein* – CTLA-4 ou CD152) é uma proteína intracelular que, após acoplamento do receptor das células T e ativação destas através de CD28, passa à superfície e determina um sinal inibitório intracelular. Esta molécula é homóloga ao CD28 e também se liga aos receptores B7-1 e B7-2, porém com uma afinidade muito maior. A ação do

CTLA-4 parece ser mais relevante nos estágios iniciais de desenvolvimento dos linfócitos T nos órgãos linfoides regionais secundários, impedindo assim a geração de células T efetoras e seu retorno para o microambiente tumoral. O uso de anticorpos que ativam CTLA-4 *in vitro* promove uma inibição da proliferação de linfócitos T, redução da produção de IL-2 por essas células (estimulada por anticorpos anti-CD3) e induz apoptose das células T ativadas. O bloqueio do CTLA-4 por anticorpos intactos ou fragmentados, por outro lado, estimula a proliferação desses mesmos linfócitos. Ao utilizarem-se modelos animais, foi demonstrado que cobaias deficientes em CTLA-4 exibiam desordens proliferativas severas de células T que levavam a falência orgânica múltipla e morte².

Um marco importante para a Imuno-Oncologia foi estabelecido a partir de estudos liderados por James Allison e Jeffrey Bluestone. Estes cientistas testaram a hipótese de que o bloqueio da molécula de CTLA-4 com anticorpos bivalentes não estimulatórios removeria o sinal inibitório das células T, o que resultaria em um aumento da rejeição às células tumorais positivas para B7-1 injetadas em murinos, neste caso, células de carcinoma de cólon. Dois grupos foram tratados com administrações intraperitoneais seriadas de anticorpos anti-CTLA-4 ou anti-CD28, o que resultou em inibição do crescimento tumoral no primeiro grupo comparado ao grupo que recebeu anti-CD28 e controles não tratados. Quando expostos novamente a enxertos de células tumorais, murinos previamente tratados com anti-CTLA-4 rejeitavam os novos enxertos, sugerindo o desenvolvimento de uma memória imunológica. Interessante observar que mesmo tumores com ausência de expressão de B7-1 apresentaram redução tumoral quando expostos a anti-CTLA-4, provavelmente pela participação de APCs no processo de transferência e apresentação de antígenos tumorais. O conceito, portanto, de inibição dos pontos de controle imunológicos implica bloquear os mecanismos imunoreguladores inerentes ao sistema imunológico e que estão envolvidos na prevenção da autoimunidade e no controle de reações imunológicas excessivas contra certos antígenos aos quais somos expostos. Em conjunto, estes resultados indicaram que a remoção de sinais inibitórios através do bloqueio de CTLA-4 poderia aumentar a imunidade antitumoral e promover resposta *in vivo*³.

Após publicação destes resultados pré-clínicos, esta mesma estratégia passou a ser utilizada em cenários clínicos com o objetivo de ativar ou reativar uma resposta imune celular mais robusta e facilitar a destruição tumoral. Entre vários tipos de tumores sólidos testados, estudos iniciais identificaram respostas mais relevantes ao bloqueio do CTLA-4 em pacientes com melanoma. Dois anticorpos humanos bloqueadores de CTLA-4 – o ipilimumabe e o tremelimumabe – foram testados.

Dois estudos de fase III demonstraram que o ipilimumabe foi o primeiro tratamento que significativamente aumentou a sobrevida de pacientes com

melanoma metastático quando comparado com vacina utilizando a glicoproteína 100 (gp100) ou com tratamento quimioterápico padrão utilizando dacarbazina. O primeiro estudo comparou ipilimumabe sozinho e em combinação com gp100 com pacientes em que apenas a vacina havia sido utilizada para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático e que haviam recebido algum tratamento prévio para doença metastática. Tal estudo mostrou que o ipilimumabe sozinho ou associado a gp100 aumentou a taxa de sobrevida global (SG) comparada ao uso de gp100 apenas (SG mediana de 10,1 meses para ipilimumabe contra 6,4 meses para gp100 – HR: 0,66; $p=0,003$). Mais de 70% dos 676 pacientes incluídos tinham metástases em SNC e 36%, desidrogenase láctica (DHL) elevada, marcadores associados a mau prognóstico. O benefício para ipilimumabe foi independente de idade, sexo, nível basal de DHL, estágio da doença metastática ou uso prévio de IL-2. Cerca de 60% dos pacientes apresentaram algum efeito adverso imunomediado, entre os quais 10% a 15% foram considerados de graus 3 ou 4, comparados a uma taxa de 3% nos pacientes que receberam apenas a vacina⁴. Robert *et al.* conduziram o outro estudo de fase III envolvendo o uso de ipilimumabe, com a dose de 10mg/kg e associado à dacarbazina 850mg/m², comparado ao uso de dacarbazina associado a placebo em tratamento de primeira linha para pacientes com melanoma metastático (metástases em SNC não permitidas). Este estudo incluiu 502 pacientes e demonstrou que o ipilimumabe, em combinação com a dacarbazina, comparado à dacarbazina e ao placebo, foi capaz de aumentar de forma significativa a sobrevida global de pacientes com melanoma irressecável ou metastático em primeira linha (SG mediana de 11,2 meses para a combinação contra 9,1 meses para dacarbazina apenas – HR: 0,72; $p<0,001$). Mais de 50% eram pacientes M1c e mais de 35% tinham DHL elevada.

Veja esse conteúdo na íntegra
acessando a OC Academia:
<http://ocacademia.com>

