
ANÁLISE DOS ASPECTOS CITOTÓXICOS E MOLECULARES DE LINFÓCITOS T NA IMUNOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

ANALYSIS OF CYTOTOXIC AND MOLECULAR ASPECTS OF T LYMPHOCYTES IN ANTINEOPLASTIC IMMUNOTHERAPY

Bárbara Naiane Souza Silva Pereira¹, Bruna de Oliveira Assunção dos Santos¹, Isabela dos Santos Oliveira¹, Isabella Silva Ferreira¹, Kervim Deyvison Rocha dos Santos¹, Pedro Rodrigues de Lima Filho¹, Sarah Pedreira Coutinho da Silva¹, Thaíssa Almeida de Matos¹, Vanessa Silva de Carvalho¹, Franklin Emmanuel Brizolara Pereira Filho^{2*}.

1 - Discentes do Curso de Biomedicina, Faculdade da Região Sisaleira – FARESI

2 - Docente do Curso de Biomedicina, Faculdade da Região Sisaleira - FARESI

RESUMO:

O câncer é um grupo de distúrbios que ocorrem devido a um crescimento desorganizado das células de determinado tecido. Estudos sobre a ação do sistema imunológico no combate ao câncer vêm sendo desenvolvidos, com a descoberta da capacidade das células imunes de reconhecer e combater as neoplasias. Entretanto, alguns tipos de tumores acabaram desenvolvendo mecanismos de resistência contra o sistema imune, em que inibem a ação de receptores chamados checkpoints imunológicos. O objetivo do presente artigo é analisar, com auxílio de revisão bibliográfica, os aspectos citotóxicos e moleculares de linfócitos T na imunoterapia antineoplásica. As imunoterapias antineoplásicas se mostram vitais para o sucesso no tratamento contra o câncer, principalmente no que tange a utilização dos Linfócitos T, os quais agem diretamente no reconhecimento de antígenos tumorais e na morte dessas células por toxicidade, bem como através da inibição dos checkpoints imunológicos, impedindo que os tumores se camuflam no organismo. Portanto, é imperativo que mais estudos e pesquisas sejam realizados sobre esse tipo de imunoterapia.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer. Tumor. Checkpoints Imunológicos.

ABSTRACT:

Cancer is a group of disorders that occur due to disorganized growth of cells in a certain tissue. Studies on the action of the immune system in combating cancer have been developed, with the discovery of the ability of immune cells to recognize and combat neoplasms. However, some types of tumors end up developing resistance mechanisms against the immune system, in which they inhibit the action of receptors called immune checkpoints. The objective of this article is to analyze, through a literature review, the cytotoxic and molecular aspects of T lymphocytes in antineoplastic immunotherapy. Antineoplastic immunotherapies are vital for successful cancer treatment, especially with regard to the use of T Lymphocytes, which act directly in the recognition of tumor antigens and the death of these cells due to toxicity, as well as through the inhibition of immunological checkpoints. preventing tumors from camouflaging themselves in the body. Therefore, it is imperative that more studies and research are carried out on this type of immunotherapy.

KEYWORDS: Cancer. Tumor. Immunological Checkpoints.

1. INTRODUÇÃO

De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2023), o câncer, também denominado tumor maligno, é um grupo de mais de 100 distúrbios que ocorrem devido a um crescimento desorganizado das células de determinado tecido, as quais conseguem se agrupar em forma de tumores, possuindo capacidade de acometer tecidos vizinhos ou regiões mais distantes de sua origem, caracterizando as chamadas metástases.

Existe normalmente uma rígida regulação da proliferação celular no organismo a partir de fatores que estimulam ou inibem essa ação, os quais se baseiam em um equilíbrio, ou seja, a ativação do crescimento inativa os mecanismos inibitórios e vice-versa, promovendo assim uma homeostase tecidual (LOPES et al., 2022). Todavia, em alguns momentos, esses sistemas regulatórios sofrem alterações, que favorecem uma multiplicação desordenada das células, dando início a formação de neoplasias, que podem ser benignas ou malignas. Um tumor benigno é aquele em que o crescimento celular é contido em uma única região, não sofrendo metástases, sendo assim menos agressivo; já o tumor maligno se prolifera para vários tecidos, sendo considerado metastático, e mais agressivo (LOPES et al., 2022).

As principais causas do câncer são as mutações genéticas, que podem ser originadas a partir de substâncias químicas carcinogênicas, radiações e até mesmo a ação de certos vírus. Essas alterações ocorrem principalmente nos proto-oncogenes, que são aqueles que estimulam o acontecimento do ciclo celular de forma correta, agindo na proliferação e diferenciação celular e, quando em processo mutagênico, acabam sofrendo desregulação, sendo denominados oncogenes; e nos genes supressores de tumor, os quais inibem a formação dessas células malignas, e, ao sofrerem modificações, perdem sua capacidade de controle no desenvolvimento celular desenfreado (SANTOS et al., 2021).

A partir do século XIX, estudos sobre a ação do sistema imunológico no combate ao câncer vêm sendo desenvolvidos, com a descoberta da capacidade das células imunes de reconhecer e combater as neoplasias, levando à elaboração do conceito de imunovigilância, o qual se baseia no reconhecimento de proteínas cancerígenas pelos linfócitos T, quando essas estão ligadas às células apresentadoras de antígeno (APCs), através do complexo de histocompatibilidade (MHC) (JORGE, 2019).

Entretanto, alguns tipos de tumores acabaram desenvolvendo mecanismos de resistência contra o sistema imune, em que inibem a ação de receptores chamados

checkpoints imunológicos, os quais são encarregados da tolerância imunológica e da autoimunidade, criando assim um cenário em que as células neoplásicas não podem ser atacadas pelos leucócitos (SANTOS et al., 2021). Portanto, o objetivo do presente artigo é analisar os aspectos citotóxicos e moleculares de linfócitos T na imunoterapia antineoplásica.

2. METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada durante os meses de outubro e novembro de 2023, por meio de revisão de literatura, desenvolvida através da busca em dissertações e artigos científicos selecionados nas bases de dados Google Acadêmico, Scielo, Lilacs e PubMed, sendo os materiais escolhidos primeiramente mediante as palavras-chave Imunoterapia, Neoplasias, Checkpoints Imunológicos, Linfócitos T e Células Tumorais, e em seguida pelo ano de publicação, em que foram eleitos apenas aqueles no espaço de tempo entre 2017 e 2023, com exceção de um livro do ano de 2010.

Foram encontradas 28 publicações, das quais 18 estavam em língua portuguesa, seis em língua inglesa e quatro em língua espanhola. Os critérios de exclusão se relacionaram com o objetivo específico da pesquisa, em que aqueles que foram descartados fugiam do tema central proposto. Com isso, os textos designados foram 13, dos quais 11 estão em língua portuguesa e dois em língua inglesa, sendo eles 11 artigos científicos, um livro e um site.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A pesquisa foi realizada durante os meses de outubro e novembro de 2023, por meio de revisão de literatura, desenvolvida através da busca em dissertações e artigos científicos selecionados nas bases de dados Google Acadêmico, Scielo, Lilacs e PubMed, sendo os materiais escolhidos primeiramente mediante as palavras-chave imunoterapia, neoplasias, checkpoints imunológicos, linfócitos T e células tumorais, e em seguida pelo ano de publicação, em que foram eleitos apenas aqueles no espaço de tempo entre 2017 e 2023, com exceção de um livro do ano de 2010.

Foram encontradas 28 publicações, das quais 18 estavam em língua portuguesa, seis em língua inglesa e quatro em língua espanhola. Os critérios de exclusão se relacionaram com o objetivo específico da pesquisa, em que aqueles que foram

descartados fugiam do tema central proposto. Com isso, os textos designados foram 13, dos quais 11 estão em língua portuguesa e dois em língua inglesa, sendo eles 11 artigos científicos, um livro e um site.

3.1 Aspectos Celulares: Ação Citotóxica de Linfócitos T

Os Linfócitos T são células imunológicas que possuem, em sua membrana, Receptores de Células T, chamados TCRs, bem como correceptores conhecidos como CD4 ou CD8. A função desses receptores é reconhecer, através do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), os antígenos presentes nas células de patógenos, bem como células neoplásicas (JORGE, 2019; MURPHY, TRAVERS e WALPORT, 2010).

Essas moléculas antigênicas podem ser anunciadas por duas vias diferentes: a primeira é através das células apresentadoras de antígenos, as APCs (células dendríticas, macrófagos e linfócitos B), as quais possuem em sua superfície o MHC II, que se comunica com o TCR dos linfócitos T CD4. Já a segunda ocorre por meio de células não-APCs (infectadas pelo microrganismo), as quais possuem em sua membrana o MHC I, que se relaciona com os linfócitos T CD8. (TEIXEIRA et al., 2019; LINS et al., 2022).

Essa ação dos linfócitos T é de extrema importância, uma vez que além de combater microrganismos, também ataca células neoplásicas, através do reconhecimento de proteínas presentes na membrana desses tumores. Mais recentemente, surgiu uma conjectura de que o sistema imunológico é capaz de modular a imunogenicidade dos tumores, levando a sua diminuição (JORGE, 2019; TEIXEIRA et al., 2019).

Esse procedimento foi intitulado como imunoedição, envolvendo três fases: eliminação, equilíbrio e escape. Na etapa de eliminação, as citocinas e células da imunidade inata e adquirida reconhecem e eliminam as células tumorais. Na fase do equilíbrio, as células que não foram eliminadas na primeira etapa permanecem de forma moderada no organismo. E por último, a fase de escape, em que há um crescimento frenético das células a partir de escapes que ocorreram no sistema imunológico, como resistência a toxicidade, alterações na apresentação de antígenos e no MHC (PIRES e MOURA, 2017; JORGE, 2019).

Apesar de todos esses esforços, o sistema imunológico, através da ação dos linfócitos T, ainda não consegue combater de forma expressiva as neoplasias, gerando um grande impacto negativo. Entretanto, uma recente descoberta proporcionou novos horizontes para esse impasse: a evidenciação da utilização dos checkpoints imunológicos

na terapia antineoplásica (TEIXEIRA et al., 2019).

3.2 Aspectos Moleculares: Checkpoints Imunológicos

Mesmo sendo um complexo de defesa, o sistema imunológico, em condições normais, não ataca suas próprias células, uma vez que entende que elas não são uma ameaça, condição chamada de Tolerância Imunológica. Além disso, também existe um sistema de modulação imune, em que um controle das respostas exageradas contra inflamações, infecções e neoplasias é estabelecido (SANTOS et al., 2021; LINS et al., 2022).

Essa modulação imunológica se dá pela presença de moléculas chamadas checkpoints imunológicos, que são proteínas encontradas na superfície da membrana dos linfócitos T, as quais possuem a função de inibição, ou seja, elas impedem que os linfócitos T ataquem outras células do organismo, agindo como uma tolerância sistêmica (CASTRO, 2019; GOMES et al., 2019; REIS e MACHADO, 2020; LINS et al., 2022).

Isso ocorre quando existe ou não um reconhecimento por parte do checkpoint em relação a outra molécula, presente na superfície dessas outras células. Quando o linfócito T reconhece uma célula através do complexo TCR-MHC, ele libera suas citocinas e destrói a mesma. Entretanto, se essa célula possuir uma proteína que se liga ao checkpoint, essa ação citotóxica é inibida, e a célula não sofre danos (CASTRO, 2019; GOMES et al., 2019; REIS e MACHADO, 2020; LINS et al., 2022).

Os principais checkpoints imunológicos são o Antígeno 4 associado ao Linfócito T Citotóxico (CTLA-4) e a proteína celular de morte programada (PD-1). A atuação do CTLA-4 está relacionada à anergia do linfócito T, isto é, a diminuição da interação da célula ao antígeno; o PD-1 se manifesta através da emissão de sinais inibitórios no citoplasma do linfócito T, promovendo uma maior tolerância aos antígenos próprios (PIRES e MOURA, 2018; CASTRO, 2019; JORGE, 2019; LINS et al., 2022).

Entretanto, assim como as células normais do organismo, algumas neoplasias também possuem receptores que se ligam aos checkpoints imunológicos, inibindo assim a ação dos linfócitos T. Com isso, a destruição dessas células cancerígenas não ocorre. Com isso, pesquisas foram desenvolvidas com o intuito de buscar formas de inibição desses checkpoints imunológicos objetivando uma nova perspectiva para o tratamento oncológico (PIRES e MOURA, 2018; TEIXEIRA et al., 2019).

O surgimento da imunoterapia antineoplásica com inibidores de checkpoints imunológicos trouxe uma alternativa aos tratamentos existentes contra o câncer, como as cirurgias, a radioterapia e a quimioterapia, elevando o conhecimento sobre a importância do sistema imune para essa questão (BENTO, 2018).

A inibição dos checkpoints imunológicos apresenta-se através da terapia imunomoduladora, que consiste na utilização de anticorpos monoclonais contra as moléculas CTL-4 e PD-1 dos linfócitos T, restabelecendo a atuação imunológica desses leucócitos contra as células neoplásicas (BENTO, 2018; CASTRO, 2019, GOMES et al., 2019).

Atualmente, vários anticorpos inibidores dos checkpoints imunológicos (ICI) foram aprovados (CASTRO, 2019), sendo comercializados em forma de fármacos, sendo os principais o ipilimumabe, o nivolumabe, o pembrolizumab, o atezolizomab, o avelumab e o durvalimab (GOMES et al., 2019; LOPES et al., 2022).

É possível diferenciar dois tipos de ICI, aqueles que inibem a ação do CTLA-4 e aqueles que inibem o PD-1. O ipilimumabe age contra o CTLA-4, o nivolumabe, o pembrolizumab, o atezolizomab, o avelumab e o durvalimab possuem atividade inibitória no PD-1. Esses agentes imunoterapêuticos se mostram efetivos em melanomas, carcinoma renal e urotelial, câncer de próstata e de ovário, câncer de pulmão, linfoma de Hodgkin, entre outros (JORGE, 2019; REIS e MACHADO, 2020; LOPES et al., 2022).

4. DISCUSSÃO

James P. Allison, imunologista da Universidade do Texas, nos Estados Unidos, revelou a regulação negativa do CTLA-4, mostrando que esse antígeno inibe a ativação de células imunes, bem como pode estar ligado ao desenvolvimento de células neoplásicas. Tasuku Honjo, pesquisador da Universidade de Kioto, no Japão descreveu outra proteína, a PD-1, como sendo bloqueadora direta da ação linfocítica (TEIXEIRA et al., 2019).

Com isso, a possibilidade de inibir a atividade dessas proteínas se tornou uma evolução dos tratamentos antineoplásicos, representando um grande avanço para a ciência oncológica, principalmente com a utilização das imunoterapias, as quais se mostraram eficazes no combate a vários tipos de tumores (TEIXEIRA et al., 2019; SANTOS, et al 2021.)

Entretanto, como é comum em vários tipos de terapêutica, as reações adversas da inibição dos checkpoints imunológicos também estão presentes, as quais acometem por

volta de 50% dos pacientes, e ocorrem devido à característica imunológica do tratamento, sendo principalmente permeada pela toxicidade dos linfócitos T (GOMES et al., 2019; REIS e MACHADO, 2020; SANTOS, et al 2021).

Sendo assim, todos os tecidos e órgão podem ser afetados, porém, os principais e suas manifestações clínicas respectivamente são a pele, com rash cutâneo, prurido ou vitiligo, o sistema gastrintestinal, com diarreias e colites, o fígado, com hepatotoxicidade, o sistema endócrino, com endocrinopatias diversas, e os pulmões, com pneumonites (CASTRO, 2019; GOMES et al., 2019).

Concomitantemente a esse aspecto, a terapêutica ainda possui certas limitações, em que alguns tipos de neoplasias possuem uma resposta mais expressiva que outras, sendo apenas de 20 a 30% dos pacientes favorecidos com um feedback considerável e duradouro (BENTO, 2018; REIS e MACHADO, 2020).

Apesar desses impasses, a imunoterapia antineoplásica com inibidores de checkpoints imunológicos continua sendo um caminho para o tratamento oncológico, uma vez que se faz eficiente no desenvolvimento de respostas imunes antitumorais, na diminuição do tamanho dos tumores, bem como no aumento da sobrevida do paciente (GOMES et al., 2019; LOPES et al., 2022).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O crescimento no número de indivíduos acometidos pelo câncer é evidente, por isso as pesquisas de novas terapêuticas são essenciais, na medida que é por meio delas que os pacientes oncológicos têm uma chance de prolongar suas vidas ou, até mesmo, obterem a cura. As imunoterapias antineoplásicas se mostram vitais para o sucesso no tratamento contra o câncer, principalmente no que tange a utilização dos linfócitos T, os quais agem diretamente no reconhecimento de antígenos tumorais e na morte dessas células por toxicidade, bem como através da inibição dos checkpoints imunológicos, impedindo que os tumores se camuflam no organismo.

Portanto, é imperativo que mais estudos e pesquisas sejam realizados sobre esse tipo de imunoterapia, no intuito de melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento, promover uma maior especificidade molecular entre as neoplasias e as células imunes, bem como diminuir os efeitos adversos provocados, trazendo assim progressos para a saúde pública, e principalmente promovendo qualidade de vida e esperança para esses indivíduos.

6. REFERÊNCIAS

BENTO, D. F. A. Monitorização imunológica da terapia com inibidores de checkpoints imunológicos em pacientes com cancro de pulmão. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). O que é o câncer? 2022. Acesso em: 02 de novembro de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>

CASTRO, M. A. A. J. Endocrinopatias secundárias ao uso de inibidores de checkpoints imunológicos: a propósito de um caso clínico. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa, 2019.

GOMES, N. et al. Toxicidade cutânea dos inibidores de checkpoint imunológico: uma revisão narrativa. *Acta Med Port*, v. 33, n. 5, p. 335-343, mai. 2020.

JORGE, J. J. Imunoterapia no tratamento do câncer. *Arq Asma Alerg Imunol*, v. 3, n. 2, p. 133-138, jun. 2019.

LINS, M. V. et al. Inibidores de checkpoints imunológicos no tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC). *Rev. Bras. Ciênc. Biomed*, v. 3, p. 1-8, jun. 2022.

LOPES, A. L. et al. A influência dos inibidores de checkpoint imunológico na sobrevida do paciente com câncer. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 2, p. 5635-5646, mar/abr 2022.

MURPHY, K.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. Introdução à imunobiologia e à imunidade inata. In: *Imunologia de Janeway*. 7ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2010.

PIRES, E. M.; MOURA, C. Immune checkpoint inhibitors in melanoma: review and update.

Revista SPDV, v. 76, n. 3, p. 237-252, jul. 2018.

PIRES, E. M.; MOURA, C. Immune response in melanoma: a basis to understand the role of immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. *Revista SPDV*, v. 76, n. 1, p. 47-52, dez. 2017.

REIS, A. P.; MACHADO, J. A. N. Imunoterapia no câncer – inibidores do checkpoint imunológico. *Arq Asma Alerg Imunol*, v. 4, n. 1, p. 72-77, fev. 2020.

REZENDE, M. A.; BONE, Y. C. O papel das células natural killer na terapia anti-câncer. In: SEMINÁRIO INTERINSTITUCIONAL DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, XXVII, 2022, Cruz Alta. Resumo Expandido (Anais Unicruz), Cruz Alta: Revista Eletrônica Unicruz, 2022.

SANTOS, J. P. et al. Reações adversas imunomediadas em pacientes tratados com inibidores de checkpoints imunológicos em um hospital filantrópico de Salvador. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 2, fev. 2021.

TEIXEIRA, C. T. et al. Proteínas de checkpoint imunológico como novo alvo da imunoterapia contra o câncer: revisão da literatura. *HU rev.*, v. 45, n. 3, p. 325-333, out. 2019.

***Autor(a) para correspondência:**

Franklin Emmanuel Brizolara Pereira Filho

Email: franklinpereira57@gmail.com

Faculdade da Região Sisaleira e Mestrando em Biotecnologia na UEFS

RECEBIDO: 24/11/2023 ACEITE: 28/03/2024