

REVISTA TÓPICOS

O USO DA IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

DOI: 10.5281/zenodo.10459515

Lais Menegati Pereira¹

Karina Bueno de Camargo¹

Juliana Pelegrini da Silva¹

Regiane Priscila Ratti²

Agenor Messias Silvestre³

Larissa Teodoro Rabi⁴

RESUMO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma das doenças mais correlacionadas a óbitos infantis devido a sua incidência estar principalmente associada as idades de 2 a 5 anos. A LLA possui intensa correlação genética, principalmente associada a genes responsáveis pelo desenvolvimento dos precursores linfóides e ao ciclo celular. Imunoterapia visa o tratamento de diversas patologias, inclusive LLA, por meio de modulação do sistema imunológico do próprio indivíduo. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi avaliar os principais tipos de imunoterapia existentes e utilizadas no tratamento de LLA. Esse trabalho consiste em uma revisão de artigos científicos disponíveis no Pubmed e Scielo. As buscas foram realizadas por meio dos descritores “imunoterapia” “Células NK”, “Leucemia linfóide

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

aguda”. Os critérios de inclusão foram: artigos disponíveis em português, inglês ou espanhol e com data de publicação entre 2018 e 2023. Os principais tipos de imunoterapia para o tratamento de LLA se baseiam em células NK; utilização de anticorpo blinatumomabe; antígeno CD22 e células CAR-T. A utilização de células NK auxilia no ataque direto as células neoplásicas, contribuindo para diminuição da proliferação tumoral. Por outro lado, quando se utiliza o anticorpo blinatumomabe, ocorre estímulo indireto para ataque das células neoplásicas estimulando o reconhecimento linfocitário. A imunoterapia baseada na utilização do antígeno CD22 pode ser realizada com utilização de anticorpos ou de terapias direcionadas, uma vez que esse antígeno é expresso em 90% dos blastos da LLA, sendo considerado um importante marcador tumoral. Por fim, uma das práticas mais utilizadas é a imunoterapia em células CAR-T que consiste na modificação de linfócitos T com estímulo de expressão de receptores CAR, promovendo ataque direcionado as células tumorais e diminuindo os efeitos colaterais. Os tratamentos imunoterápicos são uma opção revolucionária que visa tratar os pacientes de forma menos agressiva e possui altos índices de eficácia. Os principais tipos de imunoterapia utilizados no tratamento de LLA são: células NK, anticorpo blinatumomabe, antígeno CD22 e células CAR-T, destes a imunoterapia com células CAR-T é o mais utilizado por sua especificidade contra células tumorais.

Palavras-chave: CAR-T. CD22. Célula NK. Imunoterapia. Leucemia Linfóide Aguda.

REVISTA TÓPICOS

ABSTRACT

Acute lymphoid leukemia (ALL) is one of the diseases most closely associated with infant deaths because its incidence is mainly associated with ages 2 to 5. ALL has an intense genetic correlation, mainly associated with genes responsible for the development of lymphoid precursors and the cell cycle. Immunotherapy aims to treat various pathologies, including ALL, by modulating the individual's immune system. To evaluate the main types of immunotherapies used in the treatment of ALL. This work consists of a review of scientific articles available on Pubmed and Scielo. Searches were carried out using the descriptors "immunotherapy", "NK cells" and "acute lymphoid leukemia". The inclusion criteria were: articles available in Portuguese, English, or Spanish, with a publication date between 2018 and 2023. The main types of immunotherapies for the treatment of ALL are based on NK cells, the use of blinatumomab antibody, CD22 antigen, and CAR-T cells. The use of NK cells helps to attack neoplastic cells, helping to reduce tumor proliferation directly. On the other hand, when the blinatumomab antibody is used, there is an indirect stimulus to attack neoplastic cells by stimulating lymphocyte recognition. Immunotherapy based on the use of the CD22 antigen can be carried out using antibodies or targeted therapies since this antigen is expressed in 90% of ALL blasts and is considered an important tumor marker. Finally, one of the most widely used practices is CAR-T cell immunotherapy, which consists of modifying T lymphocytes by stimulating the expression of CAR receptors, promoting a targeted attack on tumor cells, and reducing side effects. Immunotherapy treatments are a revolutionary option that aims to treat patients less aggressively and has high efficacy rates. The main types

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

of immunotherapies used in treating ALL are NK cells, blinatumomab antibody, CD22 antigen, and CAR-T cells, of which CAR-T cell immunotherapy is the most widely used due to its specificity against tumor cells.

Keywords: CAR-T. CD22, NK cells, Immunotherapy. Acute Lymphoid Leukemia.

INTRODUÇÃO

A neoplasia caracterizada pelo aumento descomedido de células de defesa da linhagem linfóide é identificada como leucemia linfóide aguda (LLA). Sua manifestação ocorre mediante uma proliferação excessiva de linfócitos que culmina na ocupação expressiva da medula óssea. Como consequência, observa-se uma interferência prejudicial na hematopoiese, afetando, além da produção de linfócitos, a produção de outros tipos de leucócitos, eritrócitos e plaquetas (Cavalcante, Rosa & Torres, 2017).

A imunoedição é um fenômeno no qual o sistema imunológico reconhece e neutraliza células com potencial tumoral. Esse processo é desencadeado por meio de uma reação inflamatória das células dendríticas que são estimuladas e, em sequência, mobilizam os linfócitos T para engajar-se na luta e eliminação das células tumorais identificadas (Bergholz *et al*, 2020). Sendo assim, o estímulo a multiplicação de células capazes de reconhecer antígenos tumorais por meio de infusões de componentes celulares e exógenos, possibilita a obtenção de respostas imunológicas mais eficazes nos procedimentos terapêuticos (Murciano-Goroff, Warner & Wolchok, 2020).

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

Embora a quimioterapia e a radioterapia sejam abordagens terapêuticas bem estabelecidas para o tratamento de diversos tipos de neoplasias, incluindo as leucemias, é importante notar que, apesar de sua alta taxa de remissão, esses tratamentos são frequentemente associados a um elevado índice de efeitos colaterais observados pelos pacientes, bem como, a altas taxas de abandono do tratamento (Allison et al, 2022).

Buscando uma abordagem inovadora no tratamento, a imunoterapia com células T com receptor de antígenos quiméricos (CAR-T), emerge como uma alternativa terapêutica eficaz, especialmente no tratamento de linfomas e leucemias linfóides agudas de células B. Esta forma terapêutica representa uma nova esperança para pacientes reincidentes ou não responsivos à quimioterapia (Xu et al, 2019). A imunoterapia com células CAR-T envolve a modificação das próprias células T do paciente, capacitando-as a reconhecer e eliminar as células neoplásicas (Haslauer et al, 2021).

Em contraste, o anticorpo monoclonal blinatumomabe é uma proteína geneticamente modificada que facilita o reconhecimento de antígenos expressos pelo tecido tumoral, incentivando as células imunológicas a se dirigirem ao microambiente neoplásico (Mocquot et al, 2022). Com os avanços contínuos na imunoterapia, surge a perspectiva de empregar terapias baseadas em células Natural Killer (NK). Estas células são reconhecidas como a primeira linha de defesa contra células com crescimento rápido ou anormalidades, possuindo a capacidade de destruir

REVISTA TÓPICOS

essas células defeituosas por meio do processo de lise celular (Allison et al, 2022).

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar os principais tipos de imunoterapias disponíveis no mercado, bem como, compreender suas formas de utilização e possível eficácia em pacientes com LLA.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, com foco em pesquisas pertinentes disponíveis nas bases de informação científica PubMed e Scielo. Essa revisão aborda uma busca em um período de seis anos, compreendendo o intervalo de 2017 a 2023, com o objetivo investigativo sobre a eficácia da imunoterapia para as terapias da LLA.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A imunoterapia com células CAR-T demonstrou resultados promissores e eficazes, emergindo como uma terapia inovadora para a LLA de células B (Xu et al, 2019). Pesquisas indicam que entre 70 e 90% dos pacientes, incluindo crianças e adultos, submetidos à terapia CAR-T voltada para CD19 alcançam remissão completa, embora uma parcela (30-60%), experimente recorrências, sendo 10-20% dessas recaídas CD19 negativas (Xu et al, 2019).

Terapias voltadas para o antígeno CD22 apresentam promissoras perspectivas, dada a expressão significativa desse antígeno em blastos leucêmicos de casos de LLA. Estudos indicam uma maior taxa de regressão

REVISTA TÓPICOS

em pacientes submetidos à terapia CD22 em comparação com o tratamento convencional (Vela et al, 2018).

Resultados promissores também foram observados com o uso do anticorpo monoclonal blinatumomabe, que, ao ativar a toxicidade dos linfócitos T e B, induz a apoptose celular (Mocquot et al, 2022). Em estudos com pacientes adultos com LLA-B recorrente, a sobrevida global foi significativamente maior com blinatumomabe do que com quimioterapia (Kantarjian et al, 2017).

A imunoterapia baseada em células Natural Killer (NK) surge como uma perspectiva emocionante. Pesquisas indicam resultados promissores, especialmente em pacientes pediátricos e refratários, quando as células NK são modificadas e combinadas com outros tratamentos, demonstrando potencial como terapia alternativa com índices de segurança satisfatórios (Corral Sánchez, Fernández Casanova & Pérez-Martínez, 2020).

Em relação à incidência de LLA, especialmente LLA-B, a imunoterapia se destaca como a quarta opção terapêutica no tratamento do câncer, destacando-se por sua capacidade de restaurar a resposta antitumoral do organismo (Emens et al, 2017). O sistema imunológico passa por etapas cruciais, desde a apresentação de antígenos tumorais pelas células dendríticas até o recrutamento e ativação de linfócitos T específicos no leito tumoral (American Cancer Society, 2023).

Os receptores de antígeno artificiais (CAR) representam uma abordagem inovadora, configurados para reconhecer antígenos tumorais específicos,

REVISTA TÓPICOS

como CD19 em linfomas e leucemias B (Schultz, 2020). Casos clínicos, como o relatado por Htun et al. (2021), destacam o sucesso da terapia CAR-T em pacientes com LLA, evidenciando remissão completa e recidiva tardia sem necessidade de quimioterapia ou transplante de células-tronco.

Outra alternativa, o anticorpo monoclonal biespecífico blinatumomabe, demonstrou eficácia em pacientes com doença residual mínima, indicando sua utilidade em casos específicos de LLA (Uy et al, 2018). Comparativamente, pacientes tratados com blinatumomabe apresentaram uma taxa de sobrevida superior àqueles submetidos à quimioterapia padrão (Kantarjian et al, 2017).

O estudo das células NK revela um potencial promissor, especialmente quando combinado com quimioterapia, mostrando eficácia em pacientes pediátricos e juvenis refratários (Hallek, Shanafelt & Eichhorst, 2018).

Em suma, a imunoterapia, através de abordagens como CAR-T, blinatumomabe e células NK, representa uma revolução no tratamento da LLA, oferecendo alternativas mais eficazes e menos invasivas para os pacientes. A contínua pesquisa e desenvolvimento nessa área promissora indicam avanços significativos na luta contra a LLA.

CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise dos dados científicos, foram julgados os tipos de imunoterapias mais utilizadas para o tratamento da leucemia linfóide aguda, das quais podem ser citados o uso do anticorpo blinatumomabe, que

REVISTA TÓPICOS

age ativando os linfócitos, causando destruição de células responsáveis pelo câncer. As células naturais killer, que possuem a capacidade de reconhecer e provocar apoptose de células neoplásicas. E o antígeno CD22, que tem se mostrado muito promissor, pois é amplamente expresso pelos blastos leucêmicos, facilitando imunoterapias voltadas para esse antígeno. O tratamento mais utilizado é a terapia por células CAR T, que é realizada por meio da modificação de linfócitos T em ambiente laboratorial, a fim de torná-las mais eficazes contra a neoplasia, resultando em células CAR-T, que são infundidas novamente no paciente. Embora exista um índice de reincidência relativamente alto, é retratada porcentagem satisfatória de regressão com o uso do tratamento, sem ocasionar o desconforto causado pelo tratamento com quimioterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLISON, M. et al. Natural killer cell-mediated immunotherapy for leukemia. **Cancers**, v. 14, n. 3, p. 843, 2022.

BERGHOLZ, J. S. et al. Integrating immunotherapy and targeted therapy in cancer treatment: Mechanistic insights and clinical implications. **Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 26, n. 21, p. 5557–5566, 2020.

BILIERI, F. R.; GAVINHO, B. A IMUNOTERAPIA PARA O TRATAMENTO DA LEUCEMIA. **Revista UNIANDRADE**, v. 20, n. 2, p. 53–68, 2019.

REVISTA TÓPICOS

Cancer Facts & Figures 2023. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2023.

CAVALCANTE, M. S.; ROSA, I. S. S.; TORRES, F. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA E SEUS PRINCIPAIS CONCEITO. 2017.

CORRAL SÁNCHEZ, M. D.; FERNÁNDEZ CASANOVA, L.; PÉREZ-MARTÍNEZ, A. Más allá de las células CAR-T, inmunoterapia con linfocitos natural killer. **Medicina clinica**, v. 154, n. 4, p. 134–141, 2020.

EMENS, L. A. et al. Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. **European journal of cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 81, p. 116–129, 2017.

HALLEK, M.; SHANAFELT, T. D.; EICHHORST, B. Chronic lymphocytic leukaemia. **Lancet**, v. 391, n. 10129, p. 1524–1537, 2018.

HASLAUER, T. et al. CAR T-cell therapy in hematological malignancies. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 16, p. 8996, 2021.

HTUN, K. T. et al. Successful treatment of refractory and relapsed CNS acute lymphoblastic leukemia with CD-19 CAR-T immunotherapy: A case report. **Frontiers in oncology**, v. 11, p. 699946, 2021.

IACOBUCCI, I.; MULLIGHAN, C. G. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. **Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 35, n. 9, p. 975–983, 2017.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

INABA, H.; PUI, C.-H. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Cancer metastasis reviews**, v. 38, n. 4, p. 595–610, 2019.

INTHAGARD, J.; EDWARDS, J.; ROSEWEIR, A. K. Immunotherapy: enhancing the efficacy of this promising therapeutic in multiple cancers. **Clinical science (London, England: 1979)**, v. 133, n. 2, p. 181–193, 2019.

KANTARJIAN, H. et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. **The New England journal of medicine**, v. 376, n. 9, p. 836–847, 2017.

MOCQUOT, P. et al. The pharmacology of blinatumomab: state of the art on pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse drug reactions and evaluation in clinical trials. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 47, n. 9, p. 1337–1351, 2022.

MURCIANO-GOROFF, Y. R.; WARNER, A. B.; WOLCHOK, J. D. The future of cancer immunotherapy: microenvironment-targeting combinations. **Cell research**, v. 30, n. 6, p. 507–519, 2020.

SCHULTZ, L. Chimeric Antigen Receptor T cell therapy for pediatric B-ALL: Narrowing the gap between early and long-term outcomes. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 1985, 2020.

SIVORI, S. et al. NK cells and ILCs in tumor immunotherapy. **Molecular aspects of medicine**, v. 80, n. 100870, p. 100870, 2021.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

UY, N. et al. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute B cell lymphoblastic leukemia. **Journal of blood medicine**, v. 9, p. 67–74, 2018.

VELA, M. et al. Haploidentical IL-15/41BBL activated and expanded natural killer cell infusion therapy after salvage chemotherapy in children with relapsed and refractory leukemia. **Cancer letters**, v. 422, p. 107–117, 2018.

XU, X. et al. Mechanisms of relapse after CD19 CAR T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia and its prevention and treatment strategies. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2664, 2019.

¹ Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Itu, SP, Brasil.

² Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Itu, SP, Brasil. Doutora em Biotecnologia. E-mail: regiane.sartori@ceunsp.edu.br

³ Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Itu, SP, Brasil. Doutor em Ciências. E-mail: agenor.junior@ceunsp.edu.br

⁴ Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio, Itu, SP, Brasil. Mestre em Ciências. E-mail: larissa.rabi@ceunsp.edu.br

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672