

IMUNOTERAPIA CONTRA O CÂNCER: Anticorpos Monoclonais (mAbs)

Beatriz Kraiewski Gomes

Graduanda em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Lívia Nunes da Silva

Graduanda em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Juliano Gabriel Froder

Biomédico – UNIMAR; Mestre em Biologia Geral e Aplicada – UNESP
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas- FITL/AEMS

RESUMO

A imunoterapia é uma técnica que se iniciou ao final da década de 1990 e tem um potencial enorme em pacientes com câncer metastáticos ou em estado terminal. Infelizmente, ainda está longe da realidade da população em geral. Nesse sentido, o trabalho compreende uma revisão da literatura de artigos científicos dentre os anos de 1999 e 2019, a respeito de uma técnica específica de imunoterapia. Essa metodologia, por sua vez, compreende o uso de anticorpos monoclonais in vitro, os quais foram modificados por meio da técnica de hibridomas. Por sua vez, a utilização desses anticorpos compreende uma técnica menos agressiva no tratamento contra o câncer, em relação aos métodos convencionais, tais como a quimioterapia. Este método inovador de tratamento contra o câncer visa uma melhor qualidade de vida ao paciente, garantindo uma melhoria nos quadros de efeitos colaterais pós-tratamento desses pacientes em geral. Entretanto, os medicamentos utilizados atualmente apresentam valores altos, o que gera uma barreira econômica diante do tratamento. No Brasil, mais de dez compostos imunoterápicos com anticorpos monoclonais podem ser comercializados no Brasil. Por fim, como é uma ferramenta relativamente nova, mais estudos precisam ser feitos com a finalidade de atingir um público maior e uma maior quantidade de tipos de cânceres.

PALAVRAS-CHAVE: Imunoterapia; anticorpos monoclonais; câncer; medicamento; tratamento imunoterápico.

1 INTRODUÇÃO

A imunoterapia começou a ser investigada e utilizada como procedimento ao final da década de 1990 e em maior quantidade em casos de pacientes que apresentaram o tumor em metástase ou que estiveram em estado terminal (RODRIGUES, 2012). Este método tem sido bastante explorado devido aos diferentes resultados positivos no tratamento do câncer, dado que a quimioterapia apresenta doses limitantes na sua utilização, principalmente em casos que a patologia afeta órgãos de fácil regeneração, como mucosas, medula óssea, entre outros (GOLDENBERG, 2007).

Anticorpos ou imunoglobulinas são proteínas produzidas por linfócitos B que ocorrem naturalmente como parte do sistema imune adaptativo pelo reconhecimento de antígenos (ABBAS et al., 2015). Anticorpos se fixam em moléculas alvo com alta afinidade e especificidade, essa característica fez com que pesquisadores aceitassem a sua utilização como potente imunoterápico (GUIMARÃES et al., 2008).

Surgiu, em 1975 a tecnologia de hibridomas, esta técnica inovadora visava a produção de anticorpos monoclonais (Mabs) em grande escala (*in vitro*), os quais que podem ser formados tanto por essa técnica, quanto pela técnica de DNA recombinante (KOHLEK; MILSTEIN, 2004). Os Mabs são anticorpos monoclonais homogêneos que podem ser produzidos *in vitro* ou a partir do DNA recombinante, apresentam alta capacidade de reconhecimento de epítipo, segurança, homogeneidade e capacidade mais específicas em relação a anticorpos policlonais (CASADEVALL, 1996).

Os anticorpos podem ser classificados em monoclonais e policlonais, os monoclonais são produzidos em laboratório, a começar de uma população de células, vindas de somente um linfócito B, célula responsável pela única especificidade dos anticorpos, eles podem ser produzidos ininterruptamente, reagem com somente uma porção do antígeno, se ligando em um único epítipo. Logo os anticorpos policlonais são produzidos em mamíferos, camundongos, por exemplo, ou em aves. Quando o animal é imunizado, ele produz grande variedade anticorpos contra porções diferentes do antígeno, pois eles são provenientes de linfócitos B distintos (VASCONCELOS, 2010).

As evoluções das pesquisas em biologia molecular do câncer permitem elucidar as alterações genéticas e expressões fenotípicas. Esses estudos possibilitam uma melhor caracterização do perfil genômico tumoral, além de identificar alvos cancerígenos que resultam no desenvolvimento de uma variabilidade de agentes antitumorais com o objetivo de elaborar drogas capazes de influir de forma específica sobre o comportamento biológico das células neoplásicas (GUIMARÃES et al., 2008).

2 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica, a respeito de uma técnica específica de imunoterapia, através da produção anticorpos

monoclonais *in vitro*. Sendo uma alternativa menos agressiva no tratamento contra o câncer, em relação a outros métodos convencionais.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização do presente trabalho foram feitas pesquisas bibliográficas, tendo como base artigos acadêmicos e livros publicados entre os anos de 1999 e 2019. Os artigos científicos utilizados como base para o estudo se encontram disponíveis na plataforma digital Google Acadêmico e livros impressos de Biologia Molecular. Foram analisados, principalmente, sobre os resultados e eficácia do tratamento com anticorpos monoclonais.

4 ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os Anticorpos monoclonais são imunoproteínas que, relacionado ao câncer, reconhecem e se ligam a antígenos específicos. A notável característica dos Mabs de seleção de alvos específicos se tornou o sucesso de seu uso na terapia contra o câncer. O alvo ideal deve ser seletivamente ou altamente expresso por células tumorais e não por células normais; sendo estável na superfície celular para que possa ser reconhecido; expresso por todas ou quase todas as células tumorais, em vários tipos de tumores e estar funcionalmente envolvido no processo tumoral, se mostrando menos tóxico do que a quimioterapia tradicional (CARNEIRO et al., 2012).

Os Mabs contêm alguns mecanismos efetores que facilitam a destruição de células cancerosas, dentre eles são: bloquear receptores ou fatores de crescimento essenciais à célula, induzir apoptose, ligar-se a alvos celulares e recrutar funções, como, citotoxicidade celular anticorpo-dependente (ADCC) ou citotoxicidade complemento-dependente (ACDC), ou distribuir partículas citotóxicas como os radioisótopos e as toxinas (DELDEBBIO; TONON; SECOLI, 2007; FINLEY, 2003; TRIKHA et al., 2002).

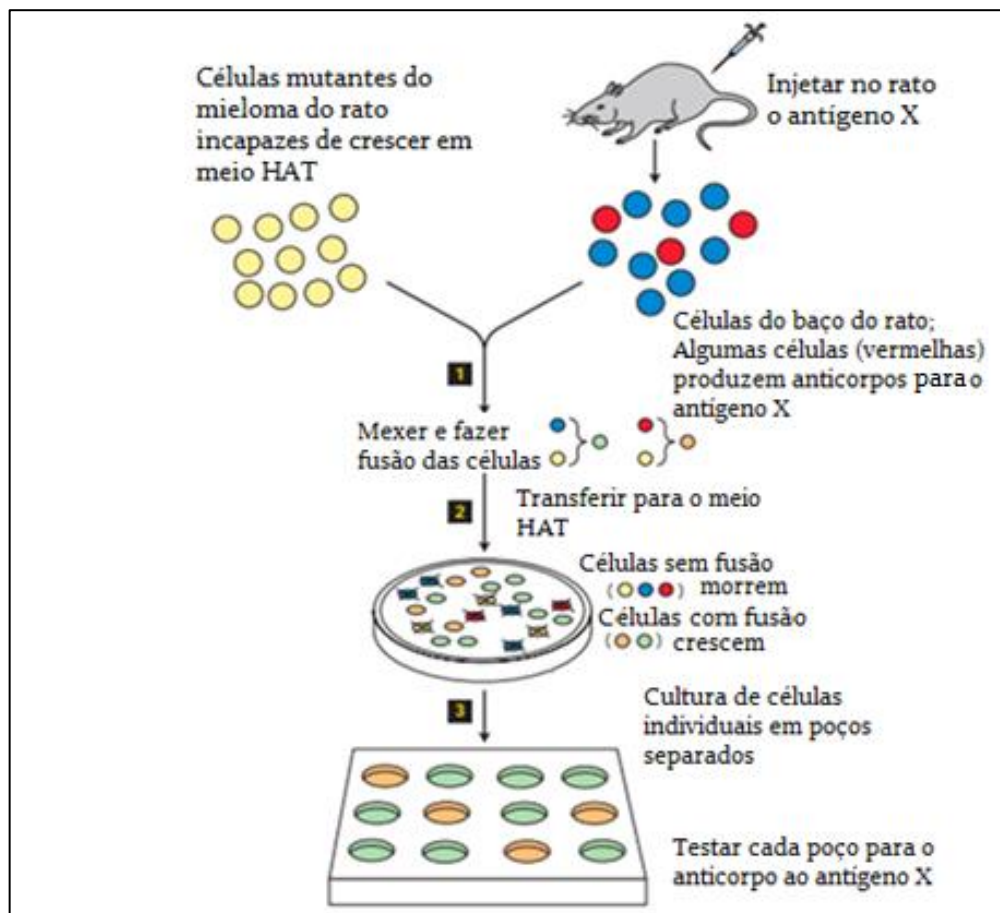
4.1 Tecnologias de Hibridomas

A tecnologia de hibridomas ocorre da fusão de duas células com características genéticas distintas, que secreta um isotipo de uma imunoglobulina

específica para um antígeno X.

Como demonstrado na Figura 1, o processo para obtenção do hibridoma se dá através fusão de um linfócito B, originado do baço de camundongos de laboratório e antecipadamente imunizado com o antígeno X, célula tumoral, selecionada pela ausência da produção ou secreção de anticorpos e falta da enzima (hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase) HGPRT. Posteriormente, permanecem em cultura três linhagens de células, os esplenócitos (linfócitos B do baço dos camundongos), células neoplásicas e os hibridomas (LIMA et al., 2006).

Figura 1. Demonstração da tecnologia de hibridomas a partir da injeção de um antígeno (X) no baço do camundongo para a produção de anticorpos monoclonais.



Fonte: Adaptado de LODISH et al., 2005.

Em meio de cultura, as células são incapazes de produzir hipoxantina exógena essencial para a produção de purinas e, quando são expostas a aminoptericina (antineoplásico com propriedades imunossupressoras), estas células não usam a via endógena das purinas e das pirimidinas, tornando-se dependentes da enzima HGPRT para sobreviver, ocasionando assim a morte da linhagem de

células de mieloma (VIEIRA, 2018).

Os esplenócitos acabam morrendo naturalmente devido ao seu pequeno tempo de vida médio. As células híbridas são as únicas capazes de crescer de forma indefinida e de se multiplicar, originando várias colônias. Após serem clonadas, são feitos testes dos sobrenadantes para averiguar a sua capacidade de produção de anticorpos e a especificidade dos anticorpos produzidos (COELHO, 2014; COLCHER et al., 1999).

4.1.2 Humanização dos Hibridomas

Como visto no tópico anterior, a tecnologia de hibridomas é feita a partir dos anticorpos do camundongo. Porém o organismo que irá receber os anticorpos, vindos de um camundongo que foi imunizado, pode rejeitá-las, pois são de um organismo estranho, com essa rejeição e através da engenharia genética é possível que seja feita a humanização dessas células.

Para tentar eliminar as células do camundongo, o corpo humano reconhece os anticorpos do mesmo que foram produzidos pelo contato das células do baço (linfócitos B) com o antígeno X, (anticorpos murinos), como estranhos, gerando a produção de HAMA (anticorpos humanos anti-anticorpos de camundongo), que age rapidamente na eliminação desses anticorpos e na criação de complexos imunes, o que pode ocasionar na lesão dos rins. Na tentativa de conter a formação dos HAMA, usou-se a inteligência da engenharia genética para produzir anticorpos híbridos humano-camundongo chamados de anticorpos quiméricos (região variável do anticorpo de camundongo com a região constante do anticorpo humano) ou humanizados (contém só a especificidade [região hipervariável] do anticorpo de camundongo e o resto é anticorpo humano), permitindo a criação de anticorpos monoclonais com sítios de ligação específicos, permitindo variações entre funções, tamanho característica, entre outras alterações (CARNEIRO et al., 2012).

5 TRATAMENTO IMUNOTERÁPICO

A atuação do tratamento da imunoterapia contra o câncer não é um tratamento novo, porém vem sendo muito pesquisado e conseqüentemente surgem mais avanços sobre esse método. Alguns ainda se encontram em fase de teste em humanos, os quais tem se mostrado eficazes contra células cancerosas e menos

agressivo ao organismo (SAYÃO, 2017).

Tendo em vista a utilização do próprio sistema imune para combater os tumores, uma nova estratégia de tratamento tem sido apontada: a imunoterapia. Onde o sistema imunológico é energicamente explorado para combater as células cancerígenas, desta forma pode-se obter uma maior especificidade para as células malignas do que com terapias habituais, posto que esse tipo de tratamento evita toxicidades fora do alvo. Tendo como propósitos não danificar as células normais e diminuir os efeitos colaterais.

Fundamentado na imunidade adaptativa e inata, foram elaboradas maneiras de estimular as respostas imunes antitumorais, como por exemplo, a vacinação antitumoral, a transferência adotiva de células imunes (linfócitos), a inibição da supressão imune e a utilização de determinadas citocinas, que são pequenos peptídeos sinalizadores, que ativam células da imunidade inata e adquirida (EGGERMONT et al., 2014).

5.1 Medicamentos

Os medicamentos imunoterápicos tem nomenclatura específica, de acordo com a sua forma em que está expresso silabicamente: o sufixo “mab” (originado de *monoclonal antibody*, ou anticorpo monoclonal), mas antes vêm acompanhados de uma ou duas letras que indicam a fonte do anticorpo: “U” indica que é de ser humano; “O” para camundongo; “A” para rato; “ZU” para humanizado; “XI” para quimérico. Por exemplo: Trastuzumabe (anticorpo monoclonal humanizado indicado para o tratamento de câncer de mama) (SANTOS; LIMA; NITSCHKE et al, 2006).

5.1.2 Medicamentos Disponíveis No Brasil

A maioria dos tratamentos medicamentosos imunoterápicos fornecidos no Brasil são destinados ao tratamento de câncer de pele e câncer de mama. Alguns ainda devem ser usados em conjunto a outro tipo de terapia, ou com outro mab ou a quimioterapia. Os preços desses medicamentos variam de R\$769,00 à R\$17.558,20 (Consulta remédios, 2019). O Quadro 1 apresenta os medicamentos disponíveis no Brasil e suas especificações:

Quadro 1 Anticorpos monoclonais para imunoterapia contra o câncer disponíveis no Brasil (2016).

<p>Kadcyla® trastuzumabe entansina: utilizado no tratamento de câncer de mama. Conta com receptores positivos para proteína HER2, quando existem metástases ou é avançado sem indicação de cirurgia. Para receber este medicamento, o paciente deve ter recebido antes tratamento com trastuzumabe e um taxano (que são outros medicamentos contra o câncer). Este medicamento é resultado da conjugação de trastuzumabe, um anticorpo (que imita a IgG humana), contra a proteína HER2, com a entansina (DM1), um fármaco que inibe uma proteína fundamental para a multiplicação das células. O anticorpo e o fármaco são ligados por um ligante que serve para limitar a liberação do conjugado para o resto do corpo, aumentando e direcionando a ação de DM1 nas células-alvo.</p>
<p>Herceptin® trastuzumabe: é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores com superexpressão do HER2. Câncer gástrico avançado Herceptin® em associação com capecitabina ou 5-fluorouracil (5-FU) intravenoso e um agente de platina é indicado para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma inoperável, localmente avançado, recorrente ou metastático do estômago ou da junção gastroesofágica, HER2-positivo, que não receberam tratamento prévio contra o câncer para sua doença metastática.</p>
<p>Perjeta® pertuzumabe: está indicado, em combinação com Herceptin® (trastuzumabe) e docetaxel, para pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido tratamento prévio com medicamentos anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática</p>
<p>ARZERRA® ofatumumabe: é usado para tratar a leucemia linfocítica crônica (LLC). A LLC é um câncer do sangue que afeta um tipo de leucócito chamado de linfócito. No portador dessa doença, os linfócitos multiplicam-se rápido demais e vivem muito tempo, por isso muitas células desse tipo circulam em seu sangue. O anticorpo presente em Arzerra® liga-se aos linfócitos e faz com que essas células morram.</p>
<p>Gazyva® obinutuzumabe: trata pacientes adultos portadores de leucemia linfocítica crônica, que não tenham recebido outro medicamento anteriormente e que apresentem simultaneamente dois ou mais problemas de saúde em um mesmo indivíduo. É um anticorpo do tipo IgG1 fabricado por glicoengenharia, apresentando uma atividade mais potente.</p>
<p>VECTIBIX® panitumumabe: é usado no tratamento do carcinoma colorretal (câncer do intestino) metastático após a falha da quimioterapia. O panitumumabe reconhece e liga-se especificamente a uma proteína conhecida como receptor do fator de crescimento</p>

<p>epidérmico (EGFR) e impede que as células cancerosas recebam as mensagens necessárias para seu crescimento e divisão.</p>
<p>CIMAher® nimotuzumabe: indicado no tratamento de um tumor cerebral de alto grau em crianças, que são recorrentes e resistentes à radioterapia e/ou tratamento cirúrgico. O nimotuzumabe é um anticorpo que inibe o crescimento das células tumorais, pois se liga com alta afinidade a um receptor de EGFR.</p>
<p>CYRAMZA™ ramucirumabe: como agente isolado, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer gástrico avançado ou adenocarcinoma, é um medicamento utilizado para tentar bloquear o crescimento das células do tumor, fazendo com que o tumor diminua ou pare de crescer.</p>
<p>Avastin® bevacizumabe: Câncer colorretal metastático (CCRm), Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente. Age reduzindo a vascularização de tumores. Sem o suprimento de nutrientes que chega por meio dos vasos sanguíneos, o crescimento dos tumores e de suas metástases é inibido.</p>
<p>Yervoy® ipilimumabe: é indicado para o tratamento de melanoma metastático ou que não pode ser removido por cirurgia. A ipilimumabe é responsável por estimular o seu sistema imunológico a atacar e destruir células cancerosas.</p>
<p>OPDIVO® nivolumabe: é indicado em monoterapia para o tratamento de melanoma avançado. Indicado para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) localmente avançado ou metastático com progressão após quimioterapia à base de platina. A nivolumabe é uma proteína anti PD-1 que estimula o seu sistema imunológico a atacar e destruir células cancerosas</p>

Fonte: ANVISA, 2019.

6 INDÚSTRIA DOS MABS

O setor dos anticorpos monoclonais (Mabs) está crescendo expansivamente, nos anos 2000 os investimentos e estudos triplicaram em relação aos anos 90. É clara a importância deles, visto a grande extensão de produção, principalmente nos Estados Unidos, onde as vendas de produtos biológicos em 2012 chegou a 63 bilhões de dólares, nesse mercado os anticorpos monoclonais foram os mais vendidos. Esse crescimento se deve principalmente aos setores oncológicos (SAYÃO, 2017).

Comparado à quimioterapia, o tratamento com anticorpos monoclonais é

recente, porém a sua especificidade para atingir células tumorais com menos efeitos adversos no paciente, gerou o seu sucesso, mostrando-se bem-sucedidos no tratamento de doenças malignas. Junto ao sucesso vieram os altos valores. Os gastos com tratamentos de câncer estão aumentando e pode dificultar o acesso ao tratamento oncológico.

No Brasil, o gasto anual do governo federal com medicamentos por meio do Ministério da Saúde, ultrapassou a marca dos R\$ 7 bilhões em 2013, de acordo com pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz. Dentre esses medicamentos, maioria são anticorpos monoclonais. Em 2006, o gasto com medicamentos foi de R\$ 2,6 bilhões, enquanto que em 2010 já estava em R\$ 4,1 bilhões. São Paulo lidera sobre a produção de anticorpos monoclonais com 56% e logo atrás está o Rio de Janeiro, com 30%. Tendo em destaque por pesquisas acadêmicas e institutos de pesquisa.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento com os anticorpos monoclonais tem se mostrado eficiente e cauteloso. Enfatizando que o tratamento demonstrado é menos agressivo ao corpo, se comparado à quimioterapia.

Anticorpos monoclonais são hibridizados a partir da introdução do antígeno tumoral nas células do baço do camundongo, depois são humanizados o que permite a introdução das células hibridizadas no corpo humano sem que haja rejeição por antígenos. Além do grande fator de especificidade, os Mabs têm como mecanismos efetores o bloqueio de receptores ou fatores de crescimento essenciais à célula, induz apoptose, liga-se a alvos celulares; promovendo assim a destruição de células cancerosas.

Apesar de eficaz, apresenta alto custo, o que dificulta o seu acesso. Logo, esse tipo de tratamento ainda não está presente nos planos de saúde, tanto particular como o público (SUS).

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Imunologia celular e molecular. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Bulário eletrônico. Disponível

em <www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 17 de mai. 2019.
CARNEIRO, L. P. C. et al. Os anticorpos e seus fragmentos na imunoterapia contra o câncer. Colíder, Facider, 2012.

CASADEVALL, A. Antibody-Based Therapies for Emerging Infectious Diseases. *Emerging Infectious Diseases*, v. 3, p. 200-208, jul-set .1996.

COELHO, J. T. A. Anticorpos monoclonais. 2014. 90 f., Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal.

CONSULTA REMÉDIOS. Anticorpos monoclonais antineoplásicos. Disponível em <<https://consultaremedios.com.br/>>. Acesso em: 16 mai. 2019.

DELDEBBIO, C. B.; TONON, L. M.; SECOLI, S. R. Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, Porto Alegre, v. 28, n. 1, p. 133-142, 2007.

SANTOS, R. V. et al. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. *Revista Brasileira Alergia e Imunopatologia*. São Paulo, v. 29, p. 77-85, 2006.

EGGERMONT, L. J. et al. Towards efficient cancer immunotherapy advances in developing artificial antigen- presenting cells. *Trends in biotechnology*, v. 32, n. 9, p. 456-465, 2014.

FINLEY, R. S. Overview of targeted therapies for cancer. *American Journal of Health-System Pharmacy*. Oxford, v. 60, p. 4-10, 2003.

MAIA, K. Pesquisa analisa gastos com medicamentos no Brasil. Disponível em <<https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisa-analisa-gastos-com-medicamentos-no-brasil>>. Acesso em: 24 mar. 2019.

GUIMARÃES M. C, et al. Anticorpos na terapia contra o câncer. *Revista Perspectivas Online*, v. 2, n. 6, 2008.

GOLDENBERG, D. M. Radiolabelled monoclonal antibodies in the treatment of metastatic cancer. *Current Oncology*, v. 14, p. 39-42, fev. 2007.

KÖHLER, G; MILSTEIN, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975; v. 256, 495-497 apud PASQUALINI, R.; ARAP, W. Hybridoma-free generation of monoclonal antibodies. *The Journal of Immunology*, v. 174, p. 2453-2455, mar. 2005.

LENZ, G. Métodos imunológicos. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 1997. Disponível em <<http://ufrgs.br/biofis/Bio10010.htm>>. Acesso em: 24

mar. 2019.

LODISH, H. et al. Biologia celular e molecular. 5 ed. Porto Alegre: Artmed. 2005.

RODRIGUES, A.; CARNEIRO, L.; ZAGO, S.; NAI, G. Os anticorpos e seus fragmentos na imunoterapia contra o câncer. Facider - Revista Científica, v.1, n.1, set. 2012.

SAYÃO, V. Apesar do crescimento, pesquisa e investimentos em anticorpos monoclonais no Brasil ainda se concentram na academia. Disponível em <<http://www.iea.usp.br/noticias/apesar-de-crescimento-pesquisa-e-investimento-em-anticorpos-monoclonais-no-brasil-ainda-se-concentram-na-academia>>. Acesso em: 24 mar. 2019.

TRIKHA, M.; YAN, L.; NAKADA, M.T. Monoclonal antibodies as therapeutics in oncology. Current Opinion in Biotechnology, v. 13, n. 6, p. 609-614, 2002.

VASCONCELOS, Y. Anticorpos de valor. Revista Pesquisa. Fapesp, v. 170, p. 69-73. 2010.

VIEIRA, U. P. Uso de anticorpos monoclonais na terapia do câncer. 2018. 14 f. Artigo de revisão (Especialização em Hematologia clínica) - Instituto de Pós-graduação em Hematologia Clínica e Imunohematologia de Banco de Sangue, Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto, São Paulo.