

Os benefícios da imunoterapia no tratamento da leucemia na vida adulta

Sarah de Castro Damasceno¹; Ana Lara Pereira de Resende¹; Arthur Simão Vilela¹; Gustavo França Resende¹; João Paulo Ferreira de Freitas Alves¹; Waleska Meireles Carneiro²; Sara Fernandes Correia².

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.
2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: Essa mini revisão integrativa aborda a relação entre a imunoterapia e o tratamento de cânceres hematológicos. Com base em estudos, a revisão destaca a importância do conhecimento dos riscos e benefícios dessa prática para o progresso dos tratamentos oncológicos. A metodologia envolveu uma busca detalhada de artigos na Pubmed e Scielo, resultando em 5 estudos relevantes após rigorosos critérios de inclusão. Os resultados evidenciam a eficiência da imunoterapia como tratamento oncológico, principalmente através da manipulação especializada de células como a NK e as células B CD19, as quais foram capazes de atacar ou bloquear a proliferação das células cancerígenas. A discussão aponta os mecanismos da imunoterapia utilizados e a sua influência na eficiência do tratamento, evidenciando os fatores a serem aprimorados na evolução desse recurso terapêutico. A conclusão ressalta que os resultados encontrados pelos estudos respondem o objetivo proposto e confirmam a eficiência da imunoterapia como método de tratamento da leucemia e com menor quantidade de efeitos colaterais em comparação aos outros tratamentos.

Palavras-chave:
Adulto.
Leucemia.
Câncer.

INTRODUÇÃO

A leucemia é um tipo de câncer que afeta os tecidos formadores de sangue, incluindo a medula óssea e o sistema linfático, em que há a proliferação descontrolada dos leucócitos. Nesse sentido, devido às complicações da fisiopatologia dessa doença, tais como a imunossupressão, tratá-la de maneira eficaz e segura se tornou um desafio para os profissionais de saúde. Com isso, segundo Nagai e Nagai a imunoterapia mostrou-se benéfica para solucionar tal problemática devido a sua precisão e sua especificidade, pois é projetada para direcionar o sistema imunológico do corpo a identificar e atacar

especificamente as células cancerígenas, minimizando danos às células saudáveis, gerando redução de efeitos colaterais comparado a outros tratamentos oncológicos como quimioterapia. Assim, é essencial estudos nessa perspectiva, a fim de promover tratamentos cada vez mais específicos e com menos reações adversas e danosas ao paciente¹.

Dessa forma, essa presente mini revisão tem como objetivo analisar a relação entre a imunoterapia e o tratamento de cânceres hematológicos com o intuito de demonstrar quais são os benefícios e os riscos decorrentes dessa prática, sobretudo, sobre a saúde de adultos (18 a 59 anos). A compreensão detalhada desse estudo pode contribuir para otimizar cuidados oncológicos de futuros pacientes acometidos por essa doença, melhorando a perspectiva dos tratamentos atuais.

METODOLOGIA

A presente mini revisão integrativa de literatura buscou responder à questão norteadora: Quais os benefícios da imunoterapia no tratamento da leucemia na vida adulta? Os artigos foram buscados na base de dados Pubmed e SciELO, utilizando os descritores pesquisados no DECS: “Adult”, “Leukemia” e “Cancer” por operadores booleanos (AND). A pesquisa foi realizada em março de 2024 e, para a seleção dos artigos, foi definido que o estudo deveria ressaltar a relação da imunoterapia e leucemia. Dessa forma, foram encontrados 4743 artigos, utilizando a inclusão dos publicados nos últimos 5 anos e na língua inglesa. Desses, foram excluídas todas as literaturas de fontes secundárias e de acesso não livre, além daqueles que possuíam um conteúdo mais amplo do que o proposto pelo estudo. Dessa maneira, foram selecionados 8 artigos originais, porém, nessa revisão, serão ressaltados 5.

RESULTADOS

Os resultados apresentados nos cinco artigos selecionados, nesta mini revisão integrativa, será descrita em um panorama geral por meio do Quadro 1. Observa-se nos artigos que o tratamento oncológico leucêmico através da imunoterapia trouxe benefícios para a saúde dos pacientes, sobretudo pela manipulação especializada das células sanguíneas, as quais foram capazes de atacar ou bloquear a proliferação das células cancerígenas. Dessa forma, nota-se que esse tratamento é eficaz e seguro.

Com isso, de acordo com os estudos demonstrados por Nagai e Nagai o uso da Terapia Amplificada Natural Killer (ANK) demonstrou um efeito eficaz e terapeuticamente seguro, uma vez que as células NK possuem um maior efeito anticancerígeno dentre os leucócitos presente no sangue. Dessa forma, ao retirar essas células do corpo do paciente, cultivá-las dentro do laboratório, de

maneira a amplificar seu efeito imunogênico, e reintroduzi-las no sangue demonstrou resultados satisfatórios para o combate da leucemia/linfoma de células T (LTA) causado pelo vírus da leucemia de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), em comparação a outras formas de tratamento como a quimioterapia, por exemplo. Logo, durante os testes, observou-se uma remissão completa dos tumores cutâneos causados por essa doença em uma paciente, comprovando que essa terapia pode aumentar o tempo médio de vida dos enfermos¹.

Mediante as descobertas de Aminov *et al.*, as células leucêmicas resistentes à imunoterapia demonstraram uma diminuição na expressão dos co-estimuladores de células B CD19 e CD22. Esta redução na expressão pode contribuir para a recorrência da doença. No entanto, a sinalização BTK, associada ao Receptor de Célula B (BCR), emergiu como uma via terapêutica viável para abordar as células resistentes ao CD19. Mesmo na ausência de expressão de CD19, o BCR continua a desempenhar um papel na proliferação celular cancerígena. Entretanto, essa via de propagação é mais lenta e mais susceptível à inibição através da via BTK. Portanto, a inibição dessa última apresenta-se como uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento da leucemia por meio da imunoterapia².

No artigo de Schewe *et al.*, os resultados apresentados mostram que o bloqueio da proteína CD47 (responsável pela sinalização de "não ataque") em linhagens celulares de leucemia linfoblástica aguda precursora de células B (BCP-ALL), juntamente com a expressão de superfície e citogenética variadas de CD-19 (proteína de superfície da célula B) aumentam a potência do Anticorpo Monoclonal CD19-DE (variante de CD19) em relação a outros métodos abordados³.

No artigo de Kawamura *et al.*, os resultados mostram que o preparo de células T transduzidas por PDR+TCR (receptores de células T que estão envolvidos na persistência de células tumorais), usando um vetor retroviral siTCR, demonstrou uma eficácia citotóxica do gene Tax-siCTLs em linhagens celulares de células T infectadas contra o Vírus Linfotrópico de Células T Humanas tipo 1 (HTLV-1) e células ATL primárias (linfoma de células T) *in vitro*. Porém, essa citotoxicidade foi efetivamente anulada pelo mAb (anticorpo monoclonal) anti-HLA classe I, mas não pelo mAb anti-HLA-DR. Somado a isso, os resultados obtidos pela análise dos efeitos anti-ATL/HTVL-1 mediados por Tax-siCTLs em 3 camundongos mostram que o tumor diminuiu acentuadamente após 4 inoculações e finalmente desapareceu em 9 semanas. Em contraste, nos ratos não tratados o tumor rapidamente aumentou e morreram dentro de 9 semanas devido ao tumor em progressão⁴.

Com base nos estudos de Nakashima *et al.*, os resultados mostram que as células NK derivadas de pacientes com leucemia-linfoma de células T do adulto (ATL) exibiram uma citotoxicidade altamente potente e estável contra células infectadas pelo vírus linfotrópico T humano tipo I (HTLV-1), como no caso das HDs (sangue periférico de doadores jovens e saudáveis -doravante denominados HDs). Tomadas em conjunto, é mais provável que as células T PTA/IL-2/IL-18-expandidas e as células NK sejam células efetoras imunes ideais para terapia celular adotiva contra ATL⁵.

Tabela 1: Compilações bibliográficas

Autor/Ano	Título	Objetivos	Resultados e considerações finais
KENJIRO, Nagai; Nagai, Sho.2022.	Effectiveness of Amplified Natural Killer (ANK) Therapy for Adults .	Testar a eficácia e a segurança da Terapia Amplificada Natural Killer (ANK) para adultos com Leucemia/Linfoma de Células T (ATL).	Neste estudo, a imunoterapia ANK mostrou um efeito seguro e terapeuticamente útil frente ao objetivo proposto. Nesse sentido, em alguns pacientes, o câncer permaneceu em remissão completa após esse tratamento.
Aminov et al.,2024.	Immunotherapy-resistant acute lymphoblastic leukemia cells exhibit reduced CD19 and CD22 expression and BTK pathway dependency.	Analisar o modelo in vitro de resistência adaptativa às imunoterapias contra o coestimuladores CD19 e CD22	A pesquisa sugere que, mediante a resistência das células cancerígenas à via CD19, o tratamento pela imunoterapia sugere que inibir as vias BCR e MEK pode ser uma estratégia terapêutica eficaz para tratar pacientes com a leucemia linfoblástica aguda B comum (LLAB) resistente ao tratamento direcionado ao CD19.
Schewe et al.;2023.	Enhanced potency of immunotherapy against B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia by combination of an Fc-engineered CD19 antibody and CD47 blockade	Investigar a eficácia terapêutica de um anticorpo CD19 Fcγ projetado para aprimorar a mobilização de células efectoras e a fagocitose celular mediada por anticorpos.	O bloqueio de CD47 aumenta a fagocitose mediada por anticorpos pela CD19-DE em linhagens celulares BCP-ALL.

Kawamura <i>et al.</i> ; 2020.	Development of a Unique T Cell Receptor Gene-Transferred Tax-Redirected T Cell Immunotherapy for Adult T Cell Leukemia	Desenvolver uma abordagem de imunoterapia utilizando células T redirecionadas para o tratamento da LTA.	Foi mostrado que os Tax-siCTLs exercem fortes efeitos anti-ATL/HTLV-1 sem reação significativa contra células normais tanto in vitro como in vivo. No entanto, a atividade citotóxica contra células ATL não foi consistente, apesar da expressão Tax detectável.
Nakashima <i>et al.</i> ; 2024.	Development of Innate-Immune-Cell-Based Immunotherapy for Adult T-Cell Leukemia–Lymphoma	Desenvolver modalidades terapêuticas alternativas, consideramos a possibilidade de terapia de infusão aproveitando células T γδ e células NK expandidas usando um novo pró-fármaco bifosfonato contendo nitrogênio (PTA) e interleucina (IL)-2/IL-18	As células T γδ foram expandidas 1998 vezes e as células NK 12 vezes, indicando eficiência na expansão ex vivo, independentemente da idade ou infecção pelo HTLV-1. Os anticorpos anti-CCR4 aumentaram a atividade citotóxica das células T e NK contra células T CD4+ infectadas com HTLV-1. A transferência de células T γδ e NK expandidas pode ser uma terapia promissora para a LTA.

DISCUSSÃO

Nesse viés, segundo o artigo de Nagai e Nagai a eficácia da ANK se deve ao fato de as células leucêmicas do LTA expressarem moléculas co-estimuladoras de NK, como CD80 e CD137L. Com isso, as NK extraídas e cultivadas podem atacar tumores independentes da expressão dos genes supressores do tumor, ao contrário das células T. Dessa forma, a ANK é específica para células tumorais e possui baixo risco para danos graves do sistema imune, uma vez que também podem atacar células tumorais que expressam o cofator supressor PD-L1, o qual causaria uma imunossupressão do sistema imune normal¹.

Conforme demonstrado por Aminov *et al.*, a resistência direcionada à proteína de membrana CD19 apresenta-se como um obstáculo significativo na imunoterapia contemporânea. O aumento

substancial de recidivas após a negação regulatória do CD19 compromete a eficácia terapêutica, dada a sua importância fundamental nesse contexto. Por contraste, a manutenção da funcionalidade da via BTK através do BCR oferece uma alternativa viável para suprimir o crescimento de células resistentes ao CD19².

O artigo de Schewe *et al.*, discute sobre como o uso do anticorpo Hu5F9-IgG2 γ no bloqueio da proteína CD47 aumentou a eficácia no combate de células cancerosas e diminuiu a toxicidade da quimioterapia no futuro, além de possuir poucos efeitos colaterais. Esse menor número de efeitos adversos se dá pelo fato desse anticorpo se ligar com um domínio Fc silencioso sem direcionar o sistema imune a esses anticorpos. A combinação dessa técnica com a quimioterapia tradicional pode otimizar um regime com resultados uniformes. Esse bloqueio permitiu que os macrófagos fagocitassem mais células alvo. Embora essa experiência esteja em fase pré-clínica, os experimentos *in vitro* e *in vivo* (feitos em camundongos) sugerem uma forte eficácia desse processo³.

De acordo com o artigo de Kawamura *et al.*, os estudos realizados mostraram que os Tax-siCTLs apresentaram fortes efeitos anti-ATL/HTLV-1, sem reação significativa contra células normais tanto *in vitro* como *in vivo*. Entretanto, a atividade citotóxica contra células ATL não eram consistentes apesar da expressão detectada. A principal limitação deste estudo foi o pequeno tamanho da amostra para células ATL primárias devido à disponibilidade limitada. Logo, são necessárias investigações adicionais para esclarecer as correlações entre a expressão de Tax, a ocorrência de mecanismos de escape imunológico e a atividade citotóxica contra células ATL⁴.

No artigo do Nakashima *et al.*, os estudos realizados demonstram a eficiência da atividade citotóxica das células T $\gamma\delta$ e das NK contra as células infectadas por HTLV-1, após o aumento dessa citotoxicidade pela adição de mAb anti-CCR4. Os resultados mostram que essas células são efetivas no tratamento da HTLV-1 e a expansão das células T $\gamma\delta$ e NK derivadas de HDs é muito mais fácil do que nas células dos pacientes idosos⁵.

Frente às descobertas apresentadas, o estudo de Bonifant e Tasian contraria em certos aspectos o que foi sugerido por outras pesquisas, especialmente no que diz respeito ao tratamento da leucemia infantil, que enfrenta uma série de desafios, desde o custo até as complexidades relacionadas à atividade celular. Partindo desse contexto, o trabalho destaca a associação entre a administração de anticorpos e a ocorrência de duas síndromes clinicamente relevantes: a Síndrome de Liberação de Citocinas (SRC) e a Síndrome de Neurotoxicidade de Células Efetoras Imunológicas (ICANS), ambas manifestadas por sintomas como hipotensão, taquicardia e toxicidade orgânica. Nesse sentido, este estudo também ecoa as conclusões de outras pesquisas destacadas neste trabalho, ao identificar a regulação negativa como um fator contribuinte para a recidiva da doença. Portanto, torna-se imperativo desenvolver estratégias eficazes para lidar com essa evasão imunológica⁶.

No artigo de Maus *et al.*, retrata outros estudos relacionados ao tratamento de câncer hematológico. Nessa pesquisa, foi utilizado as células efectoras imunológicas (IEC), as quais apresentaram uma efetividade positiva contra as células cancerígenas embora apresentem uma alta toxicidade para os pacientes. No entanto, esses efeitos adversos podem ser facilmente tratados caso o diagnóstico seja feito de imediato. Dessa forma, para o sucesso da terapia, é necessário o esforço colaborativo de diferentes especialidades, incluindo terapia intensiva, neurologia, cardiologia, medicina de emergência e doenças infecciosas, além da equipe de terapia celular. Logo, estudos futuros para adicionar informações sobre a patogênese subjacente e as características patogênicas das toxicidades relacionadas à IEC fazem-se essenciais para a melhora desse tratamento⁷.

Nesse viés, os resultados apresentados no estudo de Brito *et al.* também confirmaram a eficácia da imunoterapia, porém ressaltam efeitos neurológicos adversos associados aos inibidores de checkpoint imunológico (ICI) e à terapia de células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T), as duas principais classes de imunoterapia contra o câncer. Dito isso, os profissionais de saúde, juntamente com os pacientes oncológicos, devem estar cientes dos efeitos colaterais vigentes nesse tratamento a fim de maximizar seus benefícios⁸.

CONCLUSÃO

Por fim, podemos concluir que os resultados encontrados pelas pesquisas dos artigos abordados respondem congruentemente com os objetivos propostos, confirmando a eficiência dos novos métodos de tratamento de leucemia através da imunoterapia. Este avanço é significativo, pois demonstra uma alternativa promissora aos métodos tradicionais com efeitos colaterais excessivos.

Assim, torna-se evidente que, apesar do estado inicial da maioria dos testes, a continuidade de estudos direcionados ao aperfeiçoamento de novas técnicas é de extrema importância para a medicina. Estes esforços não apenas aumentam a eficácia do tratamento, mas também melhoram a qualidade de vida dos pacientes afetados pela leucemia. Portanto, esse progresso representa um passo fundamental no caminho para uma abordagem mais segura e eficaz no combate a essa doença devastadora.

REFERÊNCIAS

¹NAGAI, Kenjiro; NAGAI Sho. EFFECTIVENESS of Amplified Natural Killer (ANK) Therapy for Adult T-cell Leukemia/Lymphoma (ATL) and Future Prospects of ANK Therapy. *Cancer Med J*. Author manuscript, **Cancer Med J**. Author manuscript, p. 0-16, 5 jun. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8986168/#:~:text=It%20is%20generally%20effective%20against,first%2Dline%20therapy%20for%20ATL>. Acesso em: 15 abr. 2024.

²AMINOV, Sarah *et al.* Immunotherapy-resistant acute lymphoblastic leukemia cells exhibit reduced CD19 and CD22 expression and BTK pathway dependency. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 134, n. 8, p. 0-29, 20 fev. 2024. American Society for Clinical Investigation. DOI: 10.1172/JCI175199. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38376944/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

³SCHEWE, Denis M. *et al.* Enhanced potency of immunotherapy against B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia by combination of an Fc-engineered CD19 antibody and CD47 blockade. **Hemasphere**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 0-8, fev. 2024. Wiley. DOI: 10.1002/hem3.48. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38435424/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

⁴KAWAMURA, Koji *et al.* Development of a Unique T Cell Receptor Gene-Transferred Tax-Redirected T Cell Immunotherapy for Adult T Cell Leukemia. **Biology Of Blood And Marrow Transplantation**, [S.L.], v. 26, n. 8, p. 1377-1385, ago. 2020. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.04.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311478/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

⁵NAKASHIMA, Maho *et al.* Development of Innate-Immune-Cell-Based Immunotherapy for Adult T-Cell Leukemia–Lymphoma. **Cells**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 128, 10 jan. 2024. MDPI AG. DOI: 10.3390/cells13020128. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38247820/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

⁶BONIFANT, Challice L.; TASIAN, Sarah K.. The future of cellular immunotherapy for childhood leukemia. **Current Opinion In Pediatrics**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 13-25, fev. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). DOI: 10.1097/MOP.0000000000000866. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851053/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

⁷MAUS, Marcela V; ALEXANDER, Sara; BISHOP, Michael R; BRUDNO, Jennifer N; CALLAHAN, Colleen; DAVILA, Marco L; DIAMONTE, Claudia; DIETRICH, Jorg; FITZGERALD, Julie C; FRIGAULT, Matthew J. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. **Journal For Immunotherapy Of Cancer**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 1-25, dez. 2020. BMJ. DOI: 10.1136/jitc-2020-001511. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33335028/>. Acesso em: 15 abr. 2024.

⁸BRITO, Marcelo Houat de. Neurologic adverse events of cancer immunotherapy. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S.L.], v. 80, n. 51, p. 270-280, maio 2022. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S116. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/tjVSLWd5nBtrN63ZgVBV3JD/?lang=en>. Acesso em: 15 abr. 2024.