

## No futuro, tratamento contra o câncer deve combinar dois tipos de imunoterapia, sugere estudo

**Segundo um artigo de revisão produzido por pesquisadores do campus de Ribeirão Preto da USP, a tendência é uma sinergia entre abordagens genéticas e farmacológicas**

Publicado: 05/08/2022 Atualizado: 08/08/2022 as 16:47

**Reportagem: Fabiana Mariz**

**Arte: Guilherme Castro**

A imunoterapia contra o câncer é, atualmente, uma das abordagens mais eficazes para o tratamento de pacientes. Nela, as células cancerígenas são combatidas pelo próprio sistema imunológico do organismo. Apesar do sucesso clínico, nem todas as pessoas respondem satisfatoriamente a esse tipo de intervenção ou, se respondem, apresentam apenas respostas de curto prazo, além de muitos efeitos colaterais.

Mas uma revisão sistemática da literatura, realizada por Rafaela Rossetti, doutoranda pelo Programa de Oncologia Clínica, Células-Tronco e Terapia Celular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) da USP, observou que a combinação de dois

tratamentos (conhecidos como bloqueio do *checkpoint* imunológico e transferência adotiva de células T geneticamente modificadas) pode trazer resultados promissores.

O artigo *Combination of genetically engineered T cells and immune checkpoint blockade for the treatment of cancer* foi publicado em janeiro de 2022 no jornal *Immunotherapy Advances*.

“Esses estudos fornecem ensinamentos sobre possíveis abordagens para potencializar a atuação das células do sistema imunológico contra o câncer, tornando-as mais resistentes aos mecanismos imunossupressores [*que reduzem a atividade desse sistema*] impostos pelo microambiente tumoral”, explica Rafaela Rossetti ao **Jornal da USP**.



### **Rafaela Rossetti - Foto: Reprodução/FAPESP**

---

Já as T-CARs são células T geneticamente modificadas em laboratório para produzir um tipo de proteína conhecida como CAR (que significa Receptor de Antígeno Quimérico) antes de serem cultivadas e “devolvidas” à pessoa doente. Existem seis produtos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) – agência de regulação americana para medicamentos – para uso clínico e disponíveis no mercado.

“O uso dessas células tem fornecido resultados impressionantes para o tratamento de câncer no sangue. Por outro lado, ainda existem limitações na sua eficácia contra tumores sólidos”, afirma Lucas Eduardo Botelho, coordenador do Laboratório de Transferência Gênica do Hemocentro de Ribeirão Preto e pesquisador associado do Centro de Terapia Celular (CTC), um dos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepids) financiados pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp).

“A ineficiência se deve, em parte, aos mecanismos de imunossupressão empregados pelos tumores para escapar do ataque mediado por células do sistema imunológico”, diz Botelho.



## **Lucas Eduardo Botelho - Foto: Reprodução/CTC-USP**

---

Já o bloqueio do *checkpoint* imunológico baseia-se em um grupo de proteínas presentes na superfície dos linfócitos T que precisam de ser ativadas ou inativadas para desencadear uma resposta imunológica. Estudos anteriores, liderados por americanos e japoneses, mostraram que as células do câncer estimulam a expressão dessas proteínas (chamadas de *checkpoints*) e seus ligantes (acionadores) no tecido tumoral. Com isso, os tumores “desligam” o sistema imunológico, o que favorece o crescimento do câncer. Os mesmos cientistas também demonstraram que o uso de anticorpos capazes de inibir a interação entre os *checkpoints* e seus ligantes restaura a resposta antitumoral de defesa, permitindo a reativação dos linfócitos T.

“Esta revisão teve como objetivo avaliar se o bloqueio dos *checkpoints* imunológicos seria um caminho promissor para aumentar a eficácia terapêutica das células T geneticamente modificadas contra neoplasias sólidas”, resume Botelho.

## **Terapia para câncer com Células T-CAR**

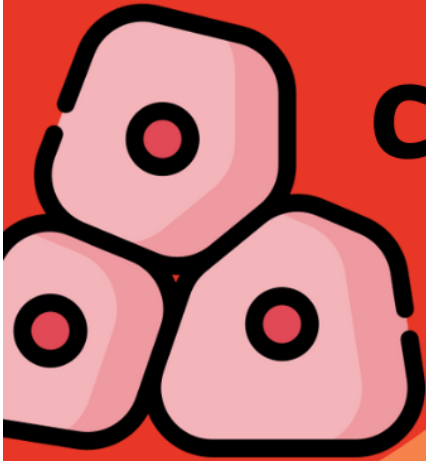
---

# 1 LEUCAFÉRESE

**Sangue é retirado de um paciente e as células T são separadas em um processo conhecido como "leucaférese". O resto do sangue retorna ao corpo**



# REPROGRAMAÇÃO



## Células T

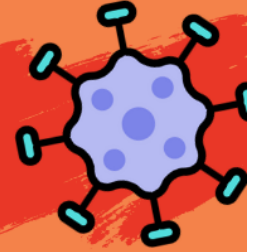
2

**As células T são reprogramadas ao introduzir uma sequência genética por um vetor lentiviral, assim as células T produzem receptores em sua superfície (chamados de CARs)**

# 3 CÉLULA T CAR

Células T  
CAR

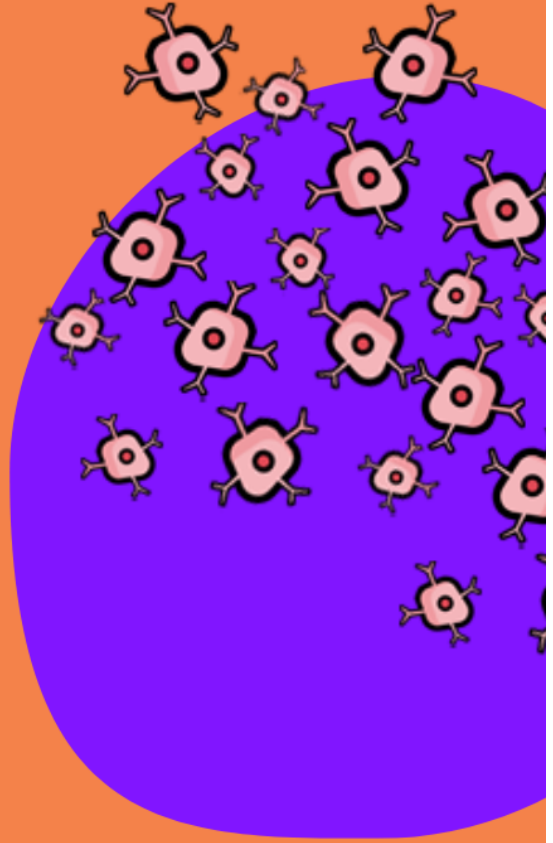
Célula do  
câncer



**As células T CAR podem agora reconhecer e se afiliar a específicas proteínas marcadoras na superfície da célula cancerígena — sinalizando sua destruição**

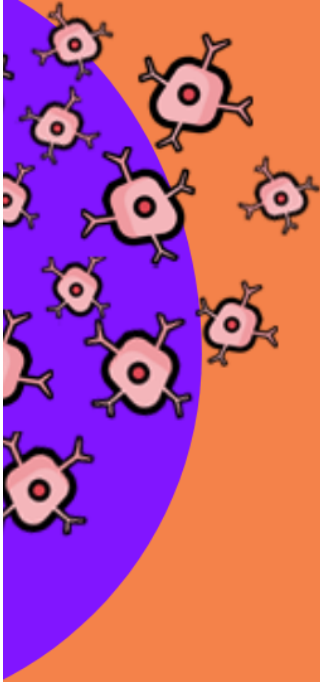
# EXPANSÃO

**4** As células T CAR são, então, expandidas em laboratório para criar milhões de cópias idênticas



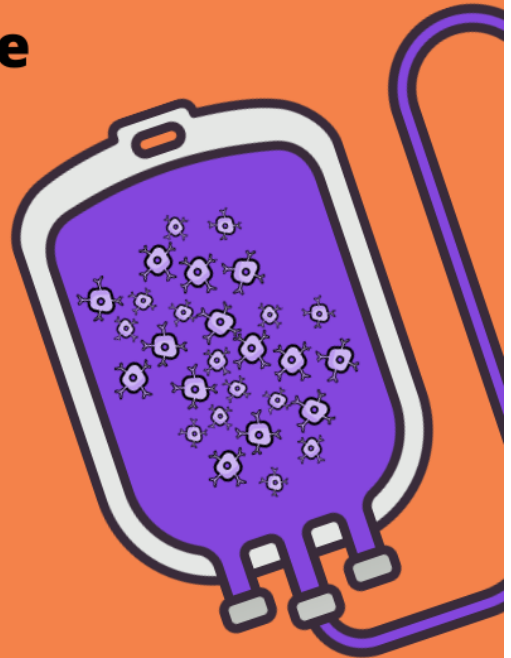
# 5 CONDICIONAMENTO

**Antes das células  
T CAR serem  
reintroduzidas, o  
paciente passa por  
quimioterapia  
condicionante**



# 6 ADMINISTRAÇÃO

**As células T CAR  
são injetadas de  
volta no paciente**



# MONITORAMENTO

**Depois do tratamento, o paciente é monitorado para se certificarem de que qualquer efeito colateral seja tratado adequadamente.**

**7**



Anterior

Próximo

## Ensaio pré-clínicos e clínicos

---

A revisão sistemática é um método de pesquisa que busca reunir estudos semelhantes avaliando-os criticamente em sua metodologia e reunindo-os numa análise estatística. Ao sintetizar estudos semelhantes e de boa qualidade, é considerado o melhor nível de evidência para tomadas de decisões sobre tratamentos, de acordo com a Cochrane, rede global de pesquisadores especializada em trabalhos de revisão sistemática.

Para realizar esta revisão, Rafaela e Botelho delimitaram os principais pontos a serem abordados e cada um deles contribuiu para a busca bibliográfica, contextualização e redação sobre os tópicos escolhidos. “Nessa revisão, buscamos trazer um compilado de

estudos que forneceram conhecimentos importantes, bem como estudos pré-clínicos e clínicos publicados recentemente”, explica Rafaela Rossetti.

“O objetivo foi fornecer uma visão mais completa do cenário atual do uso de inibidores de *checkpoints* imunológicos em combinação com a infusão de células T geneticamente modificadas para o tratamento contra o câncer.” Ao final, 112 artigos foram selecionados para o trabalho da pesquisadora.

Na avaliação dela, este trabalho contribuiu para enriquecer o conhecimento na área e permitiu refletir sobre possíveis implementações em pesquisas que atualmente abordam principalmente células T geneticamente modificadas para o tratamento do câncer, visando a uma melhoria na eficiência dessas células.

## Trabalhos no CTC

---

+ Mais



### **Butantan, USP e Hemocentro de Ribeirão desenvolvem terapia inovadora contra o câncer**

---

O Centro de Terapia Celular foi o pioneiro no Brasil a estabelecer uma infraestrutura para estudo e aplicação clínica de células-tronco e, há alguns anos, houve a incorporação do uso de células T modificadas geneticamente para reconhecer e destruir células tumorais nas áreas de pesquisa e desenvolvimento.

Como resultado, foi estabelecida uma plataforma para produção e uso clínico de células T expressando receptores quiméricos de antígenos contra a proteína CD-19 (expressa em leucemias e linfomas de células B). “Esse estudo resultou na primeira aplicação bem-sucedida de células T-CAR anti CD-19 para o tratamento compassivo de pacientes com linfoma na América Latina”, diz Botelho.

Já o laboratório de Transferência Gênica do Hemocentro de Ribeirão Preto está empenhando esforços para contribuir com a ampliação da plataforma de produção e uso clínico das células CAR-T por meio da criação de ferramentas moleculares de controle de qualidade e ensaios pré-clínicos, além de desenvolver novas construções genéticas e estratégias para melhorar a eficácia e o acesso dos pacientes a esse tipo de terapia.

Botelho conta que, atualmente, existem projetos em andamento para avaliar construções genéticas contra três novos alvos expressos por células tumorais, incluindo tumores sólidos. Além disso, uma plataforma de edição gênica para geração de células T de uso alogênico está em fase de implementação.

Essa estratégia pode reduzir drasticamente os custos dessa tecnologia, e permite modificações celulares capazes de elevar sua eficácia por meio de deleção de genes que limitam sua atividade antitumoral, por exemplo.

“O levantamento que fizemos reforça a ideia de que utilizar ferramentas de edição genética para deletar os circuitos moleculares envolvidos nessa interação pode resultar em um produto mais eficaz, por não mais sofrer a ação supressora do microambiente tumoral”, ressalta o último autor do estudo. “Certamente essas informações serão incorporadas ao nosso esforço de desenvolver a próxima geração de imunoterapias celulares anticâncer”, conclui.

**Mais informações: e-mail [rafaelarossetti@usp.br](mailto:rafaelarossetti@usp.br), com Rafaela Rossetti; e-mail [lucasebsouza@usp.br](mailto:lucasebsouza@usp.br), com Lucas Eduardo Botelho**



### **Política de uso**

A reprodução de matérias e fotografias é livre mediante a citação do Jornal da USP e do autor. No caso dos arquivos de áudio, deverão constar dos créditos a Rádio USP e, em sendo explicitados, os autores. Para uso de arquivos de vídeo, esses créditos deverão mencionar a TV USP e, caso estejam explicitados, os autores. Fotos devem ser creditadas como USP Imagens e o nome do fotógrafo.