

CAPÍTULO 63

DOI: 10.4322/978-65-995353-8-3-063

O USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS EM TERAPIAS ANTICÂNCER

Thayene Oliveira Pinto¹, Vinícius Rodrigues Mendonça², Ludmilla Carvalho Rangel
Resgala³

¹Centro Universitário Redentor, (thayeneoliveira2008@hotmail.com)

²Centro Universitário Redentor, (vini.r.mende@gmail.com)

³Centro Universitário Redentor, (ludmilla.resgala@uniredentor.edu.br)

Resumo

Objetivo: O objetivo do estudo consiste em sintetizar a importância do uso de anticorpos monoclonais no tratamento de neoplasias. **Método:** O método utilizado é uma revisão bibliográfica. **Resultados e Discussão:** Alguns estudos reportam que os anticorpos possuem diversas aplicabilidades, como por exemplo, uso em técnicas de imunodiagnóstico de patologias e em terapias de diversos tipos de doenças. Dessa forma, com base na literatura médica, que é extremamente importante que ciência compreenda mecanismos envolvidos em sua produção, bem como suas possibilidades de aplicações terapêuticas, e dessa forma, sejam produzidos diversos fármacos para terapia anticâncer. **Conclusão:** Assim, a utilização de anticorpos monoclonais é uma importante ferramenta no combate ao Câncer, o qual possuem diferentes tipos de mecanismos de ação, sendo uma importante possibilidade para novos tratamentos de neoplasias.

Palavras-chave: Anticorpos monoclonais; Câncer; Tratamento.

Área Temática: Ciências da Saúde

E-mail do autor principal: thayeneoliveira2008@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

Com o aumento de casos de câncer nos últimos anos, faz-se necessário o desenvolvimento de ferramentas e tecnologias para combatê-los. Dessa forma, uma dessas ferramentas que se tem desenvolvido são o uso de anticorpos monoclonais em terapias anticâncer. Portanto, é importante que se compreenda as etapas de sua produção, bem como seu mecanismo de ação (INCA, 2011).

A definição de anticorpos monoclonais fundamenta-se como conjuntos de anticorpos puros e idênticos, e que tenham especificidade igual entre eles. Dessa forma, podem ser utilizados em diferentes tipos de aplicações, dentre elas, imunodiagnóstico de patologias sistêmicas e infecciosas; identificação de tumores por meio de anticorpos monoclonais específicos e marcados; terapia de cânceres, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, dentre outras; além da análise do funcionamento de moléculas que estão presentes nas superfícies celulares (ABBAS, 2019).

O objetivo desse estudo, é abordar, o mecanismo de ação das principais terapias anticâncer utilizando anticorpos monoclonais (mABs), sendo estes utilizados como uma ferramenta no tratamento contra diferentes tipos de neoplasias (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

2 MÉTODO

A presente revisão é fundamentada como uma pesquisa bibliográfica de caráter exploratório que, para atingir seu propósito, utilizou-se de uma metodologia de revisão integrativa, buscando a compreensão dos mecanismos de produção dos anticorpos monoclonais e a sua utilidade no tratamento dos diversos tipos de tumores e cânceres. Para esse fim, realizou-se um levantamento de bibliografias de informações necessárias para o desenvolvimento das teses expostas neste estudo.

Dessa forma, foram utilizados estudos presentes nos principais bancos de dados eletrônicos, com os termos chaves de busca: câncer, anticorpos monoclonais, tumores, terapias, tratamentos, fármacos. Como critérios de inclusão, essa revisão compreendeu inúmeros trabalhos científicos originais e de revisão, que foram publicados no intervalo de anos de 2013 e 2022.

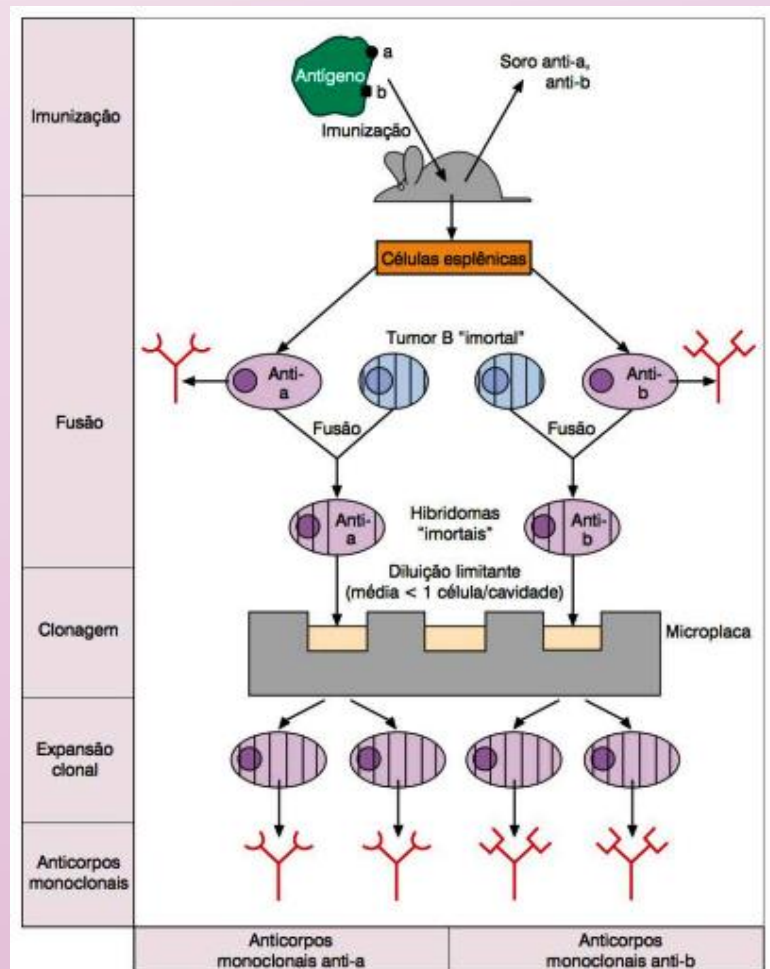
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A terapia com utilização de anticorpos monoclonais, pode ser altamente vantajosa, em virtude de os anticorpos monoclonais apresentarem alta especificada contra um determinado alvo. Dessa forma, seu uso em terapias contra câncer pode trazer diversos benefícios, além de possibilitarem a associação com outros tipos de tratamentos e fármacos. Outro ponto é que podem apresentar baixa reatividade cruzada em relação a outros antígenos e a técnica de produção dos mesmos se mostra mais vantajosa quando se comparada a outras técnicas convencionais de desenvolvimentos de anticorpos específicos (CAPONERO, 2017; ROITT *et al.*, 2013).

Diante dessa perspectiva, é notório que foram necessários numerosos estudos acerca dessa temática, e ainda há, atualmente, diversos estudos em andamento. Essas pesquisas abrangem assuntos como: diagnóstico de neoplasias, caracterização dos sorotipos dos microrganismos, testes bioquímicos de imunoensaio, testes de histocompatibilidades, terapia da “bala mágica”, entre outros (ROITT *et al.*, 2013).

Dessa forma, acerca das etapas de produção dos anticorpos monoclonais, tem-se inicialmente um camundongo que é imunizado com um antígeno que possua 2 epítomos, sendo eles: a e b. Com isso, é desenvolvido células esplênicas que produzem anticorpos anti-a e anti-b. Depois, fundem essas células com células B tumorais, resultando em células hibridomas que são distribuídas na superfície de microplacas para realização da clonagem. Ou seja, cada hibridoma, resulta da junção de 1 célula que produz anticorpos e 1 célula tumoral, dessa forma, só tem a habilidade de secretar somente um tipo de anticorpo com somente uma especificidade, esse anticorpo é chamado de monoclonal (ROITT *et al.*, 2013).

Figura 1- Etapas de desenvolvimento de anticorpos monoclonais.

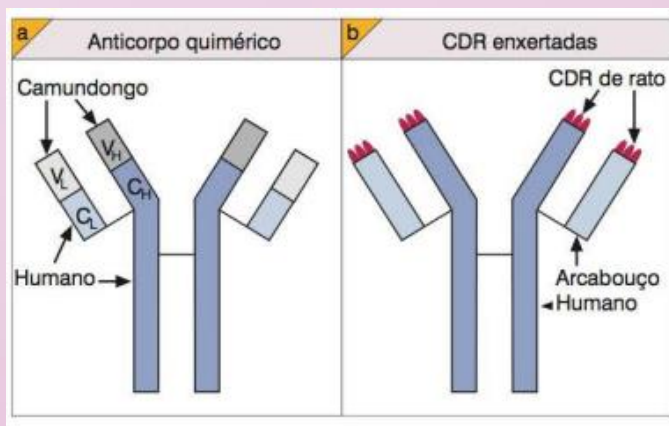


Fonte: ROITT *et al.*, 2013.

Historicamente, os estudos que pesquisaram técnicas de produção e de utilização de anticorpos monoclonais passaram por abrangentes empecilhos, como por exemplo, as altas respostas imunes e, em alguns casos, as pesquisas não produziam resultados. Outro ponto é que, a utilização de anticorpos monoclonais produzidos a partir de camundongos em seres humanos podia causar reações de hipersensibilidade e também eram eliminados do sangue humano de forma mais rápida devido a presença de HAMA, anticorpos humanos anticamundongo, e podiam ainda impedir que os anticorpos monoclonais dos camundongos chegassem ao seu alvo (ROITT *et al.*, 2013).

Em função disso, os pesquisadores utilizaram engenharia genética para produzir modificações nos anticorpos, e obtiveram como resultado 2 tipos de anticorpos, o quimérico e o humanizado (ROITT *et al.*, 2013). O primeiro é um anticorpo que possui regiões variáveis de camundongo e regiões contrastantes de imunoglobulina humana, já o segundo é um anticorpo em que segmentos gênicos são enxertados nas imunoglobulinas humanas, esses segmentos gênicos que são enxertados codificam a região CDR, regiões determinantes de complementariedade (OLIVEIRA *et al.*, 2013; ROITT *et al.*, 2013).

Figura 2- Tipos de Anticorpos.



Fonte: ROITT *et al.*, 2013.

Diante disso, conseguiu-se a provação da utilização de alguns tipos de anticorpos monoclonais humanizados para o uso terapêutico, como por exemplo, para câncer de colorretal, o anti-VEGF, e para leucemia mielógena aguda, o anti-CD33. Ademais, existem outros em fase de estudo, que se forem aprovados poderão ser utilizados para tratar doenças (ROITT *et al.*, 2013).

De acordo com Roitt (*et al.*, 2013), no ano de 2013, existiam, aprovados, cerca de doze (12) anticorpos monoclonais para utilização em tratamento de câncer, e havia, também, pesquisas nessa área em desenvolvimento. Esses anticorpos monoclonais, são: VEGF, CD20 (conjugado e não conjugado), CTLA-4, GD2, CD52, HER2, DNA- associado, MHC classe 2, receptor do EGF e CD33. Ademais, eram utilizados para tratamento de diferentes tipos de câncer/tumor como melanoma, linfoma, neuroblastoma, leucemia, melanoma, câncer pulmonar, colorretal e de mama, entre outros (ROITT *et al.*, 2013).

Os anticorpos monoclonais podem ter variados mecanismos de ação, como por exemplo, reagir com antígenos que estão presentes em células cancerosas, podem também realizar o processo de opsonização, ou ainda citolisar as mesmas. Além disso, há aqueles que podem atuar tornando as células tumorais sensíveis a outras formas de tratamento, como a quimioterapia (ROITT *et al.*, 2013).

Nos dias atuais, já existem no mercado diversos medicamentos à venda, que são compostos por anticorpos monoclonais, como o Herceptin, que é fabricado pela empresa farmacêutica Roche. Esse fármaco contém o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal, desenvolvido através de técnicas da engenharia genética e que é utilizado para combater os cânceres de mama metastático e inicial. Já o Kadcyla que possui o trastuzumabe associado a entansina (DM1), tem seu mecanismo de ação fundamentado na inibição de uma proteína que é necessária no processo de multiplicação celular (ROCHE, 2021). Essa empresa farmacêutica possui, além dos citados, diversos fármacos que serão evidenciados abaixo.

O Perjeta, por sua vez, age contra uma proteína que está presente nas células cancerosas, a proteína HER2, e com isso resulta na inibição do processo de multiplicação, e assim, ocorre também a autodestruição da célula tumoral. Outro ponto de importância, é que esse fármaco pode ser usado em associação com o Herceptin, para que a eficácia do tratamento seja aumentada (ROCHE, 2021).

O Avastin, por sua vez, é um medicamento utilizado em pacientes que possuem carcinoma de reto ou cólon, e que seja metastático. É usado em associação com quimioterapia com fluoropirimidina. Além disso, é indicado também para outros tipos de câncer, como o de pulmão do tipo “não pequenas células” e que seja metastático, recorrente ou avançado; de mama recorrente ou metastático; renal avançado ou metastático; epitelial de tuba uterina, peritoneal primário, de ovário; e de colo de útero (ROCHE, 2020).

Além desses, tem-se também o medicamento Gazyva que é indicado para pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) e linfoma folicular. Seu mecanismo de ação é ligar-se a um antígeno presente nos linfócitos B, resultando na morte celular e fagocitose (ROCHE, 2022). O

medicamento MabThera é utilizado em pacientes com linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica, e funciona ligando-se a receptores presentes nos linfócitos B, tendo como consequência sua destruição. (ROCHE, 2022). Já o Phesgo é direcionado a HER2, uma proteína celular do câncer, resultando na inibição da multiplicação e autodestruição, e é indicado para câncer de mama metastático e inicial (ROCHE, 2021).

Por fim, o Tecentriq é indicado para carcinoma urotelial, câncer de mama triplo-negativo e câncer de pulmão do tipo “não pequenas células” metastático e inicial. Esse medicamento possui o tezolizumabe, anticorpo que bloqueia o PD-L1, e como resultado permite que o sistema imune ataque e destrua as células cancerígenas (ROCHE, 2022).

Abaixo tem-se uma tabela produzida com informações adquiridas nas bulas dos medicamentos produzidos pela farmacêutica ROCHE.

Tabela 1- Fármacos com anticorpos monoclonais da farmacêutica ROCHE.

Fármaco	Tipo de anticorpo	Tipo de câncer	Ação Geral
Avastin	Bevacizumabe	Carcinoma de reto ou cólon metastático, câncer de pulmão do tipo “não pequenas células” metastático, recorrente ou avançado; câncer de mama recorrente ou metastático; câncer renal avançado ou metastático; câncer epitelial de tuba uterina, peritoneal primário, de ovário; câncer de colo de útero	Age impedindo o suprimento vascular dos tumores, resultando na inibição de seu crescimento.
Gazyva	Obinutuzumabe	Leucemia linfocítica crônica (LLC) e linfoma folicular.	Liga-se a um antígeno presente nos linfócitos B, resultando na morte celular e fagocitose.
Herceptin	Trastuzumabe	Cânceres de mama metastático e inicial.	Age contra uma proteína presentes em certos tumores de mama.
Kadcyla	Trastuzumabe associado a entansina (DM1),	Câncer de mama avançado ou metastático ou sem possibilidade de retirada por cirurgia e que seja positivo para receptores da proteína HER2.	Faz a inibição de uma proteína que é necessária no processo de multiplicação celular.
MabThera	Rituximabe	Linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica,	Liga-se a receptores presentes nos linfócitos B, tendo como consequência sua destruição.
Perjeta	Pertuzumabe	Câncer de mama inicial e metastático.	Age contra uma proteína que está presente nas células cancerosas, a proteína HER2, e com isso resulta na inibição do processo de multiplicação, e assim, ocorre também a autodestruição da célula tumoral.

Phesgo	Pertuzumabe + trastuzumabe	Câncer de mama metastático e inicial	Direcionado a HER2, uma proteína celular do câncer, resultando na inibição da multiplicação e autodestruição.
Tecentriq	Atezolizumabe	Carcinoma urotelial, câncer de mama triplo-negativo e câncer de pulmão do tipo “não pequenas células” metastático e inicial.	Bloqueia o PD-L1, e como resultado permite que o sistema imune ataque e destrua as células cancerígenas.

Fonte: produzido pelos autores com dados da ROCHE.

4 CONCLUSÃO

A utilização de anticorpos monoclonais para tratamentos de câncer tem-se revelado como uma terapia eficaz, até mesmo em casos avançados, metastáticos, casos em que não há indicação de cirurgia e casos em que os tratamentos convencionais não funcionam. Diante disso, é fundamental que continuem sendo desenvolvidos estudos acerca dessa temática para que possa haver maior entendimento acerca dos variados tipos de câncer, visando que mais pessoas sejam contempladas por esse tratamento. Ademais, é de suma necessidade que haja também, pesquisas que analisem a interação dos anticorpos monoclonais com os tratamentos já existentes, como radioterapia e quimioterapia, com objetivo de verificar se essa associação pode trazer benefícios aos pacientes em relação ao tratamento das neoplasias. Os anticorpos monoclonais se mostram como uma terapêutica promissora uma vez que é mais específica e também menos imunogênica, o que resulta em uma diminuição de efeitos adversos e no aumento da eficácia (CORDEIRO *et al.*, 2014).

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia molecular e celular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

CAPONERO, R. **Terapia com anticorpos monoclonais**. FEMAMA, 2017. Disponível em: <https://www.femama.org.br/site/br/cancer-de-mama/interna/terapia-com-anticorpos-monoclonais>. Acesso em: 29 dez. 2021.

CORDEIRO, M. L. S. *et al.* Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. **Revista Saúde & Ciência Online**, v. 3, n. 3, p. 253-265, 2014. Disponível em: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/329>

INCA - Instituto Nacional de Câncer (Brasil). **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: Inca, 2011. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf. Acesso em: 10 mai. 2022.

OLIVEIRA, M. B. S. C. D.; RIBEIRO, F. C. R.; VIZZONI, A. G.. **Conceitos básicos e aplicados em imuno-hematologia**. Rio de Janeiro: EPSJV, 2013. 156 p.

ROCHE. **Avastin®** (bevacizumabe). Bula, 25p., 2020. Disponível em: https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/a/avastin/Avastin_Bula_Paciente-.pdf . Acesso em: 1 mai. 2022.

ROCHE. **Gazyva®** (obinutuzumabe). Bula, 24p., 2022. Disponível em: https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/g/gazyva/Gazyva_Bula_Paciente.pdf . Acesso em: 1 mai. 2022.

ROCHE. **Herceptin® SC** (trastuzumabe). Bula, 2021. Disponível em: <https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/h/herceptin/a/Herceptin%20Bula%20Pacientes.pdf> . Acesso em: 29 dez. 2021.

ROCHE. **Kadcyla®** (trastuzumabe entansina). Bula, 2021. Disponível em: https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/k/kadcyla/Bula_Kadcyla_Pacientes.pdf . Acesso em: 29 dez. 2021.

ROCHE. **MabThera®** (rituximabe). Bula, 28p., 2022. Disponível em: https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/m/mabthera/Mabthera_Bula_Pacientes.pdf . Acesso em: 1 mai. 2022.

ROCHE. **Perjeta®** (pertuzumabe). Bula, 2021. Disponível em: https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/p/perjeta/PERJETA_Bula_Paciente.pdf . Acesso em: 29 dez. 2021.

ROCHE. **Phesgo®** (pertuzumabe + trastuzumabe). Bula, 21p., 2021. Disponível em: https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/p/phesgo/Phesgo_Bula_Paciente.pdf . Acesso em: 1 mai. 2022.

ROCHE. **Tecentriq®** (atezolizumabe). Bula, 43p., 2022. Disponível em: https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/t/tecentriq/Tecentriq_Bula_de_Pacientes.pdf . Acesso em: 1 mai. 2022.

ROITT, I. M.; DELVES, P. J. *et al.* **Fundamentos de Imunologia**. 12ª Edição. Editora Guanabara Koogan, 2013.

VIDAL, T. J.; FIGUEIREDO, T. A.; PEPE, V. L. E. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. e00010918, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/mV6x9vtrJXzfYKYYd9zvCQx/?format=pdf&lang=pt>