



Academia de Ciência e Tecnologia

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

INSTITUTO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E
IMUNOHEMATOLOGIA DE BANCO DE SANGUE

ULIANE PEREIRA VIEIRA

USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NA TERAPIA DO CÂNCER

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-SP

2018

ULIANE PEREIRA VIEIRA

USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NA TERAPIA DO CÂNCER

Artigo de revisão apresentado ao Instituto de Pós Graduação em Hematologia Clínica e Imunohematologia de Banco de Sangue na Academia de Ciência e Tecnologia como requisito para a obtenção do título de Especialista em Hematologia Clínica, Laboratorial e Banco de Sangue.

Coorientador (a): Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-SP

2018

RESUMO

USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NA TERAPIA DO CÂNCER

Uliane Pereira Vieira¹

Os procedimentos convencionais para diagnóstico e terapia de neoplasias apresentam baixa seletividade e conseqüentemente induz uma resposta imunológica, desse modo, muitas das vezes não alcançam o sucesso terapêutico desejado, tornando-o uma das principais dificuldades para a prática oncológica. Com o avanço da biotecnologia através da compreensão da biologia molecular do câncer, tornou-se possível o desenvolvimento de novas e efetivas opções de biofármacos de forma específica sobre o comportamento biológico das células, representando assim uma grande evolução na terapêutica médica contra o câncer. Mediante esses novos medicamentos, destacam-se os anticorpos monoclonais que atualmente é caracterizada como uma inovação terapêutica utilizada no tratamento de tumores. O presente estudo teve como escopo realizar uma revisão de literatura para elucidar a utilização dos anticorpos monoclonais na terapia do câncer e apresentando os seus avanços sendo pertinente no sucesso terapêutico. Desse modo, a tecnologia de produção de anticorpos monoclonais recombinantes possibilitou a obtenção de anticorpos menos imunogênicos e mais específicos, diminuindo as reações adversas e aumentando sua eficácia bem como nas construções dos anticorpos completamente humanos que representam um importante passo no tratamento bem sucedido de neoplasias.

Palavras-chave: anticorpos, anticorpos monoclonais, terapia, câncer

1. INTRODUÇÃO

As modalidades terapêuticas do câncer, em especial, a radioterapia e as drogas na utilização da quimioterapia como agentes citotóxicos tem ação antineoplásica, no entanto, essas apresentam baixa especificidade. Fato este, que promove a destruição celular extensa havendo comprometimento tanto em células normais, quanto nas células cancerosas, com impacto sobre o paciente através da transcendente incidência de complicações e efeitos colaterais (DELDEBBIO; TONON; SECOLI, 2007).

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; SILVA; RANGEL, 2008).

Dentre estas, destaca-se o uso de anticorpos monoclonais, que corresponde o grupo mais variado e bem estudado na terapia em oncologia (ROQUE; LOWER; TAIPA, 2004).

Os anticorpos ou também denominado imunoglobulinas são proteínas provenientes da célula linfocitária do tipo B, que faz o reconhecimento de antígenos como parte do sistema imune humoral. Esses são capazes de fazer ligações com alta afinidade e especificidade em molécula alvo, o que tornou-se importante imunoterápico (AROSA; CARDOSO, 2012).

Os anticorpos monoclonais são imunoproteínas, com ampla capacidade de reconhecer e ligar de forma específica a antígenos tumorais, desencadeando repostas imunológicas. Essa seleção alvo específica é ideal para ação dos anticorpos monoclonais nas células tumorais, esse efeito terapêutico apresenta possivelmente uma maior efetividade e redução nos efeitos colaterais em consequência da ação tóxica sobre as células normais (PINHO, 2004).

Os mecanismos de ação dessas imunoglobulinas altamente específica são efetivos, através da capacidade de reconhecer e ligar-se as suas

proteínas-alvo na possibilidade de alterar as ações e funções destas moléculas com relevante atividade no processo da carcinogênese, além de outros mecanismos, podendo, por exemplo, bloquear receptores ou fatores de crescimento vitais para célula, ou a destruição de partículas citotóxica por indução apoptótica (CORDEIRO et al., 2014).

Por tanto, esses anticorpos podem destruir células tumorais por meio da ativação do complemento ou da citotoxicidade dependente de anticorpos mediada por células efectoras, sendo essas os macrófagos, células NK (*Natural Killer*) e neutrófilos que são portadores de receptores Fc no qual se liga o complexo antígeno-anticorpo promovendo a liberação de citotoxinas (granzimas, perforinas e granulicina), que entram no citoplasma da célula-alvo causando a destruição celular (CASANOVA, 2013). Além disso, anticorpos específicos de crescimento para tumor podem ser acoplados a moléculas tóxicas, radioisótopos e drogas antitumorais para promover a destruição desses agentes citotóxicos especificamente nas células neoplásicas (LIMA et al. 2006).

Em 1975, foi descrita por Georges J. F. Kohler e César Milstein a tecnologia para criar anticorpos monoclonais em ratos. Entretanto, esses anticorpos murinos apresentaram ampla reação imunogênica para o organismo humano, sendo esses reconhecidos pelo sistema imune como estranho e com capacidade de produzir HAMA (anticorpos humanos anti-anticorpos de camundogos). Dessa maneira, determinou a criação da tecnologia de hibridoma para substituir os domínios ligantes do rato por domínios humanos. Esta mudança, em que a técnica de recombinação gênica reduziu consideravelmente a imunogenicidade dos tais anticorpos, o que favoreceu para a criação dos anticorpos monoclonais completamente humanos ou geneticamente modificados (GUIMARÃES; SILVA; RANGEL, 2008).

De acordo com Cordeiro et al. (2014), a engenharia genética colaborou para a produção de anticorpos híbridos humano-camundongo, na tentativa de diminuir a reação imunológica, sendo assim, denominando os anticorpos quiméricos. Esses por sua vez são representados pela região constante do anticorpo humano com a combinação da região variável do anticorpo de camundongo, no entanto, essas moléculas ainda são imunogênicas.

A tecnologia de hibridomas surge da fusão de duas células com características genéticas divergentes, que secreta um isotipo de uma imunoglobulina específica para um determinado antígeno (LIMA et al., 2006).

Segundo Coelho (2014), o processo hibridoma é obtido pela fusão de um linfócito B, proveniente do baço de camundongos de laboratório e previamente imunizado com o antígeno alvo, célula tumoral, selecionada pela ausência da produção ou secreção de anticorpos e falta da enzima (hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase) HGPRT. Após esse procedimento permanecem em cultura três linhagens de células, os esplenócitos (linfócitos B do baço dos ratinhos), células neoplásicas e os hibridomas. Em meio de cultura as células são incapazes de produzir hipoxantina exógena essencial para a produção de purinas e, quando são expostas a aminopterina, estas células não usam a via endógena das purinas e das pirimidinas, ficando dependentes da enzima HGPRT para sobreviver, causando assim a morte da linhagem de células de mieloma. Os esplenócitos acabam por morrer naturalmente devido ao seu limitado tempo de vida médio, já os híbridomas são os únicos capazes de crescer de forma indefinida e de se multiplicar, originando várias colônias. Estas células são posteriormente clonadas com alto potencial na produção de anticorpos específicos e com alta afinidade a um único epítopo (Figura 1).

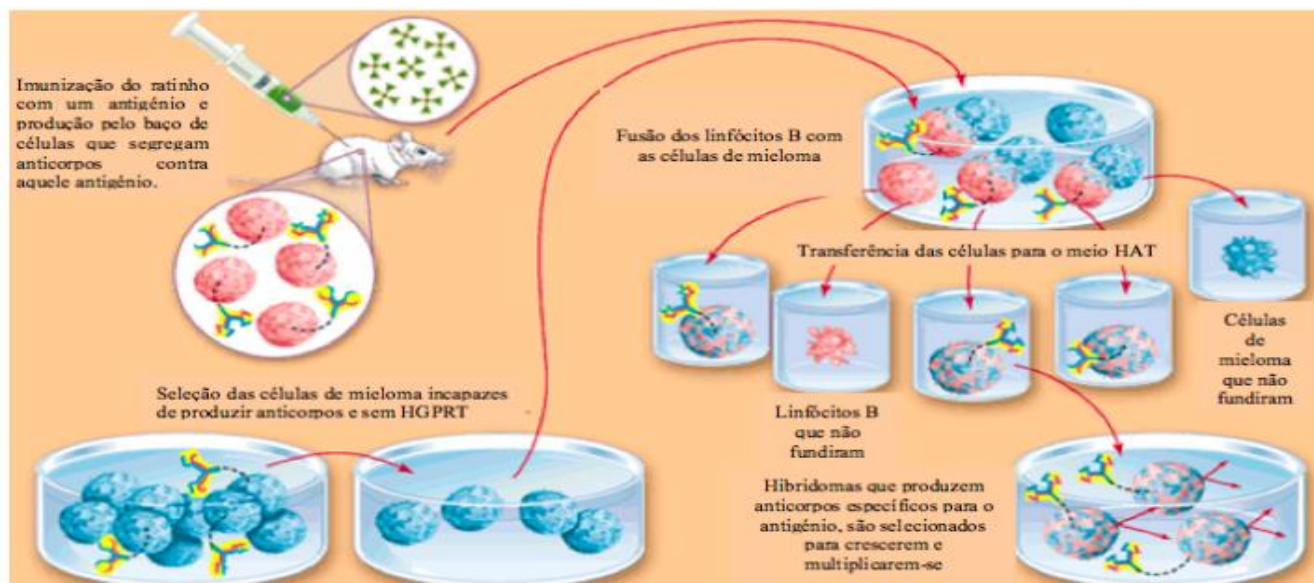


Figura 1: Técnica do hibridoma para a produção de anticorpos monoclonais (adaptado de Chavda, V.P., 2013).

Posto isso, a humanização de anticorpos apresenta como principal objetivo de eliminar ou minimizar essas respostas reacionais imunologicamente, pois expressa grande proporção de moléculas de anticorpo humano com atividade biológica original de interesse (COELHO, 2014).

Com advento dessa evolução na produção de anticorpos monoclonais, e sua capacidade na formação de uma resposta imune, os anticorpos humanizados têm uma maior proporção de sequência humana, reduzindo a probabilidade de desenvolvimento de anticorpos HAMA, quando comparado com os anticorpos quiméricos (Figura 2) (CARNEIRO et al., 2012).

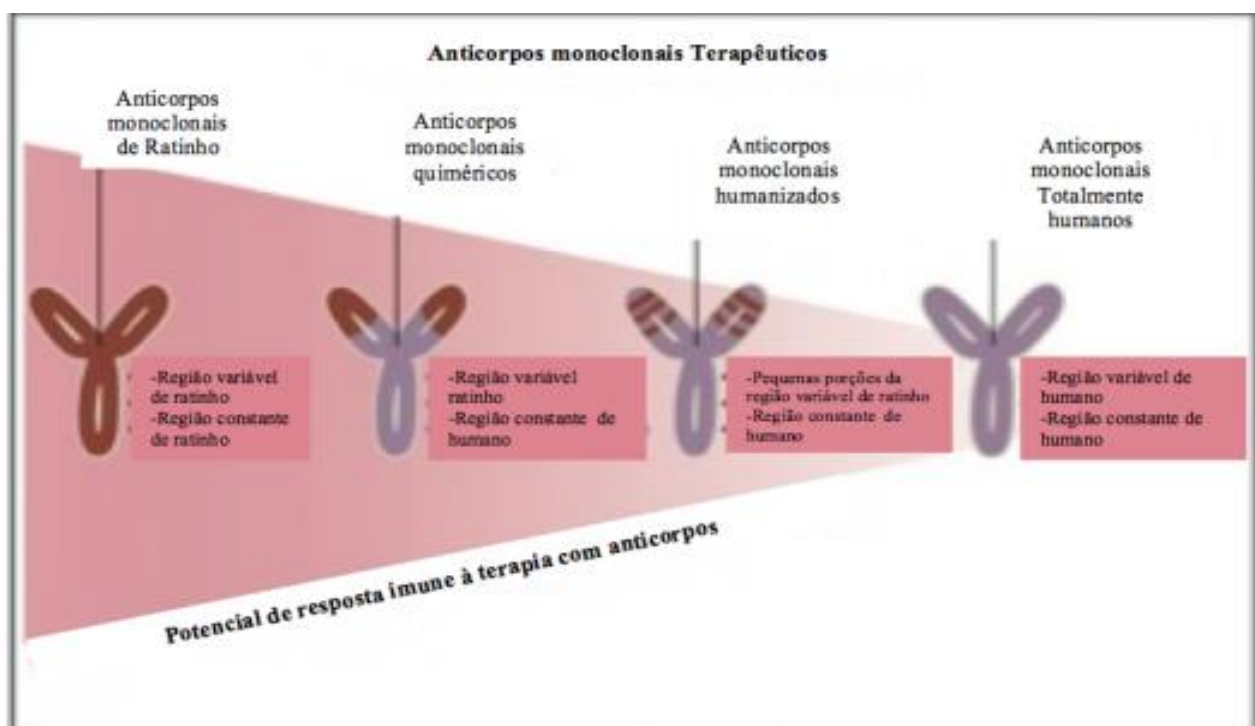


Figura 2: Evolução dos anticorpos monoclonais (adaptado de Catapano e Papadopoulos, 2013).

Toda via, anticorpos monoclonais humanizados podem limitar a capacidade de ligação ao local alvo, implicando a necessidade de encontrar uma forma de aumentar essa afinidade. Para o efeito pode ser efetuada alterações nos aminoácidos que constituem as regiões que determinam a complementaridade específica na ligação à célula alvo (CASANOVA, 2013).

Catapano e Papadopoulos (2013) afirmam, que os anticorpos monoclonais são em sua maioria das subclasses de imunoglobulinas tipo G (IgG) ou imunoglobulinas do tipo M (IgM), tendo a possibilidade de serem

utilizados isoladamente ou conjugado com outros agentes. Essas combinações têm fins terapêuticos e diagnósticos, visto que, a conjugação de anticorpos monoclonais ligado a um radioisótopo é utilizado para identificar tumores primários e metastáticos.

No que concerne ao tratamento, os anticorpos monoclonais podem integrar nos processos terapêuticos da radioterapia quanto na quimioterapia, esses por sua vez na técnica quimioterápica são agregados com antineoplásico com finalidade de carregá-los para áreas específicas do corpo. Da mesma forma, alguns radioativos podem ligar-se aos anticorpos monoclonais, também conhecidos como radioimunoconjugado para destruir o tumor (CASANOVA, 2013).

A ampla utilização dos anticorpos monoclonais na clínica é uma grande ferramenta viável na indústria farmacêutica para aumentar a ação do fármaco e minimizar seus efeitos colaterais, bem como no tratamento do câncer, especialmente na evolução das taxas de sobrevida e no aumento da qualidade de vida dos pacientes (NELSON et al., 2010).

Para Adler e Dimitrov (2012) casos clínicos têm demonstrados resultados promissores na utilização de anticorpos monoclonais no tratamento de vários tipos de tumores, em virtude da ação direcionadas contra antígenos de diferentes tecidos e órgãos como Linfomas de Células T, tumores sólidos como câncer colorretal, câncer de ovário, próstata, pâncreas, pulmão, hepatocelular, renal, de mama, glioma ou câncer leptomeningeal, meduloblastoma, câncer de cabeça e pescoço e carcinoma medular de tireoide.

Em conformidade com NAOUM (2016), os nomes genéricos dos anticorpos monoclonais com fins terapêuticos apresentam sufixos para designar os tipos de anticorpos, os murinos são “omabe”, quiméricos são “ximabe”, humanizados são “zumabe” e os anticorpos monoclonais completamente humanos são “umabe”.

Os principais anticorpos monoclonais antitumorais nos aspectos da citoespecificidade e o uso clínico: (NAOUM, 2016)

- **Ibiritumomabe tiuxetan:** Este anticorpo monoclonal é um radioconjugado aprovado para o tratamento de câncer, registrado para terapia em indivíduos portadores de linfoma não-Hodgkin e refratários a

quimioterapia, utilizando para a conjugação um anticorpo anti-CD20 de células B, ativam-se as vias de apoptose que induzem a morte celular.

- **Rituximabe:** É um anticorpo monoclonal quimérico contra o CD20, um antígeno expresso nas células. O mesmo interage com CD20, causando a lise da célula leucêmica. Este anticorpo é indicado para o tratamento do linfoma não-Hodgkin e leucemia linfocítica crônica.
- **Brentuximabe:** Anticorpo monoclonal ligado com Monometil auristatina EMMAE, que quando agregado com antígeno CD30, ativa as vias de apoptose.
- **I- tositumomabe:** Anticorpo radioimunocjugado. Quando ligado ao antígeno CD20 de células B ocorre apoptose da célula tumoral. Utilizado na terapia de Linfoma não-Hodgkin CD20 positivo, folicular, com ou sem transformação, com doença refratária a rituximabe e com recaída após quimioterapia.
- **Transtuzumabe:** Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado com a função de inibir a hiper-expressão de receptor de fator de crescimento epidermoide humano (HER-2), bloqueando a sinalização que estimula a divisão celular. Este anticorpo apresenta um crescente papel no tratamento do câncer de mama, pois como a amplificação destes receptores está relacionada a um pior prognóstico em tumores malignos da mama, o objetivo deste anticorpo é inativar tais receptores de forma a melhorar a resposta terapêutica, tanto em tratamentos isolados com o trastuzumabe ou em associação à quimioterapia convencional. O mesmo é aplicado com sucesso no câncer mamário metastático, bem como no câncer mamário em estágios iniciais. Este medicamento pode ainda ser utilizado para o tratamento do cancro gástrico metastático, em associação com cisplatina e capecitabina ou 5-fluorouracilo.
- **Gemtuzumabe:** É um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD33. Este anticorpo penetra a célula mielóide, liga-se ao CD33 (sialoglicoproteína transmembrana do tipo I) causando a liberação da calicheamicina, que adentra os lisossomas das células mielóides e liga-

se ao DNA promovendo sua quebra, induzindo a morte celular. Foi aprovado para o tratamento de pacientes com leucemia mielóide aguda.

- **Alemtuzumabe:** É específico da glicoproteína (CD52) expressa na superfície das células linfoides malignas. Seu mecanismo de ação é a inibição de antígeno CD52, induzindo à apoptose. Este anticorpo tem sido usado no tratamento da leucemia linfóide crônica.
- **Bevacizumabe:** Anticorpo monoclonal humanizado contra o fator estimulador de angiogênese (VEGF-A) capaz de inibir o crescimento tumoral. O mesmo possui utilização clínica para o tratamento do câncer colorretal metastático, pulmão, renal, ovário, mama, entre outros.
- **Iplimumabe:** Inibe antígenos CTLA-4 de linfócito T, fazendo com que as citocinas são inibidas para a sinalização dos macrófagos que atuam em inflamações tumorais, também desencadeiam sinais imunológicos para o linfócito T CD4 ou células T citotóxicas combatendo as células tumorais.

Os anticorpos monoclonais constituem a classe de produtos biofarmacêuticos mais estudados e renovador na área imunoterapêutica. Estudos atuais prosseguem no sentido de produzir anticorpos com maior biodisponibilidade, afinidade e especificidade, com finalidade de obter uma maior eficácia terapêutica, em especial na oncologia devido a sua alta incidência (COELHO, 2014).

Tendo em vista o contexto acima, este trabalho tem como objetivo geral realizar uma revisão de literatura sobre o uso de anticorpos monoclonais na terapia do câncer apresentando a importância da evolução na produção desses anticorpos específicos, tornando-o promissores no sucesso terapêutico.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura, cujas fontes de informações foram às bases de dados eletrônico do PubMed e em acervo da biblioteca virtual em saúde. A busca de periódicos no *MEDLINE* e *LILACS* foi realizada através dos descritores: monoclonal antibody and oncology, monoclonal antibody, therapy monoclonal antibody.

Para a seleção dos artigos e revistas adotaram-se os seguintes critérios de elegibilidade: estar disponível na íntegra em bibliotecas brasileiras ou via *on-line* e apresentar o conteúdo relacionado ao tema estudado.

Além dos artigos selecionados, outros trabalhos de conclusão de cursos, revistas científicas e livros foram incluídos para complementar o princípio do trabalho em questão.

3. CONCLUSÃO

Por meio desse estudo sugere-se que, as utilizações dos anticorpos monoclonais concedem claros benefícios terapêuticos, em relação aos métodos convencionais, devido sua ampla capacidade de direcionamento para célula alvo, ou seja, o antígeno específico.

Os primeiros anticorpos monoclonais desenvolvidos foram produzidos a partir de camundongos e demonstraram ter pouca eficácia terapêutica, em consequência da sua rápida resposta imunológica para eliminação do organismo, relacionadas com a sua origem animal. Mais tarde, sobrevieram os anticorpos monoclonais quiméricos e os humanizados, ambos contendo sequências humanas na sua estrutura, fato este, que reduziu a imunogenicidade observada para os anticorpos monoclonais.

Estudos mostraram que os anticorpos monoclonais totalmente humanos vieram minimizar ainda mais esta imunogenicidade, tornando promissor para muitas terapias, em especial no câncer. Estes podem ser usados sob diferentes formas, tais como: isoladamente, como fármacos, criação de novos alvos terapêuticos para o tratamento de doenças existentes ou conjugado com nanopartículas ou outros sistemas de liberação modificada de fármacos, com o intuito de direcioná-los para os seus alvos terapêuticos específicos, incluídos em processos fundamentais de diagnóstico e favorecendo para um bom prognóstico terapêutico.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADLER, M. J.; DIMITROV, D. S. Therapeutic antibodies against cancer. ***Hematol Oncol Clin North Am.***v.7, n. 26, p. 447-481, 2012.
- AROSA, F. A.; CARDOSO, E. M. **Técnicas de Imunologia.** In: Arosa, F. A. et al. (Eds). *Fundamentos de Imunologia.* 2.ed. Lisboa: lidel, 2012.
- CARNEIRO, L. E. P.; et al. Os anticorpos e seus fragmentos na imunoterapia contra o câncer. **Revista Faciderv.** v.1, n. 1, 2012.
- CASANOVA, E.B. **Safety profile and practical considerations of monoclonal antibody treatment.** *Neurologia.*, v.5, n. 28, p. 169-178, 2013.
- CATAPANO, A. L.; PAPADOULOS, N. **The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway.** *Atherosclerosis.* 2ed. N. 228, p. 18-28, 2013.
- COELHO, J.T.A. **Anticorpos Monoclonais.** 2014. 91f. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêutica). Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4874/1/PPG_21755.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2018.
- CORDEIRO, M.L.S.; et al. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. **Revista Saúde e Ciência On line.** v.3, n.3, p.252-262, 2014.
- DELDEBBIO, C.B.;TONON, L.M.; SECOLI, S.R.Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. **Revista Gaúcha de Enfermagem.** V.28, n.1, p.33-42, 2007.
- GUIMARÃES, M.C.C; SILVA, I.V; RANGEL, L.B.A. Anticorpos na Terapia contra o câncer. **Revista Perspectiva online.** v.5, n.2, p.96-100, 2008.
- LIMA, H.C., et al. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. **Revista brasileira alerg. imunopatol.** v. 29, n. 2, p. 77-85, 2006.
- NAOUM, P.C.**Biologia Molecular do Câncer.** 1 ed. McWill Editores. São Paulo, 2016.
- NELSON, A. L.; et al. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. **Nat Rev Drug Discov,** v.9, n.3, p. 767-77, 2010.
- PINHO, M. S. L. Anticorpos Monoclonais no Tratamento do Câncer Colorretal: Fundamentos e Estado Atual. **Revista brasileira Coloproct,** 2004; 24(4):382-384.

ROQUE, A.C.A., LOWE, C.R., TAIPA, M.A. **Antibodies and Genetically Engineered Related Molecules: Production and Purification.** Biotechnology Progress. v. 20, p. 639-654, 2004.