



# MECANISMO DE AÇÃO E EFEITOS DA IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER

Palavras-Chave: Câncer, Imunoterapia, Oncoterad.

Autore(as):

**Julia Luize da Silva** - IB - UNICAMP

**Fernanda Regina da Silva Garcia** - IB - UNICAMP

**Julia Beatriz Mendonca da Silva** - IB – UNICAMP

**Prof. Dr. Paulo Henrique F. Caria (Orientador)** - IB – UNICAMP

---

## INTRODUÇÃO:

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte antes dos 70 anos de idade, na maioria dos países. Assim como a incorporação de hábitos e atitudes relacionadas à urbanização. O câncer é uma doença essencialmente genética resultante de alterações congênitas ou adquiridas em algumas células do paciente.

Dentre as opções de tratamento para o câncer há cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou transplante de medula óssea (para casos específicos). A imunoterapia é um tipo de tratamento para o câncer que utiliza o sistema imunológico do corpo para combater o câncer. Ao contrário das terapias tradicionais, como quimioterapia e radioterapia, que têm como alvo direto destruir as células cancerígenas, a imunoterapia funciona estimulando ou restaurando a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e atacar as células cancerígenas. Essa abordagem revolucionou o tratamento do câncer, oferecendo esperança de remissão a longo prazo e menos efeitos colaterais. Há diferentes mecanismos de ação das imunoterapias, a saber: Mecanismo de ação Inibidores de verificação imunológico (*Immune Checkpoint Inhibitors- ICI*): Mecanismo: as células cancerígenas geralmente escapam do sistema imunológico explorando vias regulatórias, conhecidas como pontos de verificação imunológicos (*ICIs*), que normalmente mantêm as respostas imunológicas sob controle para prevenir a autoimunidade. Os *ICIs* bloqueiam essas vias, permitindo que as células T reconheçam e ataquem as células cancerígenas. Podemos citar os inibidores de *CTLA-4*: o ipilimumabe bloqueia o *CTLA-4*, um ponto de verificação que regula negativamente as respostas imunológicas. Inibidores de *PD-1/PD-L1*: Pembrolizumabe e nivolumabe bloqueiam *PD-1* em células T ou *PD-L1* em células cancerígenas, prevenindo o sinal "off" e promovendo a ativação de células T.

A transferência de células adotivas (*Adoptive Cell Transfer - ACT*): envolve coletar e usar as próprias células imunes do paciente para tratar o seu câncer. O tipo mais comum é a terapia com células T CAR, onde as células T são modificadas para expressar receptores de antígenos quiméricos (*RAQs*) que visam especificamente células cancerígenas. Esse processo envolve a extração de células T do paciente, geneticamente modificadas para atingir o câncer, expandidas *in vitro* e, em seguida, infundidas de volta no paciente.



Vacinas contra o câncer: Essas vacinas são projetadas para provocar uma resposta imune contra antígenos específicos do câncer. Ao contrário das vacinas preventivas, as vacinas contra o câncer são terapêuticas e visam tratar o câncer existente, fortalecendo as defesas naturais do corpo. Como o Sipuleucel-T para câncer de próstata.

Terapia com citocinas: Citocinas são proteínas que modulam a resposta imune. A administração de citocinas como Interleucina-2 (IL-2) e Interferon-alfa pode aumentar a capacidade do sistema imunológico de atacar células cancerígenas. Essas terapias podem aumentar a atividade das células imunes, aumentar a produção de outras citocinas e aumentar a resposta imune contra o câncer. As imunoterapias apresentam respostas duradouras em vários tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de pulmão e carcinoma de células renais. Também apresentaram eficácia contra uma variedade de cânceres, considerados refratários aos tratamentos tradicionais. Os eventos adversos relacionados a ativação do sistema imunológico vão desde inflamação a autoimunidade, afetando órgãos como a pele, fígado, pulmões e intestinos. Os efeitos adversos podem ser gerenciados com medicamentos imunossupressores, como corticosteroides. Importante destacar que a imunoterapia apresenta menos efeitos colaterais em comparação com terapias tradicionais; geralmente tem um perfil de efeitos colaterais mais favorável em comparação com quimioterapia e radiação, resultando em uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

Para alguns pacientes, a imunoterapia pode levar à remissão de longo prazo, melhorando a sobrevivência e a qualidade de vida. Importante destacar que nem todos os pacientes respondem à imunoterapia, e a identificação de biomarcadores para prever a resposta continua sendo uma área de pesquisa em andamento. A imunoterapia pode ser cara, limitando a acessibilidade para alguns pacientes.

Pesquisadores do Centro de Imunoterapia e Doenças Inflamatórias (CIDI)/UNICAMP, coordenados pelos Professores Nelson Durán e Wagner José Fávaro, desenvolveram um composto sintético com propriedades antitumorais e imunológicas, denominado Modificador de Resposta Biológica – Complexo Fosfato Inorgânico I (MRB-CFI-1), registrado com a logomarca OncoTherad®. O OncoTherad® representa a primeira imunoterapia 100% brasileira desenvolvida dentro de uma universidade pública (Unicamp). O OncoTherad® (MRB-CFI-1) possui patentes depositadas no Brasil, na Europa e nos EUA e atua como um Modificador de Resposta Biológica, desencadeando a estimulação do sistema imune mediada por TLRs 2 e 4, através da fosforilação de aminoácidos hidroxilados como serina, treonina e tirosina por compostos que apresentam sais de fosfato. A estrutura inorgânica do OncoTherad® (MRB-CFI-1) é capaz de ativar o sistema imune inato através das vias de sinalização mediadas por TLR, deflagrando uma resposta inflamatória aguda sistêmica, a qual é potencializada pela parte orgânica (proteína glicosídica) do composto. Diante do exposto, este estudo visou estudar o mecanismo de ação e os efeitos da imunoterapia no tratamento do câncer, em especial o OncoTherad® (MRB-CFI-1), que é a primeira imunoterapia 100% brasileira desenvolvida dentro de uma universidade pública (Unicamp),

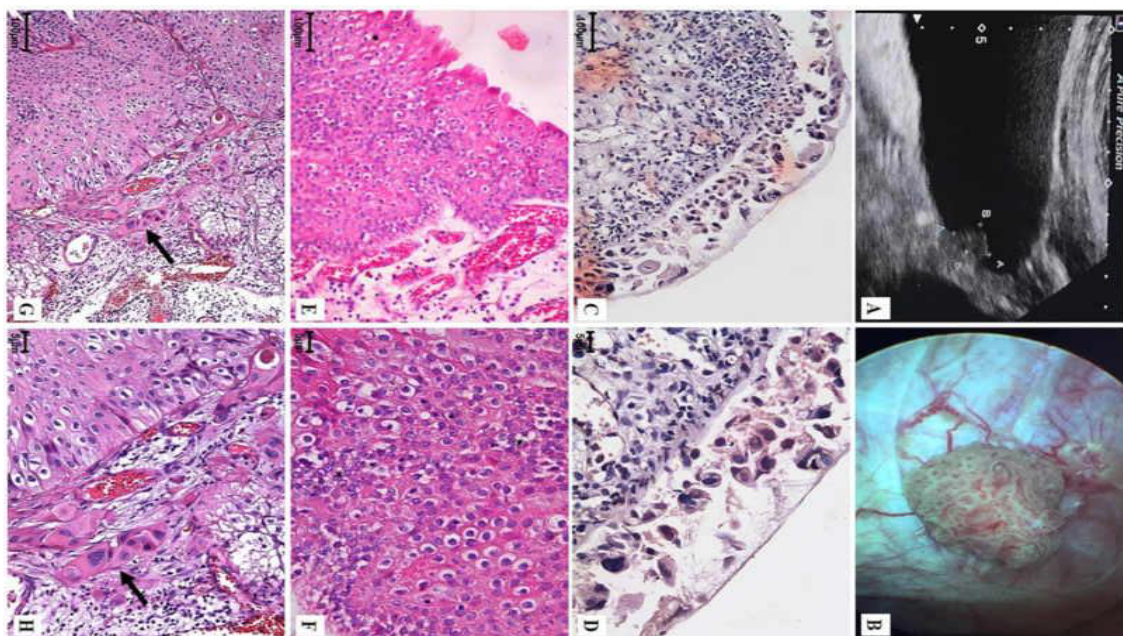
#### **METODOLOGIA:**

Reuniões semanais e presenciais foram realizadas para a leitura de textos/artigos relativo ao conhecimento das organelas citoplasmáticas, das células normais, das células cancerígenas e dos princípios de imunoterapia. Os textos e discussões sobre o tema do projeto foram de destacada relevância para o desenvolvimento e aprendizados

necessários para adquirir conhecimento sobre os diferentes assuntos tratados no projeto. Dentre os experimentos conduzidos no laboratório de Carcinogênese e Imunoterapia - LCI no Instituto de Biologia (IB) da Unicamp, foram observados os principais resultados obtidos nos diferentes estudos realizados pelos pesquisadores vinculados ao LCI. As análises histopatológicas e de imunoistoquímicas realizadas nos estudos do tratamento do câncer com o OncoTherad® (MRB-CFI-1), foram utilizadas para a compreensão do mecanismo de ação e dos efeitos da imunoterapia no tratamento do câncer.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Nossos estudos permitiram alcançar conhecimentos aprofundados sobre o mecanismo de ação e os efeitos da imunoterapia no tratamento do câncer, em especial os efeitos do OncoTherad® (MRB-CFI-1), a primeira imunoterapia 100% brasileira, no tratamento do câncer de bexiga não músculo invasivo e não responsivo ao tratamento com Bacillus Calmette–Guérin (BCG). O tratamento com OncoTherad® (MRB-CFI-1) ativou efetivamente o sistema imunológico inato dos pacientes por meio do TLR4 e aumentou significativamente a via de sinalização do interferon<sup>+</sup>.



Ultrassonografia representativa, cistoscopia e fotomicrografias da bexiga urinária antes do tratamento com OncoTherad® (MRB-CFI-1): (A) Imagem de ultrassonografia revelando uma lesão hiperecoica ovalada, medindo 3,0 × 1,0 × 0,9 cm na parede lateral esquerda; (B) Imagem de cistoscopia confirmando uma lesão vegetativa > 3 cm na parede lateral esquerda; (C, D) Carcinoma plano in situ (pTis); (E, F) Carcinoma urotelial papilar não invasivo (pTa) 2 + 2 (Unicamp) ou de alto grau (WHO/ISUP); (G, H) Carcinoma papilar urotelial 2 + 2 (Unicamp) ou de alto grau (WHO/ISUP) com invasão focal (setas) da lâmina própria (pT1).





UNICAMP



PRP  
pró-reitoria de pesquisa  
unicamp

4. Alonso, J.C.C.; de Souza, B.R.; Reis, I.B.; de Arruda Camargo, G.C.; de Oliveira, G.; de Barros Frazão Salmazo, M.I.; Gonçalves, J.M.; de Castro Roston, J.R.; Caria, P.H.F.; da Silva Santos, A.; et al. OncoTherad® (MRB-CFI-1) Nanoimmunotherapy: A Promising Strategy to Treat Bacillus Calmette–Guérin-Unresponsive Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Crosstalk among T-Cell CX3CR1, Immune Checkpoints, and the Toll-Like Receptor 4 Signaling Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 17535.