Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

ISABELLA CUNHA DE CARVALHO

Imunoterapias baseadas em linfócitos para tratamento de cânceres HPV-relacionados

Recife
2024

ISABELLA CUNHA DE CARVALHO

Imunoterapias baseadas em linfócitos para tratamento de cânceres HPV-relacionados

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dra Anna Jéssica Duarte Silva
Co-Orientador : Prof Dr Antônio Carlos de Freitas

Recife
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Carvalho, Isabella cunha de.
Imunoterapias baseadas em linfócitos para tratamento de cânceres HPV-relacionados / Isabella cunha de Carvalho. - Recife, 2024.
42 : il.

Orientador(a): Anna Jessica Duarte Silva
Cooorientador(a): Antônio Carlos de Freitas Freitas
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2024.

1. imunoterapia câncer HPV positivo focada em linfócitos. 2. câncer hpv positivo. 3. imunoterapia linfócitos. 4. microambiente tumoral. 5. microambiente tumoral câncer HPV positivo. I. Silva, Anna Jessica Duarte . (Orientação). II. Freitas, Antônio Carlos de Freitas. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

ISABELLA CUNHA DE CARVALHO

Imunoterapias baseadas em linfócitos para tratamento de cânceres HPV-relacionados

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 30/09/2024

BANCA EXAMINADORA

_____

Orientador: Prof. Dr Anna Jessica Duarte Silva
UFPE/ Departamento de Genética

_____

Dra. Lígia Rosa Sales Leal
UFPE/ Departamento de Genética

_____

Dra. Larissa Silvia de Macêdo
UFPE/ Departamento de Genética

Dedico este trabalho especialmente a Drê que sustentou minha mente durante os períodos mais sombrios e nunca me deixou desistir.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer esta dissertação às seguintes pessoas:

Imensamente à minha orientadora que sempre se mostrou paciente e disposta a me socorrer quando eu precisei de ajuda. Ao professor Antônio por aceitar ser meu coorientador e a todos os integrantes do LEMTE e do departamento de biotecnologia por sempre estarem disponíveis e solícitos quando precisei.

A Drê por motivos que se eu fosse citar um por um daria um TCC por si só. Também ao meu núcleo familiar dona Ana Isabel, seu Sérgio Synval que prestaram todo suporte durante não só à minha caminhada universitária como a minha vida inteira, assim como ao resto da minha família que nos ajudaram em momentos de crise bem no estilo um por todos e todos por um, uma rede de apoio cujo carinho jamais terei como retribuir e agradecer o suficiente.

Meus queridos amigos da faculdade em especial Meyruze e Pedro por terem feito os meus dias mais leves até o fim da minha caminhada de universitária, mas também à Eduardo, André, Fred, Vitória e Challegre que decidiram seguir por outros caminhos, mas que deixaram lembranças maravilhosas e muita saudade. Espero guardar essas amizades para a vida e mesmo cada um com as suas muitas dificuldades e rotinas plurais, ainda continuemos a manter contato.

Aos meus queridos vizinhos, minha segunda família, tia Carol, tio Alex e Davi, por serem as pessoas mais gentis, alegres e solidárias que eu já tive o imenso prazer de conhecer e ter na minha vida. Ao meu (ex) namorado Erik apenas por ser quem é e sempre estar ao meu lado sendo compreensivo e paciente.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que apesar de não estarem citadas por nome, fizeram parte da minha caminhada como aluna da UPFE e ajudaram a me construir não apenas como profissional, mas como pessoa. Até hoje eu lembro da coisinha tímida e medrosa que primeiro pisou nessa faculdade e hoje está para se formar como biomédica muito mais sábia e segura de si, apesar de todas as lutas tanto no campo psicológico como no campo material, cada obstáculo e cada dia de choro e cada dia de felicidade me tornaram quem eu sou hoje e por isso agradeço a *todos* que passaram pela minha vida durante este período conturbado e maravilhoso que foi a graduação

“Na longa história da humanidade (e também das espécies animais), aqueles que aprenderam a colaborar e a improvisar foram os que prevaleceram.” (Charles Darwin)

CARVALHO, Isabella. **Imunoterapias baseadas em linfócitos para tratamento de cânceres HPV-relacionados**.2024. 42 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

RESUMO

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus espécie-específico que infecta o *homo sapiens*, e é pertencente à família *Papillomaviridae do gênero papillomavirus.* Este patógeno é apontado como responsável por pelo menos 50% dos casos de câncer causados por vírus, sendo os tipos mais oncogênicas o HPV-16 e HPV-18, pivôs do desenvolvimento de vários tipos de lesões pré-cancerosas e neoplasias malignas como o câncer de cabeça e pescoço, ânus, pênis e principalmente o câncer cervical em qualquer idade. Atualmente os tratamentos para câncer HPV relacionados incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia, todos com alto grau de agressividade e invasivos, além disso não são direcionados com especificidade para o tratamento do câncer causado por HPV. Neste contexto, a imunoterapia aparece como uma alternativa menos invasiva com uma abordagem mais focada, é por este motivo que o presente trabalho discute as imunoterapias voltadas às células T. Este trabalho também apresenta um breve panorama do microambiente tumoral em cânceres HPV positivos e relaciona este às imunoterapias atualmente disponíveis, assim como algumas que ainda estão em processo de pesquisa. Para atingir esse objetivo, foi realizada uma análise de artigos científicos obtidos nas bases de dados PubMed, Sciencedirect, Google Scholar, CAPES e SciELO, incluindo artigos em inglês, entre 2021 e 2024, e excluindo teses, artigos duplicados, dissertações, resumos publicados em eventos científicos e artigos sem relevância para o tema do presente estudo. Deste modo, é esperado que esta revisão seja de utilidade para elucidar quais imunoterapias baseadas em linfócitos existem em aplicação e em estudo para tratar neoplasias causadas pelo HPV, além de servir como base de pesquisa em estudos futuros sobre o tema. Com o resultado do estudo foi possível determinar que as imunoterapias relacionadas à linfócitos produzem resultados positivos no câncer causado pelo HPV, principalmente quando em combinação com as terapias tradicionais como a quimioterapia e a radioterapia, possibilitando a regressão de tumores e atuando sobre o restabelecimento da imunidade. Conclui-se, portanto, a relevância deste campo de estudo e a sua importância para o desenvolvimento de linhas de tratamentos combinados que abranjam toda a complexidade do quadro do paciente.

Palavras-chave: “câncer hpv positivo”, “imunoterapia linfócitos”, “microambiente tumoral”, “imunoterapia câncer HPV positivo”

CARVALHO, Isabella. **Lymphocyte-based immunotherapies for the treatment of HPV-related cancers**. 2024. 42 pages. Undergraduate Thesis (bachelor's degree in Biomedicine) – Federal University of Pernambuco, Recife, 2024.

ABSTRACT

Human Papillomavirus (HPV) is a species-specific virus that infects Homo sapiens, belonging to the Papillomaviridae family of the genus papillomavirus. This pathogen is identified as responsible for at least 50% of virus-caused cancer cases, with the most oncogenic types being HPV-16 and HPV-18, which are central to the development of various types of precancerous lesions and malignant neoplasms such as head and neck cancer, anal cancer, penile cancer, and especially cervical cancer at any age. Currently, treatments for HPV-related cancer include surgery, radiotherapy, and chemotherapy, all of which are highly aggressive and invasive, and are not specifically targeted for treating HPV-induced cancer. In this context, immunotherapy emerges as a less invasive alternative with a more focused approach, which is why this work discusses T-cell-targeted immunotherapies. This work also provides a brief overview of the tumor microenvironment in HPV-positive cancers and relates it to the currently available immunotherapies, as well as some that are still under research. To achieve this objective, an analysis of scientific articles was conducted using databases such as PubMed, Sciencedirect, Google Scholar, CAPES, and SciELO, including articles in English published between 2021 and 2024, while excluding theses, duplicate articles, dissertations, abstracts published in scientific events, and articles that are not relevant to the present study's theme. Thus, it is expected that this review will be useful in elucidating which lymphocyte-based immunotherapies are currently being applied and studied for treating HPV-induced neoplasms, as well as serving as a research foundation for future studies on the subject. The study's results indicated that lymphocyte-related immunotherapies produce positive outcomes in HPV-induced cancer, especially when combined with traditional therapies such as chemotherapy and radiotherapy, facilitating tumor regression and aiding in the restoration of immunity. Therefore, the relevance of this field of study and its importance for the development of combined treatment approaches that encompass the complexity of the patient's condition is concluded.

Key words: "HPV-positive cancer," "immunotherapy lymphocytes", "tumor microenvironment," "immunotherapy for HPV-positive cancer"

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – HPV no desenvolvimento do câncer de colo de útero 15
Figura 2 – Microambiente tumoral 19
Figura 3 – Imunoterapias para câncer relacionados ao HPV 23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HPV	*Papilomavírus Humano*
ORFs	Open reading frames
E	Precoce (Early)
L	Tardio (Late)
LCR	Long Control Region
MAT	Microambiente tumoral
IST's	Infecções sexualmente transmissíveis
TREG	Célula T regulatória
ICI	Inibidores de checkpoint
MHC	Complexo de histocompatibilidade
CAR	Receptor quimérico de antígeno
NK	Células assassinas naturais (natural killers)

SUMÁRIO

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 14

1.1 Características gerais da infecção pelo HPV. 14

1.2 HPV e câncer. 17

1.2.1 Câncer cervical. 19

1.2.2 Câncer de cabeça e pescoço. 20

1.3 Microambiente tumoral. 20

1.3.1 Células do sistema imune. 21

1.4 Tratamentos convencionais. 22

1.5 Imunoterapias para o câncer. 23

2 OBJETIVOS **26**

3 METODOLOGIA **27**

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO **28**

4.1 Imunoterapias para cânceres relacionados ao HPV. 32

4.2 Linfócitos como alvo de imunoterapias para câncer. 33

4.3 Terapias anti-câncer visando linfócitos presentes no MAT. 35

5 CONCLUSÃO **38**

REFERÊNCIAS **39**

1 Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde, dentre todas as possíveis causas que podem levar ao óbito de mulheres, o câncer de colo de útero é a principal causa para mulheres localizadas nas regiões da américa latina e do caribe (OPAS/OMS | ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, [s.d.]). No Brasil o câncer de útero é o 3º mais incidente, tendo sido apontado, em 2022, uma estimativa de 17.010 novos casos, com uma mortalidade aproximada de 20 pessoas a cada 100 mil casos, dado que coloca este tipo de câncer também como o 3º mais mortal (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2022). O entendimento desse contexto contribui para a compreensão do porquê o tema ser tão prevalente e com ele a importância da vacinação contra o HPV, principal fator envolvido no desenvolvimento da doença, contribuindo para pelo menos 70% dos casos. De acordo com o INCA, dentre as causas de câncer, 20% são devido a infecção por algum vírus, sendo que 50% das causas de câncer têm o HPV como patógeno (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2022).

Atualmente os tratamentos para câncer HPV relacionados incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia, todos com alto grau de agressividade e invasivos, além disso não são direcionados com especificidade para o tratamento do câncer causado por HPV (RAFAEL et al., 2022a). Neste contexto, a imunoterapia aparece como uma alternativa menos invasiva com uma abordagem mais focada.

A imunoterapia constitui uma vasta classe de tratamentos que atualmente se apresentam como alternativas aos pacientes cujas terapias tradicionais não são eficazes, também tendo potencial para no futuro se tornar tratamentos de primeira escolha (RAFAEL et al., 2022a). Esta consiste em capacitar o sistema imunológico para combater as células cancerígenas, por meio de três frentes principais: terapias celulares adotivas (TCA), vacinas terapêuticas e inibidores de checkpoints imunológicos (ICI). Estas terapias têm como enfoque células de vigilância imunológica como linfócitos T, macrófagos e células natural killer, estas têm a função de atuar no para reconhecer e eliminar de patógenos e células tumorais. (RAFAEL et al., 2022b).

Algumas abordagens focadas nas células T, como as vacinas terapêuticas, apesar de menos invasivas e tóxicas, ainda não apresentam resultados muito

efetivos por sua baixa entrega (RAFAEL et al., 2022b). Porém, outros tipos de vacinas terapêuticas apresentam respostas surpreendentes como as terapias de bloqueio para PD-1, PD-L1 e CTLA-4 e se mostram promissoras para complementar outros tratamentos por reduzirem a ação supressora do sistema imunológico causada pelo vírus (RAFAEL et al., 2022b) Ainda neste contexto, há diversas linhas de pesquisa focadas nas terapias agonistas de receptores toll-like para estimular respostas pró inflamatórias que ativam a ação citolítica das células T com potencial para controle de crescimento do tumor (RAFAEL et al., 2022b) .

Estas terapias abrem toda uma nova gama de possibilidades para complementar ou mesmo substituir (no caso de lesões pré-cancerosas) tratamentos mais invasivos e tradicionais, possibilitando melhores prognósticos e um amplo leque de procedimentos à disposição do profissional de saúde permitindo-o escolher a melhor intervenção para o contexto do paciente.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Características gerais da infecção pelo HPV

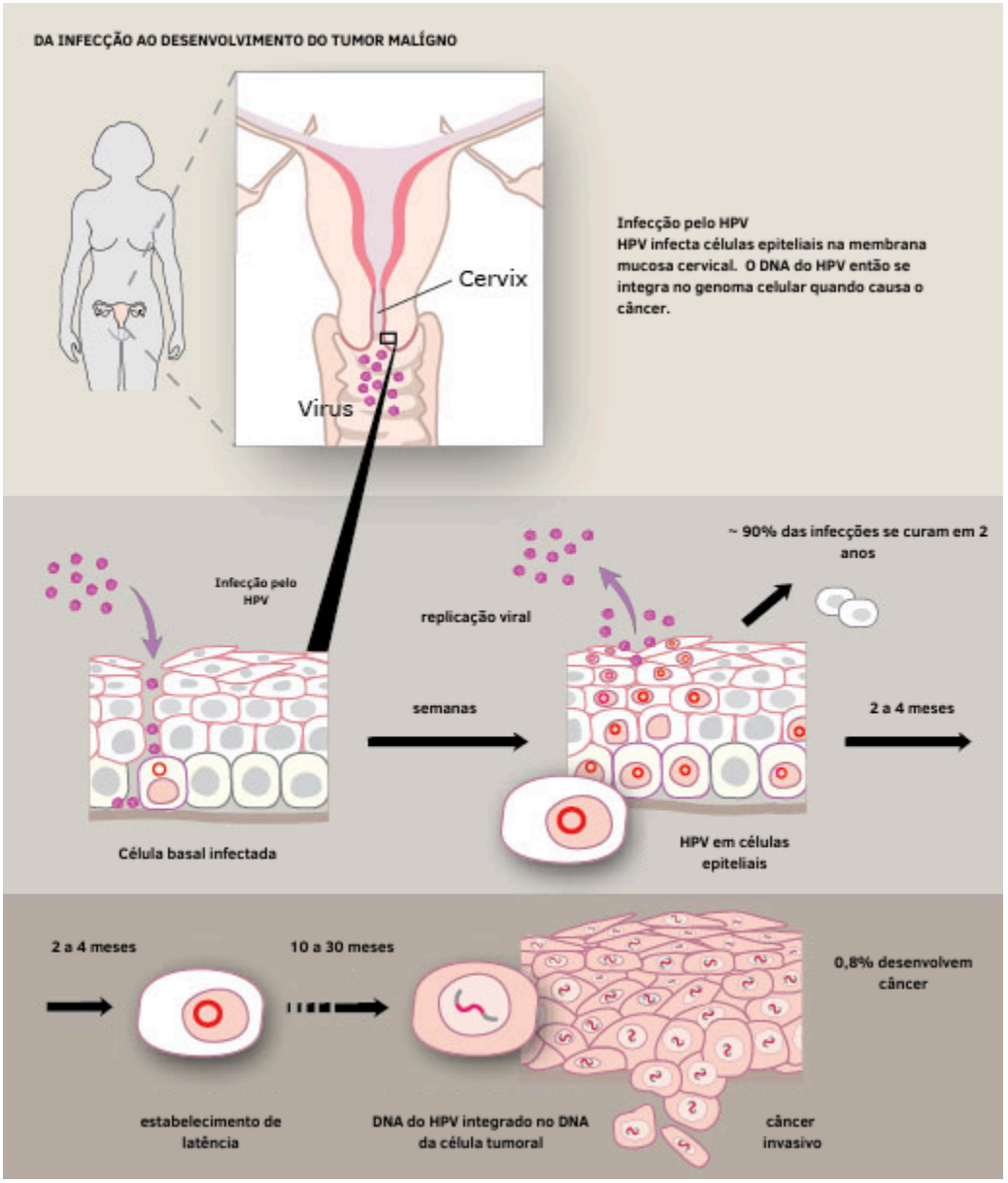
Os PV 's são bastante específicos da espécie que parasitam, dificilmente sendo conhecidos casos de um PV que produz infecção produtiva em mais de uma espécie, pelo menos 200 tipos são infectantes de humanos dos quais ao menos 50 genótipos apresentam tropismo pela mucosa genital (VICENTE, 2023; YU; MAJERCIAK; ZHENG, 2022). O Papiloma vírus humano tem formato icosaédrico não envelopado pertencente à família *Papillomaviridae do gênero papillomavirus,* seu DNA é circular de fita dupla com mais de 8000 pares de bases e o principal foco de infecção é a pele e mucosas (FERRALL et al., 2021; VICENTE, 2023; YU; MAJERCIAK; ZHENG, 2022).

Seu genoma é dividido em oito ou nove regiões ORFs (Open read frames) que apresentam dois tipos de conjuntos de genes sendo eles denominadas E (Early) e L (Late), e uma região para regulação de transcrição e replicação LCR (Long Control Region) (VICENTE, 2023; YU; MAJERCIAK; ZHENG, 2022) . A região L codifica proteínas estruturais enquanto a região E é responsável pelos estágios iniciais da infecção regendo a expressão dos genes E1 à E8 que controlam a replicação, transcrição, maturação e imortalização, sendo os genes de imortalização ou oncogenes E6, E7 e E5, os principais responsáveis pela oncogenicidade do HPV pois impedem a morte celular dos queratinócitos e outras células que parasitam (NELSON; MIRABELLO, 2023; YU; MAJERCIAK; ZHENG, 2022).

O ciclo de vida deste vírus está intimamente conectado com o estágio de maturação da célula hospedeira. A infecção começa pelo acesso do HPV as células proliferativas pouco diferenciadas encontradas na camada basal da mucosa urogenital por meio de microtraumas, esse processo não induz resposta anti inflamatória como outras IST’s (infecções sexualmente transmissíveis), o que dificulta o seu diagnóstico uma vez que o hospedeiro pode viver anos sem ter implicações dessa infecção (BOULET et al., 2007a; NELSON; MIRABELLO, 2023). Ao ganhar a camada parabasal, o vírus se estabelece sem causar infecção sistêmica e por ter o ciclo de vida intimamente ligado ao desenvolvimento e diferenciação celular também não causa morte celular (BOULET et al., 2007a).

A partir da invasão viral na célula basal (figura1) já ocorre o início da produção das proteínas E1, E2, E4, E5, E6 e E7, estas têm a função de reprogramar as funções celulares para a replicação do vírus e influenciar o ciclo celular para mantê-lo constantemente na fase S, assim permitindo a proliferação do vírus por meio da divisão celular produtora de células filhas já infectadas (GUTIÉRREZ-HOYA; SOTO-CRUZ, 2020; YU; MAJERCIAK; ZHENG, 2022).

figura 1 – HPV no desenvolvimento do câncer de colo de útero



fonte: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/illustrated-information/

No estágio final de maturação celular quando estas deixam a camada basal

para as camadas mais exteriores, são expressos os genes da região L, L1 e L2 responsáveis pela formação do invólucro e montagem do vírus, deste modo completando o amadurecimento do vírus e liberando ele para infectar outras células (ANNA SZYMONOWICZ; CHEN, 2020; NELSON; MIRABELLO, 2023; YU; MAJERCIAK; ZHENG, 2022).

Por fim, uma característica importante e muito disseminada no conhecimento popular sobre a infecção do HPV é a manifestação de verrugas, principalmente em cepas de baixo risco oncogênico como HPV6 e HPV11. Estas podem aparecer em qualquer área passível de ser porta de entrada para o vírus, incluindo a mucosa bucal, na região vaginal, peniana e da garganta (YU; MAJERCIAK; ZHENG, 2022; YUAN et al., 2021).

1.2 HPV E CÂNCER

A correlação entre a infecção viral pelo HPV e o desenvolvimento de câncer já é bem estabelecida na literatura científica e foi identificada em pelo menos 13 das mais de cem espécies conhecidas por infectar humanos, sendo dentre estas as espécies HPV-16 e HPV-18, consideradas as mais prevalentes (ANNA SZYMONOWICZ; CHEN, 2020; NELSON; MIRABELLO, 2023; VICENTE, 2023).

O potencial oncogênico reside nas proteínas E6 e E7 responsáveis por interferir no ciclo celular, linhagens consideradas de alto risco têm esses genes em maior quantidade e mais ativos (BOULET et al., 2007a). Além disso, no genoma de HPV considerado de alto risco oncogênico foi observado maior tendência em função de integração no DNA do infectado, ocorrência também intimamente interligada às proteínas E6 e E7 (NELSON; MIRABELLO, 2023; VICENTE, 2023) .

A E6 é uma proteína de aproximadamente 150 aminoácidos e é uma das primeiras produzidas a partir da entrada do HPV no hospedeiro e tem a função de se ligar a p53 inabilitando-a, isso ocorre pois após a ligação da E6 com a proteína as E6-AP (proteína associada ao E6) recruta enzimas para a sua proteólise ((BOULET et al., 2007a; GUTIÉRREZ-HOYA; SOTO-CRUZ, 2020) . p53 é uma proteína supressora de tumor que tem a função de agir quando o DNA apresenta má função ou danos. Essa degradação resulta no descumprimento do checkpoint G1 e G2 causando instabilidade cromossomial o que o torna mais suscetível a mutações e a

integração de outros genomas ao genoma celular (BOULET et al., 2007a). Além disso, outra ação dessa proteína para estender indevidamente a vida da célula é ativar a produção de h-Tert (transcriptase reversa da telomerase humana), esta tem ação catalítica da telomerase responsável por manter o comprimento dos telômeros não permitindo seu encurtamento mesmo com divisões sucessivas (BOULET et al., 2007b, 2007a; NELSON; MIRABELLO, 2023).

A E7 é uma proteína com aproximadamente 100 aminoácidos com 3 regiões (CR1, CR2 e CR3) que diferentemente da E6 ela se localiza no núcleo (BOULET et al., 2007a). Sua principal ação é se associar ao poteína pRb - proteína supressora de tumor expressa em praticamente todas as células do organismo e funcionam como repressores da transcrição - essa associação impede que haja a progressão do ciclo celular, além da pRb a E7 também forma ligação com vários outros reguladores do ciclo celular como P48 e TBP, tornando o genoma celular instável e vulnerável a mutações (BOULET et al., 2007b, 2007a; GUTIÉRREZ-HOYA; SOTO-CRUZ, 2020).

Portanto essas proteínas exercem papeis importantes na infecção promovendo fatores como sobrevivência, proliferação e inflamação. A enzima E6 interfere na apoptose permitindo que mesmo células danificadas ou defeituosas prossigam sobrevivendo e a enzima E7 induz a replicação e a velocidade de crescimento anormal das células. Ambas têm potencial oncogênico isoladas, porém combinadas têm um resultado sinérgico eficiente para o desenvolvimento rápido do tumor (BOULET et al., 2007a, 2007b)

Outra influência menor na oncogenicidade do HPV é a proteína E5, esta geralmente funciona como auxiliadora do processo de imortalização celular. Ela atua na modulação da apoptose por meio do aumento da atividade de caminhos de sinalização anti-apoptótica como a PI3AKT (Phosphatidylinositol 3 kinase) EGRF (via receptor do fator de crescimento epidérmico) e, ERK1/2 MAP (as proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPKs) ERK1 e ERK2), além de atuar na degradação e repressão de expressão de proteínas apoptóticas.

1.2.1 Câncer cervical

Também conhecido como câncer do colo de útero, é uma patologia que se desenvolve a partir de mutações celulares nas camadas superficiais do colo uterino,

tendo como principal estopim a infecção pelo HPV presente em cerca de 80% dos casos desse tipo de câncer (TALLON et al., 2020). É estimado que 10% das mulheres infectadas pelo papilomavírus desenvolvem infecção persistente, sendo 90% dos casos de infecção resolvidos pelo próprio organismo por volta de 2 anos sem precisar de interferência clínica (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2022; OPAS/OMS | ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, [s.d.]; TALLON et al., 2020)

A detecção do câncer de colo de útero é feita principalmente pelo exame de rotina Papanicolau capaz de detectar lesões cancerosas e pré-cancerosas além de permitir a detecção de cepas de HPV com risco oncogênico (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2022; TALLON et al., 2020)

1.2.2 Câncer de cabeça e pescoço

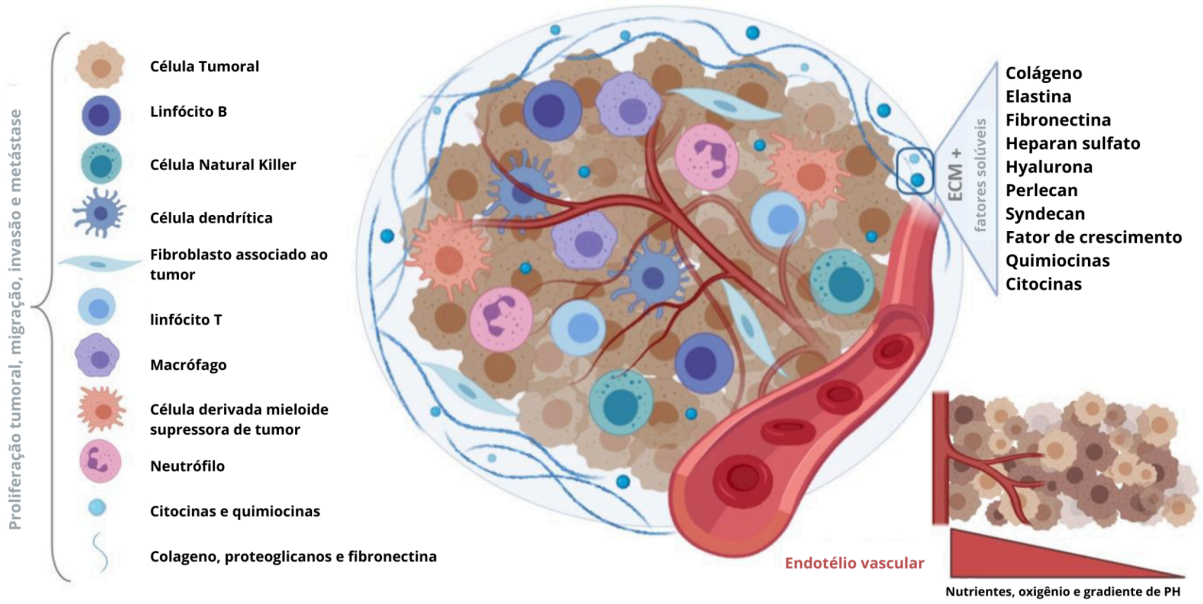
O câncer de cabeça e pescoço abrange um grupo de tumores que se desenvolvem nas regiões da boca, garganta, laringe, nariz e outras áreas da cabeça e do pescoço (BOUASSALY et al., 2024). Apesar do tabagismo e o consumo abusivo de álcool serem os principais fatores de risco para esses tipos de câncer, a infecção pelo HPV recentemente foi considerada como uma causa igualmente relevante, principalmente em áreas usadas para o contato sexual como a orofaringe e a mucosa bucal (BOUASSALY et al., 2024). Nestes casos as cepas mais perigosas permanecem sendo HVP-16 e HVP-18 como no câncer de colo de útero. Casos HPV-positivo tendem a ter um prognóstico melhor do que aqueles cujos tumores não são associados ao vírus, resultando em uma resposta mais favorável aos tratamentos (KOSTECKI et al., 2024)

1.3 Microambiente tumoral

O microambiente tumoral (MAT) é definido como todo o ambiente que se desenvolve em volta das células tumorais composto por componentes celulares e não celulares como proteínas da matriz celular, citocinas, quimiocinas, vasos sanguíneos e linfáticos, células imunes das linhagens mieloide e linfoide entre outras células relacionadas ao microbioma onde está localizado o tumor (figura1) (APIZ

SAAB; MUIR, 2023; RIBEIRO FRANCO et al., 2020). O MAT hoje é reconhecido como um fator extremamente importante para o manuseio e tratamento do paciente, pois, a composição e organização do MAT é dinâmica e varia muito de um paciente para ou outro, além de ser diferente para cada tipo de câncer, inclusive havendo muita variação dentro de casos da mesma tipologia. (APIZ SAAB; MUIR, 2023; KANG et al., 2021; RUFFIN et al., 2023; YUAN et al., 2021)

figura 2 – Microambiente tumoral



fonte: https://facellitate.com/es/the-importance-of-the-tumor-microenvironment-in-cancer-research/

Um dos meios de análise da composição celular do MAT é pela biópsia e cultura de células, nestas é realizada posteriormente a imunofluorescência. Outra técnica que está sendo pesquisada é a análise do fluido intersticial, composto dos metabólitos, nutrientes e eletrólitos que podem ajudar a caracterizar esse MT. (APIZ SAAB; MUIR, 2023)

Na procura de definir o prognóstico do paciente pelo MAT deve ser observado a qualidade do infiltrado (LISCO et al., 2021). Um exemplo é o mau prognóstico de tumores com alta infiltração de células da linhagem mielocítica, pois, apresentam fácil recrutamento pelas células tumorais e se mostram pouco combativas quanto ao tumor, porém, infiltrados da linhagem linfocítica também chamados de linfócitos infiltrantes de tumor (TIL) já demonstram prognósticos bem melhores além de poder ser um algo valioso para imunoterapias, estas muitas vezes sendo de pouca eficácia

em infiltrados da linhagem mielocítica. (GONG et al., 2023; KANG et al., 2021; LISCO et al., 2021; SILVA et al., 2023).

Por fim, é sabido que a constituição celular de um MAT é diversa e depende da área onde se encontra o tumor, no caso do câncer de colo de útero (principal sítio da infecção pelo HPV), há o recrutamento do tecido estromal próximo, ou seja; células endoteliais, mesenquimais, fibroblastos e células imunológicas (APIZ SAAB; MUIR, 2023; LI et al., 2023). Esse conhecimento nos leva a percepção do MAT como potencial alvo terapêutico e encoraja o desenvolvimento de todo um campo de estudos e tratamentos ainda pouco explorados.

1.3.1 Células do sistema imune

O MAT abriga uma variedade de células imunes, como diversos tipos de linfócitos, os macrófagos e os neutrófilos, que desempenham papeis cruciais na dinâmica do tumor, influenciando tanto seu crescimento quanto sua supressão (KANG et al., 2021; LI et al., 2023; SILVA et al., 2023). Os linfócitos TCD8 são conhecidos por suas capacidades citotóxicas e ao detectar antígenos tumorais procedem em matar células cancerosas por meio da excreção de IFN-y. (KANG et al., 2021; LISCO et al., 2021; YUAN et al., 2021). Os linfócitos TCD4 também são importantes presenças no MAT, principalmente quando há a sua diferenciação em T helper 1, esta participa ativamente da ação pró inflamatória consequentemente de recrutamento de outras células imunes para o ambiente tumoral (LI et al., 2023). Deste modo o infiltrado de TCD4 também demonstra não só o aumento da probabilidade de sobrevivência do paciente como a sua responsividade às imunoterapias (KANG et al., 2021; LI et al., 2023).

Por outro lado, há também componentes do sistema fomentadoras do crescimento e desenvolvimento tumoral. Este é o caso das células T regulatórias (TREGs) que modulam a resposta imune, podendo promover a atividade tumoral, como é o caso da atuação desse tipo celular como reguladoras da resposta autoimune, além de suprimir a inflamação, protegendo o tumor por meio da atenuação das respostas imunes. Além disso, podem apoiar diretamente a manutenção de células tumorais pela excreção de fatores de crescimento. (KANG

et al., 2021; LI et al., 2023; RIBEIRO FRANCO et al., 2020)

Macrófagos, são infiltrados muito comuns e abundantes em tumores do cancro e dependendo de sua polarização (M1 ou M2), podem contribuir para a progressão do tumor ao promover a angiogênese e a supressão imune, ou, alternativamente, atuar na destruição de células tumorais (RIBEIRO FRANCO et al., 2020 SILVA et al., 2023). O macrófago M2 é o de pior prognóstico, pois como é responsável pela manutenção tecidual tem ação imunossupressora e a promotora do crescimento e reparo tecidual. Neutrófilos, por sua vez, têm um papel ambivalente, podendo suportar a inflamação que favorece o tumor ou participar na sua eliminação. (RIBEIRO FRANCO et al., 2020, SILVA et al., 2023)

A compreensão da função e presença das células imunes e de seus mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de imunoterapia, de uma vez que esta visa potencializar a capacidade do sistema imunológico para combater o câncer, aproveitando ou modulando as funções dessas células no MAT (LI et al., 2023; YUAN et al., 2021).

1.4 Tratamentos convencionais

A quimioterapia é a causa de efeitos colaterais graves e sistêmicos, uma vez que é aplicada direto na corrente sanguínea afeta tanto células cancerígenas quanto saudáveis, o que resulta em náuseas, perda de cabelo, imunossupressão e fadiga. Outra desvantagem é o desenvolvimento de resistência aos medicamentos pelas células tumorais, tornando o tratamento menos eficaz com o tempo. (RUFFIN et al., 2023; SUN et al., 2021)

Os cânceres associados ao HPV apresentam desafios específicos, pois o vírus pode persistir nas células do hospedeiro mesmo após a remoção do tumor, aumentando o risco de recorrência. Além disso, esses tipos de câncer podem suprimir a resposta imunológica, tornando os tratamentos tradicionais menos eficazes. Considerando que muitos pacientes com cânceres causados pelo HPV são relativamente jovens com a maioria dos casos entre 30 a 50 anos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2022), os efeitos colaterais a longo prazo desses tratamentos são uma preocupação significativa. Essas limitações destacam a necessidade de abordagens mais direcionadas, como

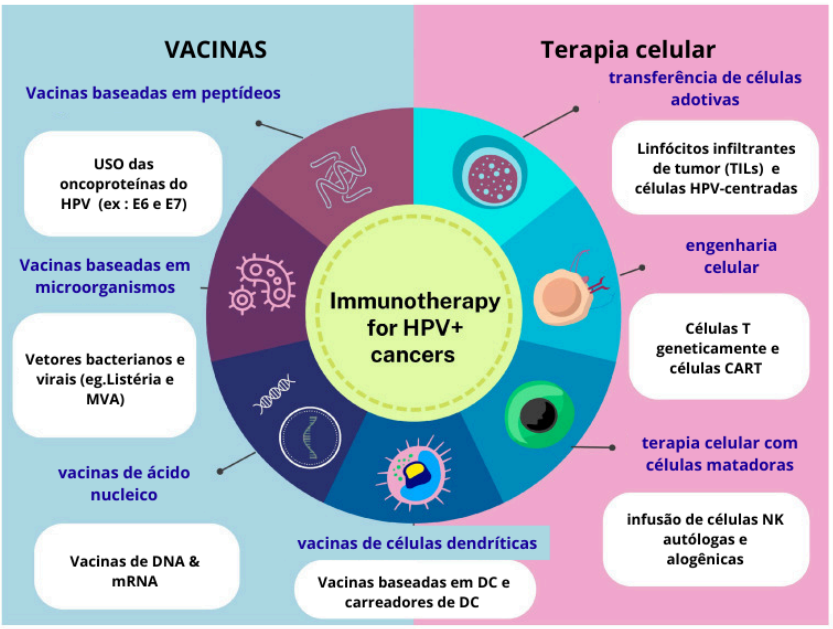
a imunoterapia, que mobiliza o sistema imunológico para atacar as células infectadas pelo HPV de maneira mais seletiva e duradoura, oferecendo uma alternativa promissora aos tratamentos convencionais (FERRALL et al., 2021; SABA et al., 2023; SILVA et al., 2023).

A imunoterapia representa um avanço significativo no tratamento do câncer, oferecendo benefícios que superam muitas limitações das terapias tradicionais. Um dos principais pontos positivos é sua capacidade de direcionar o sistema imunológico do paciente para reconhecer e atacar células tumorais de maneira mais seletiva, o que pode reduzir os danos aos tecidos saudáveis e diminuir os efeitos colaterais em comparação com a quimioterapia e a mostrado potencial em gerar respostas duradouras, com alguns pacientes experimentando remissões prolongadas ou até mesmo cura (RAFAEL et al., 2022a; SHAMSEDDINE et al., 2021). Outro benefício é que, ao modular o sistema imunológico, a imunoterapia pode ser eficaz contra tumores que desenvolvem resistência a outros tratamentos, oferecendo novas opções para pacientes com cânceres avançados ou metastáticos. (LEE; ALLEN, 2021; RAFAEL et al., 2022a; SABA et al., 2023)

1.5 Imunoterapias para o câncer

As imunoterapias estão ganhando destaque como uma abordagem promissora no combate ao câncer causado pelo HPV, pela capacitação e utilização do próprio sistema imunológico do paciente para combater as células cancerígenas e a infecção viral. Diferentes estratégias têm sido desenvolvidas, cada uma visando fortalecer a resposta imune de maneiras específicas (figura 3). Entre as principais abordagens, destacam-se as vacinas terapêuticas contra o HPV, que diferem das vacinas profiláticas ao estimular o sistema imunológico a atacar células já infectadas pelo vírus. Exemplos dessas vacinas incluem a VGX-3100, uma vacina aplicada por eletroporação de DNA para codificar antígeno E7 e E6 do HPV 18/16 que tem demonstrado eficácia em ensaios clínicos ((FARMER et al., 2021; FERRALL et al., 2021).

figura 3 - Imunoterapias para câncer relacionados ao HPV



fonte: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10458729/

Imunoterapia para cânceres HPV+. Esta figura ilustra os diversos tipos de terapia celular e abordagens de vacinas utilizadas no tratamento de cânceres HPV+, incluindo cânceres de cabeça e pescoço, cervical e orofaríngeo.

Outra abordagem significativa na imunoterapia são medicamentos focados nos PD-1 e PD-L1, estes receptores estão envolvidos na morte programada e quando são regulados negativamente pelo HPV impedem que as células T exerçam sua ação citotóxica no combate às células infectadas (FERRALL et al., 2021; SILVA et al., 2023). Entre os anticorpos anti PD-1 mais estudados estão o pembrolizumab (Keytruda) e o nivolumab (Opdivo), ambos inibidores de PD-1. Além destes receptores, há as terapias baseadas no receptor da regulação imunológica CTLA-4, este tem a função de impedir a autoimunidade, porém, no contexto do câncer pode causar uma supressão da ação do sistema imune (FERRALL et al., 2021; SILVA et al., 2023).

As terapias celulares como a de células T receptoras de antígeno quimérico (CAR-T) prometem uma abordagem mais focada e potente com menos efeitos colaterais. Há duas abordagens principais nesse tipo de terapia: a modificação genética de células imunes do próprio paciente ou adoção de células transferidas

(NORBERG; HINRICHS, 2023). Pesquisas estão em desenvolvimento para criar células CAR-T que visem as proteínas E6 e E7 do HPV, oferecendo uma nova esperança para o tratamento de cânceres associados ao vírus, ao permitir que as células T modificadas identifiquem e destruam células tumorais de maneira mais eficiente (NORBERG; HINRICHS, 2023).

Outra técnica inovadora é a terapia com linfócitos infiltrantes de tumor (TIL). Neste tratamento, células T específicas do tumor são isoladas do próprio tumor do paciente, expandidas em laboratório e reintroduzidas no corpo para atacar o câncer (NORBERG; HINRICHS, 2023). Estudos têm mostrado que pacientes com cânceres associados ao HPV, como o câncer cervical, podem se beneficiar desta abordagem, onde os TILs se mostram eficazes em reconhecer e eliminar células tumorais que expressam antígenos derivados do HPV. Este método pode ser particularmente útil em casos em que outros tratamentos se mostram menos eficazes (NORBERG; HINRICHS, 2023).

As terapias com células dendríticas também estão sendo exploradas no tratamento de cânceres relacionados ao HPV. As células dendríticas são fundamentais para a apresentação de antígenos ao sistema imunológico, iniciando a resposta imune. Essas terapias envolvem a coleta de células dendríticas do paciente, que são carregadas com antígenos de HPV, e sua reintrodução no paciente para estimular uma resposta imune antitumoral (SABA et al., 2023).

Essas estratégias de imunoterapia oferecem abordagens inovadoras e potencialmente mais eficazes no tratamento de cânceres associados ao HPV. Cada terapia tem suas particularidades e está em diferentes estágios de desenvolvimento, mas todas compartilham o objetivo comum de explorar o sistema imunológico para combater o câncer de maneira mais direcionada e menos tóxica. À medida que a pesquisa avança, a expectativa é que essas terapias possam se tornar parte integrante do tratamento padrão para cânceres causados pelo HPV, oferecendo melhores resultados e qualidade de vida para os pacientes (FARMER et al., 2021; SABA et al., 2023; SILVA et al., 2023).

Apesar dos avanços promissores, a imunoterapia também apresenta desafios e limitações. Um dos principais contras é que nem todos os pacientes respondem ao

tratamento, e os critérios para prever quem se beneficiará ainda não são completamente compreendidos, o que pode levar a incertezas no manejo clínico. Além disso, a imunoterapia pode desencadear reações adversas significativas, como respostas autoimunes, onde o sistema imunológico começa a atacar tecidos saudáveis do corpo, resultando em efeitos colaterais que podem ser graves e difíceis de manejar. Outro ponto a considerar é o custo elevado, que pode limitar o acesso a esses tratamentos à muitos pacientes, especialmente em países com recursos limitados. Esses fatores expõem a necessidade de mais pesquisas para otimizar e baratear o uso da imunoterapia e tornar seus benefícios acessíveis a um maior número de pacientes.

Em resumo, o avanço das imunoterapias no combate ao câncer causado pelo HPV marca uma nova era na oncologia. Ao direcionar o sistema imunológico de maneira mais precisa e eficaz, essas terapias têm o potencial de superar muitas das limitações dos tratamentos tradicionais, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O contínuo desenvolvimento dessas abordagens pode transformar o prognóstico para pacientes com cânceres associados ao HPV, trazendo uma esperança renovada para a cura e controle dessas doenças.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este estudo de revisão sistemática visa compreender e discutir a utilização de imunoterapias que se baseiam na modulação de linfócitos para ativar respostas antitumorais, no contexto de aplicação de cânceres que são causados pela infecção por HPV.

2.2 Objetivos específicos

- Fornecer um panorama sobre as principais formas de tratamento vigentes para cânceres-relacionados à infecção causada pelo HPV;
- Elucidar e distinguir conceitos sobre imunoterapias, seus tipos e aplicações;
- Apontar quais os principais tipos de imunoterapias que podem ser utilizadas para tratar cânceres HPV-positivos;
- Compreender como imunoterapias baseadas em linfócitos podem auxiliar no tratamento destes tipos de câncer.
- Correlacionar as imunoterapias ao MAT dos cânceres HPV positivos.

3 METODOLOGIA

A revisão sistemática é uma modalidade de pesquisa de alto rigor científico, que possui alto nível de evidência, se constituindo como documento importante para a tomada de decisão. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo pesquisar Imunoterapias baseadas em linfócitos para tratamento de cânceres HPV-relacionados com base nas seguintes fontes bibliográficas; PubMed, Science Direct, Google Scholar, OMS, ANVISA, CAPES e SciELO.

A pesquisa se restringiu a estudos realizados sobre imunoterapias baseadas em linfócitos com algum resultado (benéfico, neutro ou maligno) em cânceres relacionados ao HPV, abordar o microambiente tumoral em conjunto com o assunto foi considerado um complemento, porém não obrigatório, portanto, não foi usado como parâmetro de exclusão. Foram incluídos, no estudo, artigos em inglês e português, publicados entre 2020 e 2024, nas respectivas bases de dados. Adicionalmente, foram incluídos estudos sobre perspectivas futuras e imunoterapias ainda em desenvolvimento. Critérios de inclusão e exclusão: (1) publicados no período de 2020 a 2024; (2) nos idiomas inglês e português (4) que tratavam do tema proposto, além disso foram excluídas monografias e teses.

A busca foi feita nas bases de dados, com os seguintes descritores: “câncer hpv positivo”, “imunoterapia”, “microambiente tumoral”. Foram identificados 30 artigos sobre o tema, sendo que todos os artigos foram submetidos à leitura crítica e análise dos dados. Assim, 20 artigos foram considerados elegíveis e constituíram o universo amostral desta revisão.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca nas bases de dados; PubMed, Science Direct, Google Scholar, OMS, ANVISA, CAPES e SciELO, foram encontrados 36 artigos de acordo com a avaliação dos títulos em razão do tema do trabalho, após aplicação dos critérios de elegibilidade foram obtidos 20 artigos para a composição final da revisão. Os anos de publicação ficaram entre 2021 e 2024 sendo a maioria de 2022.

Quadro 1 – Organização do conteúdo dos artigos.

Título	Ano	Microambiente Tumoral	Imunoterapias para cânceres HPV positivos	Imunoterapias focadas em linfócitos para câncer HPV positivo
Integrated Analysis of Immune Infiltration Features for Cervical Carcinoma and Their Associated Immunotherapeutic Responses	2021	Avalia a infiltração de células imunes no MAT e sua relação com o prognóstico do paciente Sem distinguir câncer hpv positivo ou negativo	Avalia as terapias tanto cânceres HPV positivos como negativos Não fazendo distinção nos resultados	Avalia a imunoterapia mais responsiva para alguns tipos de infiltrado linfocitário
Immunotherapeutic Approaches for the Treatment of HPV-Associated (Pre-)Cancer of the Cervix, Vulva and Penis	2022	aborda especificamente do MAT em cânceres HPV positivos e as funções vários tipos celulares	Apresenta diversas imunoterapias para restaurar a resposta imune no MAT focando em lesões pré-cancerosas HPV positivas	Apresenta opções terapêuticas focadas em linfócitos para câncer HPV positivo além de outros tipos imunoterapias
Advancing Immunotherapies for HPV-Related Cancers: Exploring Novel Vaccine Strategies and the Influence of Tumor Microenvironment	2023	aborda especificamente do MAT em cânceres HPV positivos e as funções vários tipos celulares	Aborda especificamente imunoterapias em cânceres HPV positivos	Apresenta opções terapêuticas focadas em linfócitos para câncer HPV positivo, além de outros tipos de imunoterapias
Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer	2023	sem informação	Aborda algumas imunoterapias efetivas para câncer HPV positivo	Apresenta opções terapêuticas também focadas em linfócitos para câncer HPV positivo, além de outras imunoterapias

Cervical Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes	2021	Cita o microambiente tumoral para justificação e esclarecimento da funcionalidade das terapias	Aborda algumas imunoterapias efetivas para câncer HPV positivo	Apresenta opções terapêuticas também focadas em linfócitos para câncer HPV positivo, além de outras imunoterapias
Deciphering the role of HPV-mediated metabolic regulation in shaping the tumor microenvironment and its implications for immunotherapy in HNSCC	2023	aborda especificamente do MAT em cânceres HPV positivos focando no papel do HPV	Aborda especificamente imunoterapias em cânceres HPV positivos	Apresenta opções terapêuticas também focadas em linfócitos para câncer HPV positivo, além de outras imunoterapias
Integration of immunotherapy into treatment of cervical cancer: Recent data and ongoing trials	2022	sem informação	Aborda algumas imunoterapias efetivas para câncer HPV positivo	Apresenta opções terapêuticas também focadas em linfócitos para câncer HPV positivo, além de outras imunoterapias
Engineered T Cell Therapy for Viral and Non-viral Epithelial Cancers	2022	sem informação	Aborda algumas imunoterapias efetivas para câncer HPV positivo	Apresenta opções terapêuticas focadas em linfócitos para câncer HPV negativo ou positivo
Improving head and neck cancer therapies by immunomodulation of the tumour microenvironment	2022	aborda o MAT em cânceres HPV positivo e negativo focando no papel das células imunes	Aborda algumas imunoterapias efetivas para câncer HPV positivo	Apresenta opções terapêuticas também focadas em linfócitos para câncer HPV positivo, além de outras imunoterapias
NK Cell Regulation in Cervical Cancer and Strategies for Immunotherapy	2021	sem informação	Aborda algumas imunoterapias efetivas para câncer HPV positivo	Apresenta opções terapêuticas focadas em linfócitos para câncer HPV negativo ou positivo
Vaccination Strategies for the Control and Treatment of HPV Infection and HPV-Associated Cancer	2021	sem informação	Aborda especificamente imunoterapias em cânceres HPV positivos	Apresenta opções terapêuticas focadas em linfócitos para câncer HPV positivo

Chapter Two - Immunotherapeutic approaches for HPV-caused cervical cancer	2022	sem informação	Aborda especificamente imunoterapias em cânceres HPV positivos	Apresenta opções terapêuticas focadas em linfócitos para câncer HPV positivo
Immunotherapy in HPV-Related Oropharyngeal Cancers	2023	sem informação	Aborda especificamente imunoterapias em cânceres HPV positivos	Apresenta opções terapêuticas focadas em linfócitos para câncer HPV positivo
Neoadjuvant Immunotherapy Strategies in HPV-Related Head-and-Neck Cancer	2022	sem informação	Aborda especificamente imunoterapias em cânceres HPV positivos	Apresenta opções terapêuticas também focadas em linfócitos para câncer HPV positivo, além de outras imunoterapias
Radiotherapy for HPV-related cancers: prediction of therapeutic effects based on the mechanism of tumor immunity and the application of immunoradiotherapy	2022	Aborda o infiltrado de células imunes	Aborda a radioterapia aliada a imunoterapias efetivas para câncer HPV positivo	Apresenta opções terapêuticas focadas em linfócitos para câncer HPV positivo
Identification of novel HLA-A*11:01-restricted HPV16 E6/E7 epitopes and T-cell receptors for HPV-related cancer immunotherapy	2022	sem informação	Aborda especificamente imunoterapias em cânceres HPV positivos	Apresenta uma opção terapêutica focada em linfócitos para câncer HPV positivo
Novel Immunotherapeutic Approaches to Treating HPV-Related Head and Neck Cancer	2023	aborda especificamente do MAT em cânceres HPV positivos focando no papel do HPV	Aborda especificamente imunoterapias em cânceres HPV positivos	Apresenta opções terapêuticas focadas em linfócitos para câncer HPV positivo
Treatment of Relapsing HPV Diseases by Restored Function of Natural Killer Cells Get PDF	2021	sem informação	Aborda especificamente imunoterapias em cânceres HPV positivos	Apresenta opções terapêuticas focadas em linfócitos para câncer HPV positivo
A Phase II Study Evaluating the Interest to	2022	sem informação	Aborda especificamente	Apresenta opções terapêuticas focadas

Combine UCPVax, a Telomerase CD4 TH1-Inducer Cancer Vaccine, and Atezolizumab for the Treatment of HPV Positive Cancers: VolATIL Study			imunoterapias em cânceres HPV positivos	em linfócitos para câncer HPV positivo
Therapeutic strategies of different HPV status in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	2021	aborda especificamente do MAT em cânceres HPV positivos	sem informação	Apresenta opções terapêuticas também focadas em linfócitos para câncer HPV positivo, além de outras imunoterapias

Todos os artigos encontrados estavam na língua inglesa e após uma avaliação criteriosa destes, elaborou-se uma tabela contendo as principais características dessas publicações (Quadro 1). Além disso, baseado nos achados desses artigos e na congruência com o tema, foram estabelecidos três tópicos para elaborar a discussão “Imunoterapias para cânceres relacionados ao HPV”; “Linfócitos como alvo de imunoterapias” e " Terapias anticâncer visando linfócitos presentes do MAT".

A proposta do presente trabalho é apresentar a realidade da imunoterapia aplicada ao câncer relacionado ao HPV no presente cenário médico e a sua perspectiva para o futuro. Sendo assim, foram organizados artigos contendo tanto imunoterapias já aprovadas como as que ainda estão passando por fases de estudo visando a intenção de prover uma visão ampla e abrangente sobre o assunto.

Além disso, foram coletados também artigos que associam as imunoterapias relacionadas ao câncer HPV positivo com o MAT, de modo a explicitar e caracterizar as funções e a importância dos linfócitos na dinâmica tumoral tanto para o seu progresso como para estabilização ou cura.

4.1 Imunoterapias para cânceres relacionados ao HPV

A combinação das imunoterapias com as terapias tradicionais já não é mais mistério para a ciência, apesar disso ainda não são tão presentes na rotina médica, atualmente apenas poucas terapias foram aprovadas para uso integral, contudo ainda há tratamentos em testes pré-clínicos e clínicos além de diversos em outros

estágios de desenvolvimento (FERRALL et al., 2021).

O pembrolizumab foi a primeira imunoterapia a receber aprovação da Food and Drug administration (FDA) nos EUA em 2018, de início apenas como tratamento de segunda linha para tumores PD-1 positivos, porém em 2021 foi aprovado como tratamento de primeira linha pelo mesmo órgão para cânceres PD-L1 positivos (LEE; ALLEN, 2021; MONK et al., 2022). Este medicamento é um anticorpo anti-PD-1 capaz de agir em conjunto com a quimioterapia, no seu estudo em conjunto com o placebo foi verificado uma melhoria na qualidade de vida em pelo menos 8% das pessoas que receberam o remédio. Em 2021 os EUA aprovaram mais uma imunoterapia, o tisotumab vedotin, tratamento de 2 segunda linha, com uma média de 28% de pacientes responsivos ao tratamento, este mantendo a duração da resposta (DdR) até 8,3 meses (LEE; ALLEN, 2021; MONK et al., 2022). A combinação dos dois tratamentos (pembrolizumab e tisotumab vedotin) já está em estudo e nos primeiros resultados demonstrou uma responsividade de até 38% com a média de DdR sendo 13,8 meses (LEE; ALLEN, 2021; MONK et al., 2022).

Recentemente, a partir de 2022, a ANVISA aprovou terapias contra o HPV e o câncer cervical relacionado ou não ao vírus, entre elas temos Cemiplimabe de segunda linha e o pembrolizumab como tratamento de primeira linha em combinação com a radioterapia (“Libtayo (cemiplimabe): nova indicação”, 2022; “Keytruda (pembrolizumabe): nova indicação”, 2024). Cemiplimabe assim como o pembrolizumab focado na morte programada e citotoxicidade relacionados aos receptores PD-1, PDL-1.

Maioria das imunoterapias em fase final de aprovação e já aprovadas são inibidores de Checkpoint (ICI), ou seja, estão focadas em impedir o um dos principais mecanismos de evasão tumoral, este que não é exclusivo do câncer HPV positivo e pode ser implantado no tratamento de diversos tipos de tumores (FERRALL et al., 2021). Nota-se, portanto, o longo caminho ainda a percorrer quando se fala da aprovação de imunoterapias e tratamentos focados no câncer relacionado ao HPV, maioria ainda em processo de pesquisa.

4.2 Linfócitos como alvo de imunoterapias

As células TCD8 podem ser tidas como os principais alvos terapêuticos para

o desenvolvimento de uma resposta imunológica potente à cânceres HPV positivos ou negativos por causa da sua habilidade de liberar citocinas e grânulos citolíticos quando reconhecem o antígeno apresentado pelas células tumorais (LEE; ALLEN, 2021; RUFFIN et al., 2023). Uma prova dessa correlação é; o câncer HPV positivo está atrelado com melhores prognósticos em relação aos cânceres não HPV positivos, justamente por causa da maior expressão de TILs (linfócitos infiltrados no tumor), particularmente células TCD8(APIZ SAAB; MUIR, 2023; RUFFIN et al., 2023; SABA et al., 2023). Porém, mesmo com a infiltração de TCD8 não há impedimento no desenvolvimento do tumor, pois o HPV tem meios de interromper/regular negativamente a ação citotóxica do TCD8 por meio da modulação dos receptores PD-L1 e PD-L1 em células infectadas, é por esse motivo que as terapias de anticorpo anti-PD-1 e anti-PD-L1 e focadas em E7 e E6 são importantes para ativar estas células que tem sua ação “inibida” (FATEMI et al., 2022; KANG et al., 2021; RAFAEL et al., 2022a; ROOF; YILMAZ, 2023; SUN et al., 2021; XIONG et al., 2022).

As células TCD4 são as principais produtoras de citocinas, função importante dentro do microambiente tumoral por aumentar o reconhecimento de antígenos tumorais por outras células (RUFFIN et al., 2023). A sua maior importância está na diferenciação em TH1 e TH17 justamente por causa da sua função de secreção das citocinas IL-17 e IFNy, além da supressão do crescimento do tumor e supressão da angiogênese ocasionada especialmente pela ação da TH17(LEE; ALLEN, 2021; RUFFIN et al., 2023). Outra diferenciação importante é a em TCD4 helper (TFH) responsáveis por recrutar outras células imunes para o microambiente tumoral, em especial células B e TCD8, além de estimular sua ativação por meio da produção de ligantes co-estimulatórios. Esta função se mostra crucial para resposta antitumoral quando compreendemos que as proteínas E6 e E7 expressas pelo HPV conseguem regular negativamente o complexo de histocompatibilidade (MHC) classe 1 e 2, deste modo inibindo a ação das células apresentadoras de antígeno e consequentemente a ativação dos linfócitos TCD8 -(SABA et al., 2023). Os fatos apresentados são mais que suficientes para explicar o porquê da correspondente infiltração tumoral por TCD4 representar um prognóstico positivo e o potencial que há em estudos para modular a sua diferenciação (KANG et al., 2021; SABA et al., 2023).

Porém, apesar das células TCD4 funcionarem muitas vezes como agentes antitumorais, também estão envolvidas com a regulação negativa da resposta imune. As TREG's, um subtipo de células T tem função importantíssima para evitar a autoimunidade, todavia, no contexto de um processo de desenvolvimento tumoral esta ação regulatória se torna um empecilho para a ação do sistema imune contra as células tumorais (KANG et al., 2021; RAFAEL et al., 2022b; RUFFIN et al., 2023). Esta célula produz as citocinas IL-10, IL-35 e TGFβ responsáveis por fazer a regulação negativa do sistema imune, além disso a TGFbeta tem forte ação pro-tumor atraindo mais células T regulatórias para o MAT, incentivando a angiogênese e a diferenciação dos macrófagos em M2 – também células pró-tumorais (KANG et al., 2021; RAFAEL et al., 2022b; RUFFIN et al., 2023).

4.3 Terapias anticâncer visando linfócitos presentes do MAT

Como já foi exposto, compreender o papel que os linfócitos exercem no MAT é importante para desenvolver estratégias imuno terapêuticas mais eficazes, uma vez que cada uma das células TCD8, TCD4, B e NK tem sua peculiaridade de ação com a capacidade de ajudar ou interromper a progressão do tumor, pois a interação com outros componentes do MAT, como células endoteliais, macrófagos e células estromais, pode influenciar a progressão do câncer e a resposta ao tratamento (GONG et al., 2023; RUFFIN et al., 2023; SILVA et al., 2023).

De forma geral toda imunoterapia tem alguma ação sobre os linfócitos de forma direta ou indireta, porém o objetivo desse trabalho é enfatizar os tratamentos cujo alvo direto é a ação e função linfocitária, como a terapia com bloqueadores de checkpoint; os anticorpos monoclonais anti PD-1, anti PD-L1 e anti -CTLA4. Estes são receptores presentes nos linfócitos T e B – PD-L1 e CTLA4- e em células estromais e mieloides - PD-1- com a função de "frear" a resposta imune para que esta não cause danos ao próprio organismo, porém no contexto do câncer eles ajudam na imuno evasão das células tumorais (LEE; ALLEN, 2021; MONK et al., 2022; REBUCCI-PEIXOTO et al., 2022; SAITO et al., 2022). Como o câncer relacionado ao HPV se mostra mais propenso a ser PD-1/PD-L1/CTLA4 positivo esse tipo de medicação se provou eficaz e já há vários medicamentos e tratamentos aprovados para uso de diversos tipos de câncer HPV positivo e negativo (LEE;

ALLEN, 2021; REBUCCI-PEIXOTO et al., 2022; SAITO et al., 2022).

Abordagens mais focadas no fato de ser um câncer de origem viral trás possibilidades de campos de atuação mais direcionados considerando que os antígenos virais são um alvo muito proeminente para o campo de vacinas terapêuticas. De acordo com os artigos pesquisados (FARMER et al., 2021; FERRALL et al., 2021; LEE; ALLEN, 2021; SABA et al., 2023; XIONG et al., 2022) E7 e E6 são alvos terapêuticos fortes para cânceres causados pelas espécies de HPV 16/18 e já geraram resultados positivos como nos estudos que pesquisaram vacinas terapêuticas com vetores vivos carreadoras de antígenos E7 e E6 para ativar às células apresentadoras de antígeno (FARMER et al., 2021; FERRALL et al., 2021).

Vetores bacterianos e vetores virais demonstraram a capacidade de promover uma resposta imune em ambos os linfócitos TCD8 e TCD4, porém por serem vetores potencialmente imunogênicos este tipo de imunoterapia não tem como ser aplicada muitas vezes antes da resposta adaptativa inabilitar as suas vantagens terapêuticas. Além disso se mostram arriscados para aplicação em pacientes imunodeprimidos (FARMER et al., 2021).

Vacinas terapêuticas peptídicas e proteicas não sofrem dos problemas de gerar resposta adaptativa ou de trazer risco à pacientes imunodeprimidos, em contrapartida a geração de resposta imune é bem reduzida em comparação com as vacinas feitas a partir de vetores vivos (FARMER et al., 2021; SILVA et al., 2023).

Outra modalidade de vacina terapêutica que vem sendo recentemente desenvolvida é a vacina de células dendríticas. Nesta modalidade as células apresentadoras de antígeno são selecionadas do paciente e apresentadas aos antígenos virais de interesse. Então estas células são devolvidas ao organismo para cumprir a função de ativação das células T por meio da apresentação destes antígenos (FARMER et al., 2021; LEE; ALLEN, 2021; SILVA et al., 2023). O problema desse tipo de vacina terapêutica é que apesar da segurança e boa imunogenicidade a impossibilidade de produção em larga escala, eleva o custo por dose (FARMER et al., 2021).

A terapia celular também é uma alternativa proeminente focada em células linfocitárias. Nessa técnica há a remoção de células imunes do paciente para a que

por meio da engenharia celular haja a capacitação dessas células ou a adoção de células já capazes de atuar contra o tumor ou o agente viral (HPV) (FERRALL et al., 2021; GUTIÉRREZ-HOYA; SOTO-CRUZ, 2021; NORBERG; HINRICHS, 2023; REBUCCI-PEIXOTO et al., 2022). A terapia de doação de células imunes já tem casos de sucesso onde há a reversão completa do quadro de displasia (REBUCCI-PEIXOTO et al., 2022), o paciente em questão vinha tendo recorrência do tumor localizado nas fossas nasais mesmo após diversos tipos de tratamento e optou pela imunoterapia de adoção de células imunes de sua irmã para não ter o rosto deformado pelas cirurgias, em 3 anos não apresentou nenhum sinal de recorrência do tumor e a houve notável regressão da verruga em apenas um ano de tratamento, além de ainda haver restauração quase completa da resposta imune do paciente (REBUCCI-PEIXOTO et al., 2022).

Uma imunoterapia menos específica, mas que ainda pode ser considerada direcionada a potencialização da ação linfocitária é a baseada em citocinas como a IL-2. A citocina IL-2 tem a capacidade de auxiliar a ativação de linfócitos e a sua expansão clonal além de estimular a produção de interferon (FERRALL et al., 2021; GUTIÉRREZ-HOYA; SOTO-CRUZ, 2021; SILVA et al., 2023). Por esse motivo, esta proteína junto com a IL-12 citocina cuja principal ação é sobre a ativação de macrófagos(SILVA et al., 2023), são as principais escolhidas para participar de estudos que pesquisam a combinação de terapias, geralmente ao lado de checkpoint imunológico e vacinas terapêuticas (FERRALL et al., 2021). Outras citocinas que se apresentam como potenciais alvos terapêuticos, porém, com a intenção de bloquear/diminuir a sua expressão são TGF-β e outros fatores de crescimento tecidual, pois a sua regulação negativa poderia impedir a atração de células T regulatórias para o MAT e reprimir a angiogênese (RUFFIN et al., 2023; SILVA et al., 2023; SUN et al., 2021), esta linha também já está sendo explorada como complemento de outras imunoterapias e de terapias tradicionais (FERRALL et al., 2021).

6 CONCLUSÃO

Os tratamentos atuais para o câncer HPV positivo e HPV negativo são iguais, inclusive quanto a aplicação de imunoterapias em tumores PD-1/PD-L1 positivos. Este quadro tem potencial para mudar ao longo dos próximos anos, pois já foi demonstrado como o câncer causado pelo HPV tende a ser consideravelmente mais responsivo por causa da sua maior taxa de TIL's no MAT em relação a outros tipos de neoplasias.

Com a ascensão de novas tecnologias a pesquisa, desenvolvimento e aprovação de imunoterapias está cada vez mais acelerado e o campo de pesquisa se tornando cada vez mais relevante. O resultado desse contexto também se reflete no campo de estudo imunoterapia com enfoque na função e modulação linfocitária estar gerando frutos cada vez mais evidentes. Esse fato gera esperança de futuros tratamentos contra displasias que não envolvam resoluções que possam levar à deformação e perda de função de órgãos como a cirurgia ou a efeitos adversos agressivos como a quimioterapia.

Diversas imunoterapias voltadas para exploração desse objetivo já estão disponíveis para usufruto da clínica médica, porém estas tendem a ser mal exploradas pelo dia a dia da clínica médica por inúmeros fatores; baixa acessibilidade de preço, baixa capacidade de produção, além do tempo que leva dos médicos se atualizarem na literatura do tema até colocarem em prática as novas terapias na clínica dos pacientes, levando em conta ainda que algumas áreas da imunoterapia são modalidades relativamente novas.

Apesar disso, não é improvável concluir que o futuro do tratamento para o câncer HPV positivo e outros tipos de neoplasia, caminha para a era das imunoterapias, principalmente as voltadas para o tratamento personalizado, levando em conta o MAT de cada paciente e seu perfil genético para fazer o diagnóstico, prognóstico e montar um tratamento multidisciplinar unindo as imunoterapias as terapias tradicionais.

REFERÊNCIAS

ANNA SZYMONOWICZ, K.; CHEN, J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. **Cancer Biology and Medicine**, v. 17, n. 4, p. 864–878, 2020.

APIZ SAAB, J. J.; MUIR, A. Tumor interstitial fluid analysis enables the study of microenvironment–cell interactions in cancers. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 83, p. 102970, out. 2023.

BOULET, G. et al. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, n. 11, p. 2006–2011, 2007a.

BOULET, G. et al. Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, n. 11, p. 2006–2011, 2007b.

FARMER, E. et al. Vaccination Strategies for the Control and Treatment of HPV Infection and HPV-Associated Cancer. Em: [s.l: s.n.]. p. 157–195.

FATEMI, S. A. et al. Immunotherapeutic approaches for HPV-caused cervical cancer. Em: [s.l: s.n.]. p. 51–90.

FERRALL, L. et al. Cervical Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 27, n. 18, p. 4953–4973, 15 set. 2021.

GONG, X. et al. Deciphering the role of HPV-mediated metabolic regulation in shaping the tumor microenvironment and its implications for immunotherapy in HNSCC. **Frontiers in immunology**, v. 14, p. 1275270, 2023.

GUTIÉRREZ-HOYA, A.; SOTO-CRUZ, I. Role of the JAK/STAT Pathway in Cervical Cancer: Its Relationship with HPV E6/E7 Oncoproteins. **Cells**, v. 9, n. 10, p. 2297, 15

out. 2020.

GUTIÉRREZ-HOYA, A.; SOTO-CRUZ, I. NK Cell Regulation in Cervical Cancer and Strategies for Immunotherapy. **Cells**, v. 10, n. 11, p. 3104, 10 nov. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **incidência** .

KANG, Y. et al. Integrated Analysis of Immune Infiltration Features for Cervical Carcinoma and Their Associated Immunotherapeutic Responses. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, 9 abr. 2021.

KOSTECKI, K. L. et al. Immune Escape Strategies in Head and Neck Cancer: Evade, Resist, Inhibit, Recruit. **Cancers**, v. 16, n. 2, p. 312, 11 jan. 2024.

LEE, M. Y.; ALLEN, C. T. Immunotherapy for HPV Malignancies. **Seminars in Radiation Oncology**, v. 31, n. 4, p. 361–370, out. 2021.

LI, C. et al. Diverse intratumoral heterogeneity and immune microenvironment of two HPV‐related cervical cancer types revealed by single‐cell RNA sequencing. **Journal of Medical Virology**, v. 95, n. 6, 7 jun. 2023.

LISCO, A. et al. Treatment of Relapsing HPV Diseases by Restored Function of Natural Killer Cells. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 10, p. 921–929, 2 set. 2021.

MONK, B. J. et al. Integration of immunotherapy into treatment of cervical cancer: Recent data and ongoing trials. **Cancer Treatment Reviews**, v. 106, p. 102385, maio 2022.

NELSON, C. W.; MIRABELLO, L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. **Tumour Virus Research**, v. 15, p. 200258, jun. 2023.

NORBERG, S. M.; HINRICHS, C. S. Engineered T cell therapy for viral and non-viral

epithelial cancers. **Cancer Cell**, v. 41, n. 1, p. 58–69, jan. 2023.

OPAS/OMS | ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **HPV e câncer do colo do útero** .

RAFAEL, T. S. et al. Immunotherapeutic Approaches for the Treatment of HPV-Associated (Pre-)Cancer of the Cervix, Vulva and Penis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 4, p. 1101, 19 fev. 2022a.

RAFAEL, T. S. et al. Immunotherapeutic Approaches for the Treatment of HPV-Associated (Pre-)Cancer of the Cervix, Vulva and Penis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 4, p. 1101, 19 fev. 2022b.

REBUCCI-PEIXOTO, M. et al. A Phase II Study Evaluating the Interest to Combine UCPVax, a Telomerase CD4 TH1-Inducer Cancer Vaccine, and Atezolizumab for the Treatment of HPV Positive Cancers: VolATIL Study. **Frontiers in Oncology**, v. 12, 19 jul. 2022.

RIBEIRO FRANCO, P. I. et al. Tumor microenvironment components: Allies of cancer progression. **Pathology - Research and Practice**, v. 216, n. 1, p. 152729, jan. 2020.

ROOF, L.; YILMAZ, E. Immunotherapy in HPV-Related Oropharyngeal Cancers. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 24, n. 3, p. 170–183, 31 mar. 2023.

RUFFIN, A. T. et al. Improving head and neck cancer therapies by immunomodulation of the tumour microenvironment. **Nature Reviews Cancer**, v. 23, n. 3, p. 173–188, 1 mar. 2023.

SABA, N. F. et al. Novel Immunotherapeutic Approaches to Treating HPV-Related Head and Neck Cancer. **Cancers**, v. 15, n. 7, p. 1959, 24 mar. 2023.

SAITO, S. et al. Neoadjuvant Immunotherapy Strategies in HPV-Related Head-and-Neck Cancer. **Current Otorhinolaryngology Reports**, v. 10, n. 1, p. 108–115, 30 mar. 2022.

SHAMSEDDINE, A. A. et al. Tumor Immunity and Immunotherapy for HPV-Related Cancers. **Cancer Discovery**, v. 11, n. 8, p. 1896–1912, 1 ago. 2021.

SILVA, A. J. D. et al. Advancing Immunotherapies for HPV-Related Cancers: Exploring Novel Vaccine Strategies and the Influence of Tumor Microenvironment. **Vaccines**, v. 11, n. 8, p. 1354, 11 ago. 2023.

SUN, Y. et al. Therapeutic strategies of different HPV status in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **International Journal of Biological Sciences**, v. 17, n. 4, p. 1104–1118, 2021.

TALLON, B. et al. Tendências da mortalidade por câncer de colo no Brasil em 5 anos (2012-2016). **Saúde em Debate**, v. 44, n. 125, p. 362–371, jun. 2020.

VICENTE, S. L. V. O Papiloma Vírus Humano e seus fatores de risco para o Câncer de Colo do Útero. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 3, p. 11330–11346, 2 jun. 2023.

XIONG, C. et al. Identification of novel HLA-A*11:01-restricted HPV16 E6/E7 epitopes and T-cell receptors for HPV-related cancer immunotherapy. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 10, n. 9, p. e004790, set. 2022.

YU, L.; MAJERCIAK, V.; ZHENG, Z.-M. HPV16 and HPV18 Genome Structure, Expression, and Post-Transcriptional Regulation. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 9, 29 abr. 2022.

YUAN, Y. et al. HPV post-infection microenvironment and cervical cancer. **Cancer Letters**, v. 497, p. 243–254, jan. 2021.

Libtayo (cemiplimabe): nova indicação. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/libtayo-cemiplimabe-nova-indicacao-2>. Acesso em: 23 set. 2024.

Keytruda (pembrolizumabe): nova indicação. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/keytruda-pembrolizumabe-nova-indicacao-3>. Acesso em: 23 set. 2024.