

NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS - TERAPIAS COM ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DAS LEUCEMIAS AGUDAS

Data da submissão: 28/05/2023

Data de aceite: 03/07/2023

Irani Barbosa de Lima

Centro Universitário do Vale do Ipojuca
(UNIFAVIP)
Caruaru – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/2729166022203965>

Estefani Pontes Simão

Centro Universitário do Vale do Ipojuca
(UNIFAVIP)
Caruaru – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/5576357171256259>

Tadeu José da Silva Peixoto Sobrinho

Centro Universitário do Vale do Ipojuca
(UNIFAVIP)
Caruaru – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/2890442351929071>

retratará a tecnologia e aplicação da terapia com anticorpos monoclonais (mAbs) no tratamento das leucemias agudas das linhagens mieloide e linfóide por meio de uma revisão integrativa da literatura. O levantamento foi conduzido no Acadêmico, PubMed e BVS, além de manuais do Ministério da Saúde e das Sociedades Brasileiras de Oncologia. A busca selecionou artigos no período de 2010 a 2023, disponíveis online e no idioma português. As leucemias possuem características distintas e muito específicas com imunomarcadores alvos específicos, elas se dividem em quatro grandes grupos, leucemia linfóide aguda, com principais antígenos alvos CD19 e CD22, leucemia linfóide crônica, principal antígeno alvo CD20 e CD200, leucemia mieloide aguda, principal antígeno alvo CD33, e leucemia mieloide crônica, antígeno específico proteína bcr/abl. O uso da imunoterapia no tratamento dos diversos tipos de leucemias traz consigo uma melhor especificidade em tratar células cancerosas, sua aplicação é considerada um sucesso no campo da oncohematologia podemos citar alguns biofármacos como os anticorpos monoclonais (mAbs), as células natural killer e células. Em conclusão, destaco a importância do presente trabalho

RESUMO: As leucemias agudas têm se tornado ao longo dos anos um desafio para sociedade médica, pois se trata de uma doença que acomete células-tronco hematopoiéticas, desencadeando uma proliferação exagerada de células imaturas, inativando a homeostasia da medula óssea. Essa é uma barreira a ser enfrentada diante de sua grande heterogeneidade. Uma estimativa mundial destaca que 249 mil novos casos de leucemia acometeram a população nos últimos anos. Este trabalho

como forma de elucidar para os leitores os tipos de leucemias e seus tratamentos.

PALAVRAS-CHAVE: Biofármacos; Câncer hematológico; Leucemias agudas; Onco-hematologia.

HEMATOLOGIC NEOPLASMS - MONOCLONAL ANTIBODY THERAPIES IN THE TREATMENT OF ACUTE LEUKEMIAS

ABSTRACT: Acute leukemias have become over the years a challenge for the medical society, because it is a disease that affects hematopoietic stem cells, triggering an exaggerated proliferation of immature cells, inactivating the homeostasis of the bone marrow. This is a barrier to be faced in the face of its great heterogeneity. A worldwide estimate highlights that 249,000 new cases of leukemia have affected the population in recent years. This paper will portray the technology and application of monoclonal antibody therapy (mAbs) in the treatment of acute leukemias of the myeloid and lymphoid strains through an integrative literature review. The survey was conducted in the Academic, PubMed and VHL, as well as manuals from the Ministry of Health and the Brazilian Societies of Oncology. The search selected articles from 2010 to 2023, available online and in the Portuguese language. Leukemias have distinct and very specific characteristics with specific target immunomarkers, they are divided into four major groups, acute lymphoid leukemia, with main target antigens CD19 and CD22, chronic lymphoid leukemia, main target antigen CD20 and CD200, acute myeloid leukemia, main target antigen CD33, and chronic myeloid leukemia, specific antigen protein bcr/abl. The use of immunotherapy in the treatment of various types of leukemias brings with it a better specificity in treating cancer cells, its application is considered a success in the field of oncohematology we can mention some biopharmaceuticals such as monoclonal antibodies (mAbs), natural killer cells and cells. In conclusion, I highlight the importance of the present work as a way to elucidate for readers the types of leukemias and their treatments.

KEYWORDS: Acute leukemias; Biopharmaceuticals; Hematologic cancer; Onco-hematology.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer é considerado uma doença dinâmica com diversas modificações celulares contínuas. De uma forma geral, as alterações possuem origens distintas: alterações genômicas (DNA), transcriptômicas (transcritos de RNAs), epigenéticas (modificações genômicas durante divisão celular) ou fenotípicas (características adquiridas), dando-lhes mecanismos que conferem à célula cancerosa a heterogeneidade tumoral, que pode ser compreendida pela enorme capacidade de modificar sua estrutura molecular e sensibilidade aos antineoplásicos, o que pode tornar as neoplasias resistentes a quimioterapia (LETTNIN, 2019).

Uma característica fenotípica do câncer é a reprogramação metabólica, uma consequência do seu maior consumo de energia um fenômeno conhecido como Warburg, definida pela capacidade das células tumorais consumirem uma maior quantidade de energia do que as células não proliferantes, usam de forma mais eficiente a glicose para

o fornecimento de energia transformando-a em lactato, estando ou não na presença de oxigênio, com isso permitindo sua rápida adaptação com altas taxas de proliferação (CASTELLI, 2019).

Entre os cânceres hematológicos as leucemias são as mais devastadoras e possuem como característica comum o acúmulo de células com alto grau de imaturidade na medula óssea, atuando de forma suprimir gradativamente a hematopoese de células maduras, desencadeando anemia, favorecendo infecções e eventos hemorrágicos. Quando manifestada a doença progride aceleradamente, sendo importante iniciar o tratamento assim que diagnosticada (CÂNDIDO, 2018).

Ao longo dos anos percebeu-se que o sistema imunológico atuava para reparar eventuais falhas que houve na transmissão do código genético, diante de células neoplásicas. Uma das mais modernas estratégias de tratamento do câncer é a imunoterapia com anticorpos monoclonais (mAb, do inglês monoclonal antibodies). O uso de mAb na medicina é amplamente aplicado por meio de um compilado de mecanismos para guiar os efeitos de citotoxicidade para uma célula-alvo, neste caso uma célula cancerosa ao ligar-se em seus receptores de superfície (TORRES, 2018).

Há outras formas de atuação dos mAbs que podem ativar o sistema imunológico por meio da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) e citotoxicidade dependente do complemento (CDC), alterando o sinal de transdução no interior das células cancerosa ou podendo agir eliminando os antígenos defeituosos de superfície celular, contando também com a capacidade de modular o sistema imune (DEFENDI, 2017).

Sendo a leucemia um tipo de câncer com características fenotípicas diferentes das demais neoplasias, com altos índices de morbimortalidade em todo o mundo, se faz necessário o aprofundamento do conhecimento já visto, aprimorando os estudos e pesquisas de fase clínica com uso de anticorpos monoclonais, no intuito de obter cada vez mais o entendimento dos mecanismos de atuação dos anticorpos monoclonais no organismo humano e de que forma melhorar cada vez mais sua atuação em doenças hematológicas, o estudo trata como atua os mAbs no tratamento da leucemia. Por fim, esse trabalho teve como prioridade trazer os mecanismos envolvidos no desenvolvimento do câncer hematológico, as características que são pertinentes no desenvolvimento das leucemias e como vem sendo introduzida a terapia com anticorpos monoclonais nos últimos dez anos (CASTELLI, 2019).

2 | METODOLOGIA

O presente artigo é uma revisão bibliográfica do tipo integrativa. As pesquisas foram realizadas em trabalhos que abordassem leucemias agudas e os tratamentos ao longo dos anos. Os artigos selecionados nas bases de dados: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Google Acadêmico, além de

manuais do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica na língua portuguesa e inglesa. Foram levados em consideração artigos e trabalhos entre os anos de 2005 e 2023. Para compilar os trabalhos foram utilizados os descritores: oncogênese, câncer hematológico, anticorpo monoclonal, leukemia and biopharmaceuticals, leucemias agudas, onco-hematologia.

Inicialmente foi realizada a leitura dos títulos e resumos seguindo os critérios de inclusão e exclusão e em seguida foram analisados os conteúdos na íntegra contrastando a compatibilidade destes com o tema proposto.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A frequência, a morbidade hospitalar e mortalidade estão dentro das competências de controle da vigilância epidemiológica corroborando com a análise de ocorrências, distribuição e desenvolvimento das doenças. O conhecimento etiológico dos diferentes tipos de câncer e entendimento das possíveis alterações morfológicas ao passar do tempo são consideradas de extrema relevância para direcionar as ações de vigilância do câncer (INCA, 2022).

Os novos casos de leucemia no Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, são de 5.920 casos em homens e de 4.890 em mulheres. Que corresponde a um risco de 5,67 novos casos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres. Não considerando os tumores de pele não melanoma, a leucemia em homens é a quinta mais frequente na Região Norte 4,45/100 mil; na Região Nordeste 5,02/100 mil, ocupando a sétima posição, seguida pela Região Sul 8,34/100 mil, em décimo lugar. Nas Regiões Sudeste 5,70/100 mil e Centro-Oeste 4,29/100 mil, está na décima primeira com mais frequência. Nas mulheres, as Regiões Sul 7,76/100 mil e Norte 3,55/100 mil estão em sexto lugar com mais frequência. Na Região Nordeste 4,06/100 mil, ocupando a décima posição. Na Região Centro-Oeste 3,85/100 mil, sendo a décima primeira, e na Região Sudeste 4,15/100 mil, é décima segunda posição com maior frequência (INCA, 2018).

Uma estimativa mundial mostra que cerca de 249 mil novos casos de leucemia acometeram a população, sendo o décimo tumor com maior incidência entre os cânceres, tendo um risco estimado de 6,5/100 mil em homens. Nas mulheres a incidência mundial é 187 mil novos casos com uma taxa de 5,0/100 mil, estando em décimo segundo (BRAY, 2018).

Os distúrbios hematopoiéticos são de suma importância para melhor entender a progressão das doenças hematológicas. Dentro dessa área as doenças neoplásicas são clonais e possuem sua origem em apenas uma célula da medula óssea ou em um tecido linfóide periférico que passou por alterações genéticas (OLIVEIRA, 2021).

3.1 Leucemia mieloide aguda (LMA) e Leucemia mieloide crônica (LMC)

A leucemia mieloide aguda (LMA), é constituída pela expansão clonal de precursores mieloides indiferenciados, ocorre uma sobrecarga da medula de células imaturas (CASTELLI, 2019). Seu crescimento é produto de alterações genéticas que proporcionam e viabilizam meios de hiperproliferação celular, vantagens de sobrevivência celular, interrupção na diferenciação mieloide e inibição das vias de morte celular (CRUZ, 2021).

O sequenciamento completo do genoma evidencia que a LMA, se mostra uma doença complexa e heterogênea, definida pela presença de genes leucêmicos, sendo alguns frequentes e outros mais raramente mutados e cada pessoa em geral apresenta mais de uma mutação. Como outros tipos de câncer malignos, o desenvolvimento leucêmico leva tempo, com a concomitância de múltiplos clones malignos (CASTELLI, 2019).

As leucemias de linhagem mieloide agudas e crônicas em conjunto representam cerca da metade dos novos casos de todas as leucemias no mundo. A LMC por incidência é a mais rara das duas, uma doença mieloproliferativa clonal constituída por leucocitose e acúmulo de granulócitos e seus precursores. São características únicas das células LMC, o cromossomo Filadélfia (Ph) e a expressão constituída da proteína de fusão BCR-ABL1 (VETRIE, 2020).

A leucemia mieloide crônica (LMC), é detentora de uma desordem mieloproliferativa, constituída por uma mutação adquirida, que acomete diretamente a célula tronco hematopoiética. Sendo essa a primeira doença relacionada a anormalidade cromossômica. É caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), esse constituído de uma translocação recíproca entre os braços longo do cromossomo 9 e 22. Ocasionalmente a junção dos genes BCR (Breakpoint Cluster Region) e c-ABL (Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog), que vai gerar o gene BCR-ABL que codifica a proteína homônima (SILVA, 2017). Essa doença representa aproximadamente 20% das leucemias em adultos, é expressa com mais frequência em homens com idade mediana de 55 anos (BOLLMANN, 2011).

A citogenética vem sendo utilizada como ferramenta de grande importância no diagnóstico, prognóstico e tratamento dos cânceres, dentre esses a LMC. Esse conhecimento veio junto com o desenvolvimento de técnicas analíticas em citogenética humana. Em 1960, Nowell e Hungerford observaram uma alteração cromossômica muito frequente nas células da LMC, nessas células possuíam uma quantidade normal de cromossomos, entretanto, um desses cromossomos era bem menor quando comparado para os demais (DORFMAN, 2018).

3.2 Leucemia linfocitária aguda (LLA) e leucemia linfocitária crônica (LLC)

A leucemia linfocitária aguda se apresenta como a leucemia mais comum na infância, com maior incidência entre 2 e 5 anos idade, comum entre pacientes do sexo masculino de raça branca. As leucemias linfoblásticas são classificadas pela OMS com

dois grandes grupos, as leucemias linfoblástica aguda de precursor B, que pode chegar a 80% dos casos, e leucemia linfoblástica aguda de precursor T, que corresponde a 10-15% dos casos. A LLA é um câncer hematológico do sistema hematopoiético, compreendida como uma expansão clonal de células alteradas, essas são responsáveis pela proliferação de linfócitos B e T, permitindo assim o bloqueio da diferenciação celular, culminando na produção desacerbada de células mais jovens, os linfoblastos, entretanto, os eventos pelos quais se leva a malignidade são vistos com complexidade e multifatoriais, com inúmeras maneiras de chegar ao prognóstico dessa doença (PANTOJA, 2017).

A LLA é derivada de células jovens linfóides, que se infiltram na MO, timo e gânglios linfáticos em distintas etapas da maturação, com contínua capacidade de proliferação, porém as células anormais cessam sua diferenciação antes de chegarem a maturação ou se tornarem funcionantes (Soares, 2022). Os fatores genéticos possuem grande importância na etiologia dessa doença, visto que existe associação de anormalidades cromossômicas próprias dentro de várias síndromes (Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi) aumentando consideravelmente o risco de desenvolvimento de LLA (PANTOJA, 2017).

A leucemia linfocitária crônica é uma neoplasia hematológica que possui controvérsia em sua origem, por outro lado é observado casos com genes IgV não mutados (uCLL), e casos que carregam o gene mutado (Mcll). Possui grande interesse biológico em sua evolução, com grande relevância clínica, pois a uCLL se expressa mais agressivamente, reduzindo o tempo desde o diagnóstico até o tratamento inicial (JEON, 2015). É caracterizada pelo acúmulo gradativo de linfócitos B monoclonais, com suas funções comprometidas, na medula óssea, sangue periférico e órgãos linfóides secundários, como gânglios linfáticos e baço. Na leucemia linfocítica crônica, os linfócitos B são expressos com imunofenótipo diferente que é identificado pela expressão de marcadores dos linfócitos B (CD19 E CD20), em conjunto com CD5 e CD23, sendo esses não expressos nos linfócitos B normais (OLIVEIRA, 2021).

O câncer leucêmico é uma patologia muito conhecida que afeta células da medula óssea, transmitindo o gene defeituoso de forma descontrolada, corroborando com a perda da funcionalidade de suas funções desencadeando sintomas característicos. São conhecidos mais de 12 tipos de leucemias, dentre as quais o artigo irá abordar aquelas que possuem manifestações clínicas de maior relevância, como também, existe estudos em andamento na aplicação da terapia com anticorpos monoclonais (SILVA, 2020).

3.3 Tratamentos convencionais das leucemias

Todas as leucemias possuem em comum o acúmulo de células leucêmicas na medula óssea, que pode prejudicar ou mesmo impedir a produção de glóbulos vermelhos, desencadeando anemia, acometendo infecções, e das plaquetas, causando hemorragias. Quando manifestada a doença progride aceleradamente, sendo necessário o rápido início

do tratamento assim que diagnosticada (CÂNDIDO, 2018).

No tratamento das leucemias o maior objetivo é que haja a destruição das células leucêmicas, permitindo que a medula óssea torne a produzir células normais. Na LA, o tratamento pode ser feito com a quimioterapia (combinando quimioterápicos), sendo feito o controle das infecções e hemorragias e prevenção ou combate de doenças no sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal). Em algumas é preferível o transplante de medula (INCA, 2022).

Na LLA, o tratamento pode ser composto por três fases: indução de sua remissão, consolidação (com o intensivo tratamento usando quimioterápicos não utilizados anteriormente); e manutenção (tratamento brando e contínuo por meses). Na leucemia mieloide aguda, a intervenção terapêutica se dá no subtipo promielocítica aguda, que está intrínseca a hemorragias graves. O tratamento é feito com uma combinação de quimioterapia com uso de comprimido oral (tretinoína) com taxas de cura elevadas. O uso de quimioterapia não é usado para tratar a LMC, essa leucemia possui um gene específico que é capaz de aumento celular por meio de proteína tirosina quinase. O tratamento é considerado “alvo específico”, por que é usado um medicamento oral que inibe a multiplicação de células cancerosas. E alguns casos de resistência se aplica a quimioterapia e também o transplante de MO. Na LLC são usados agentes quimioterápicos, imunológicos (anticorpos monoclonais) e agentes orais. Sendo a escolha a depender de aspectos clínicos do paciente e da doença (INCA, 2022).

3.3.1 Uso de anticorpos monoclonais no tratamento das leucemias

Os anticorpos são moléculas que desempenham um papel de grande importância na imunidade humoral, caracterizada por ser uma subunidade da imunidade adquirida, são produzidas a partir de linfócitos B, possuem capacidade de manter ligações específicas com antígenos externos, como também uma grande afinidade, oferecendo assim dinamismo para exercerem suas funções (MACEDO, 2018).

Por possuírem atuação no sistema inume os anticorpos são proteínas também conhecidas como imunoglobulinas (Ig), da classe das gamaglobulinas, que preferivelmente está circulante no plasma sanguíneo. Os anticorpos são específicos para cada antígeno, por isso, existem diversos anticorpos circulantes que freiam os inúmeros antígenos ao qual o corpo humano é exposto (REZENDE, 2021).

São produzidos quando em resposta a ação de substâncias estranhas ao organismo, com características estruturais e específicas em sua superfície conhecida como epítomos. São diversos e possuem memoráveis funções no organismo humano, como atividades para detectar, localizar e reconhecer corpos estranhos, com efetiva ação em barrar diversas classes de microrganismos. Sua síntese se dá de duas maneiras: por imunoglobulinas que estão na membrana dos linfócitos B, com função de receptor antígenos, e por anticorpos

com ação de neutralizar as toxinas, prevenindo a entrada e proliferação de microrganismos patogênicos (COSTA, 2019).

É uma glicoproteína heterodimérica, que em sua composição possui uma cadeia polipeptídica leve (L), com 25 kDa aproximadamente, podendo ser encontrada cerca de dois tipos dessa cadeia entre os anticorpos, cadeia lambda (λ) e a cadeia capa (κ), já as cadeias pesadas (H) possuem aproximadamente 50 kDa, sendo as mesmas idênticas, essas duas cadeias polipeptídicas são ligadas entre si por pontes dissulfetos, dando a molécula uma característica estrutural, possibilitando sua ligação com dois antígenos ao mesmo tempo, aumentando assim sua capacidade de interação e sua força de combater os antígenos, isso si dá por sua conformação que dispõe de dois sítios de ligação aos antígenos (MACEDO, 2018).

O local em que o anticorpo se liga ao antígeno é conhecido como Fab (fragmento de ligação ao antígeno) e suas cadeias pesadas ainda são nomeadas por letras gregas (μ , α , γ , ϵ e δ), sendo seu tipo determinante para sua classe de imunoglobulina (Figura 1).

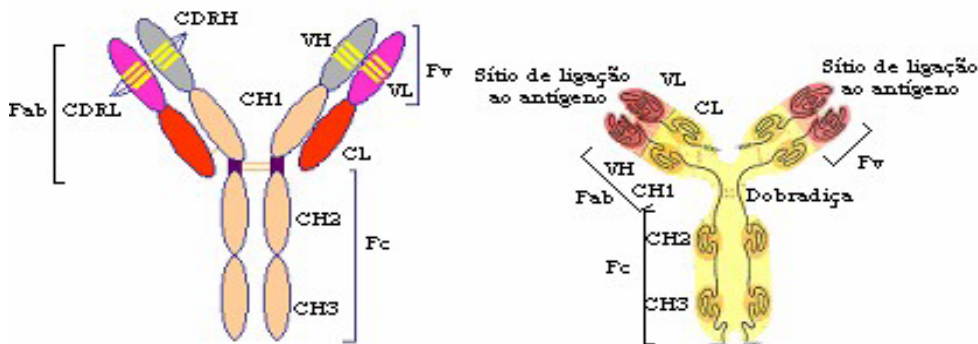


Figura 1. Estrutura de anticorpo. Fonte: Marques, 2005.

Os anticorpos são divididos em cinco classes IgM, IgG, IgA, IgD e IgE (Figura 2). Nas suas regiões de fragmentos cristalizável (Fc) são essas as responsáveis por realizarem as funções de aplicabilidade (biológicas), logo após a ligação ao antígeno. A fração Fc é o que os diferenciam uns dos outros, sendo assim diferenciando também suas funções biológicas (REZENDE, 2021).

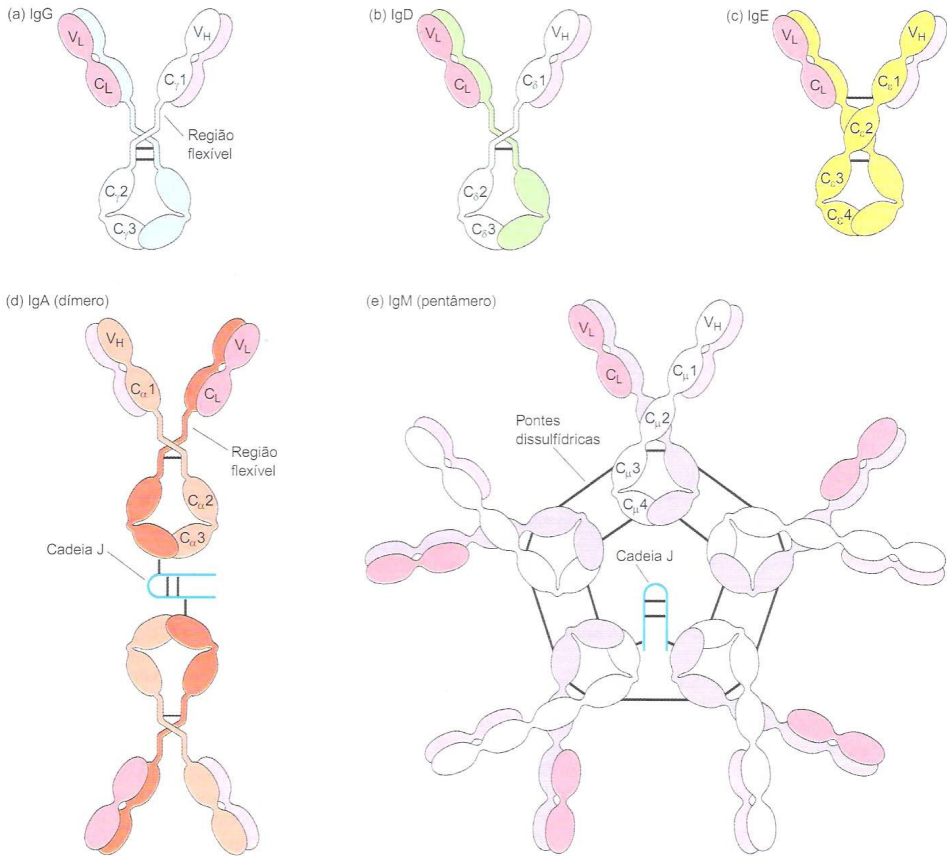


Figura 2. Classes de anticorpos. (Fonte: Marques, 2005).

3.4 Aplicação de engenharia genética aliada a anticorpos monoclonais no tratamento de leucemias

Bilieri (2019) pontua que a imunoterapia anticâncer pode ser definida em duas vias de tratamento. Tendo resultados promissores, vem sendo considerado uma terapia adjuvante ou neoadjuvante. Destaca as principais imunoterapias para pesquisa e uso clínico. Dividindo-as em imunoterapia ativa e passiva, a depender dos imunomoduladores utilizados. Na primeira tem-se a elevação da eficácia do sistema imune, usando uma ativação endógena a identificar antígenos tumorais específicos, com a intenção de matar células cancerosas. Por outro lado, a segunda, baseia-se na inserção de anticorpos ou células T adotivas, criadas *in vitro* e administrada com a finalidade de indução da morte de células cancerígenas.

No final do século XIX, o alemão Georges Köhler e o argentino César Milstein relatam em seus estudos como foi empregada a tecnologia que permitiria a produção de anticorpos monoclonais, sendo esses derivados biofarmacêuticos a base de imunoglobulinas

modificadas, possuindo uma grande especificidade para determinado alvo, que pode ser induzido a atuar em qualquer local do corpo humano, com o intuito de agir em um tecido específico ou mesmo um tipo de célula (REZENDE, 2021).

Os estudos iniciais sobre estrutura e funções dessas proteínas foram feitos com imunoglobulinas purificadas derivadas de pessoas imunizadas contra diversos antígenos, um experimento de pouca precisão, pois se tratava de um derivado sanguíneo (soro) que compreendia uma mistura de imunoglobulinas produzidas a partir de clones de células B, conhecidos como anticorpos policlonais (PRAMPERO, 2017).

Entretanto, a técnica utilizada para produção de anticorpos monoclonais tinha como princípio a fusão de células esplênicas de camundongo, imunizado, com células de mieloma que daria origem a células híbridas com a capacidade de secretar anticorpos, essa técnica foi chamada de Hibridoma, ainda sim sua descoberta tinha proporcionado a criação de anticorpos com especificidade conhecida, que no entanto até o momento não havia sido relatada (MACEDO, 2018). Logo depois essa tecnologia vinha a se tornar promissora, para o diagnóstico de doenças, como também seu tratamento, a produção de anticorpos monoclonais a partir do processamento de hibridomas (PRAMPERO, 2017).

A habilidade de produzir anticorpos específicos se dá por meio de células esplênicas, durante o tempo que as células de mieloma possui a característica de se proliferar indefinidamente em cultura e, quando fusionadas, segregam imunoglobulinas de forma contínua, sendo dessa maneira produzida as células híbridas, que vão carregar as características das duas células que as deram origem, possuindo a capacidade de proliferação contínua e segregarem anticorpos que vão combater o antígeno para o qual o animal foi imunizado (Macedo, 2018).

Os hibridomas são feitos em laboratório com a utilização de PEG (polietilenoglicol), usados para fundir as células de mieloma com os linfócitos B retirados de animais imunizados, com antígenos específicos, pelos quais se deseja os anticorpos. Os meios de produção devem garantir que haja apenas o desenvolvimento de células híbridas. Para isso usa-se o meio HAT (hipoxantina, aminopterina e timidina), que permite o crescimento apenas de células híbridas, bloqueando a proliferação de células B e mielomas que não crescem nesse meio (PRAMPERO, 2017).

Na conjectura relativa as leucemias ainda não podem ser vistas com precisão, entretanto, o uso de alguns biofármacos vem sendo aplicada na terapia dessas doenças, em paralelo com os constantes estudos relativo a melhora da atuação desses medicamentos, se tornando alvo de interesse médico e pela sociedade científica, possibilitando uma melhor percepção no futuro do tratamento dessa doença (SOARES, 2018).

O uso de anticorpos na área clínica, como a imunoterapia de células T geneticamente modificadas (CAR-T), com habilidade de secretar receptores antigênicos (CTL019) para combater células neoplásicas, mostrou-se eficaz quando aplicada ao tratamento das leucemias em remissão. Como visto até então o uso da imunoterapia para o tratamento

do câncer, como o uso na oncohematologia, se torna mais eficiente por se tratar de terapia célula alvo, sem danificar as demais células do organismo. Sendo que a aplicação da imunoterapia com célula CAR-T, é apenas usada quando a doença está em remissão ou refrataria (SOARES, 2018).

Pela criação da tecnologia que permitiu a produção de mAbs com base no cultivo de hibridomas, Georges Köhler, César Milstein juntos com o então imunologista Niels Kaj Jerne receberam em 1984 o prêmio máximo da ciência, o Nobel de Medicina. Quando em 1992 aprovado pela FDA (agência reguladora de alimentos e medicamentos do governo dos Estados Unidos), o primeiro mAbs para o tratamento contra rejeição em transplantados, o Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3) (PRAMPERO, 2017).

O fator imunogenicidade possui uma grande relevância tanto na farmacocinética como também na segurança do anticorpo monoclonal inserido no organismo, resultando em um maior clearance de tais moléculas, delimitando sua aplicação, causa uma desordem na eficácia do tratamento. Nos anos 80, foi possível a produção de anticorpos monoclonais totalmente humanos, por meio de hibridomas de linfócitos humanos e células de mieloma, ou com a imortalização de linfócitos humanos através do vírus Epstein-Barr.

Contudo, as técnicas ainda apresentavam limitações, devido a produção insuficiente, como também envolvia questões éticas, já que os linfócitos eram retirados de pacientes, impossibilitando a sensibilização com antígenos de interesse. Além do mais não era oportuno a produção de biofármacos usando células infectadas por patógenos humanos (MACEDO, 2018).

Com o objetivo de poder sanar os defeitos identificados nos anticorpos monoclonais murinos, de camundongos, relativo à sua inerente imunogenicidade e redução de sua função efetora, foi possível com o uso da engenharia genética introduzir a técnica de quimerização em 1985. Essa técnica deu origem aos anticorpos monoclonais quiméricos que possui em sua composição domínio variável de origem murino, no tempo em que o domínio constante é humano, tornando-se anticorpos ainda mais humanizados.

Essas moléculas mostram-se superiores aos anticorpos exclusivamente murinos, percebendo-se melhor eficácia, aumento do tempo de meia-vida e diminuição da imunogenicidade, mesmo que não a eliminasse totalmente. São exemplo de alguns dos anticorpos monoclonais quiméricos aprovados para uso: cetuximabe (Erbix[®]), rituximabe (Mabthera[®]), e infliximabe (Remicade[®]) (MACEDO, 2018).

Tempos depois com o aperfeiçoamento da técnica aplicada em moléculas de imunoglobulinas, e com a humanização dessas, torna-se possível diminuir ainda mais a porção murina dos anticorpos monoclonais, com as mudanças feitas em loops de CDR, em destaque o CDR3, que sofre mudança conformacional com intuito de chegar o mais compatível possível com o organismo humano, reduzindo sua imunogenicidade e aumentando seu potencial terapêutico (REZENDE, 2021).

A partir da década de 90, outras tecnologias surgiram, possibilitando o cultivo de

anticorpos monoclonais totalmente humano, métodos *in vitro* de expressão em fagos (Phage Display) e o cultivo em camundongos transgênicos propuseram uma nova direção para os estudos, dispensando a humanização do anticorpo murino (Macedo, 2018). Os fagos podem ser definidos como estruturas virais constituídas por uma molécula de ácido nucléico, que possui em sua composição DNA ou RNA, envolto por um capsídeo. Para sua proliferação é necessário infectar uma célula com sítio-ativo específico (COSTA, 2019).

Não somente a expressão em fagos, muitas outras tecnologias de display vêm sendo utilizadas com êxito na produção de anticorpos recombinantes, dentre elas estão a metodologia de display em ribossomos e de display em leveduras. Por outro lado, mesmo com a descobertas de novas técnicas, o phage display tem até hoje o padrão ouro para a elaboração de anticorpos recombinantes.

No ano de 2002 foi aprovado o primeiro anticorpo monoclonal totalmente humano para uso terapêutico o adalimumabe (Humira®), sendo um anticorpo IgG1 específico para combater o TNF- α , autorizado para uso em pacientes com artrite reumatoide e derivado do método de phage display (MACEDO, 2018).

Em 1997 o rituximab foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para uso no tratamento de linfoma non-Hodgkin, pela Food and Drug Administration (FDA), sendo em 2010 integrado no tratamento da LLC (Leucemia linfocítica crônica). O sucesso desse mAbs, anti CD-20, que atingiu uma grande adesão para uso clínico e no comércio do setor inspirou a comunidade científica a desenvolver novas pesquisas de outros anticorpos monoclonais para uso na terapêutica (PRAMPERO, 2017).

Hoje temos outros mAbs usados no auxílio do tratamento do câncer, além do Rituximab, que se liga ao antígeno CD20, estão os Trastuzumab, que liga ao receptor HER2; Gemtuzumab ozogamicina, que se liga ao antígeno CD33; Nivolumab, anticorpo IgG4 anti-PD-1; Ipilimumab, anticorpo IgG1 antiCTLA-4; Atezolizumab, anticorpo IgG1 antiPD-L1; Cetuximab, que se liga ao receptor do fator de crescimento epidérmico (BILIERI, 2019).

3.5 Anticorpos monoclonais como terapia promissora para o tratamento de leucemias de linhagem linfocitária e mielóide agudas

3.5.1 Células CAR-T

Na última década o esforço em estudos e pesquisar no desenvolvimento cada vez mais eficiente em terapias que vise redirecionar o aumento de células T contra tumores tem sido muito expressivo. O uso de terapia com células CAR-T é considerado uma imunoterapia nova por se tratar de uma síntese de linfócitos T com receptores sintéticos chamados de antígenos quiméricos (CAR). Essas células são do tipo efetora, específicas no reconhecimento e na eliminação de células tumorais, independente das moléculas de histocompatibilidade (ALMEIDA, 2021).

Nos dias atuais podem ser encontradas cinco tipos de terapias com células CAR-T

(chimeric antigen receptor) aplicadas ao tratamento de cânceres hematológicos aprovadas pela FDA e em produção por grandes farmacêuticas. Como também, há outros estudos em desenvolvimento que aplicam tecnologias análoga ou diferentes para produção de células CAR-T autólogas ou heterólogas ou células CAR-NK (RAMOS, 2021).

As proteínas de fusão CARs (receptores antigênicos quiméricos) são desenvolvidas por meio de uma tecnologia molecular capaz de emitir sinais que vai acelerar a capacidade de destruição dos linfócitos por meio de mecanismos do receptor de célula T (TCR). Sendo assim possível sua atuação como um TCR específico, identificando antígenos presentes nas superfícies de células cancerosas (MATHO, 2017).

O processo para obtenção de células CAR-T é caracterizado por uma intensa atuação nas diferentes etapas da produção, desde os níveis básicos, pré-clínicos até os translacionais, com o intuito de sanar possíveis dificuldades técnicas e erros encontrados. O tipo de célula como produto final vai variar de acordo com características pertinentes a cada paciente, desde seu grau de ativação e funcionamento até a quantidade de células modificadas que pode ser obtida, considerando também os protocolos aplicados na produção. No processo de diferenciação de células CAR-T autólogas são necessárias algumas etapas, que são comuns na manipulação de células T, conforme mostrado na Figura 3 (RAMOS, 2021).



Figura 3 adaptada (Fonte: Ramos, 2021).

Algumas etapas comuns nos processos que estão envolvidos na produção de células CAR-T. A primeira etapa é a seleção de células T do paciente a partir de células mononucleadas do sangue periférico. A segunda etapa é a ativação de linfócitos T, que hoje

pode ser feito com o uso de esferas (beads) carregadas com anticorpos anti-CD3/CD28, que serve como base para outros protocolos de transdução de células T in vitro. Na etapa de transferência gênica, é comumente mais utilizada a base de vetores virais (retrovírus ou lentivírus) ou vetores não virais, em grande maioria vetores de transposons. Na expansão celular, o funcionamento das células CAR-T varia conforme esquema para expansão com também características pertinentes a cada paciente. A etapa final é envolvida por complexos processos de validação antes da criopreservação, que vão garantir a segurança, pureza e potência (RAMOS, 2021).

O uso de células CAR-T no tratamento de Leucemia linfoblástica aguda é considerada uma alternativa promissora, em grande maioria aqueles casos que apresentam resistência (recidivados ou refratários) aos tratamentos convencionais. Tem sido usada também no tratamento de outras patologias oncológicas como Leucemia Linfocítica Crônica, linfoma e mieloma múltiplo. Estudos ainda em andamento demonstram sua eficácia no tratamento de outras doenças como o melanoma, câncer de mama e sarcoma (ALMEIDA, 2021).

O tratamento com células T, é considerada uma terapia celular adotiva com capacidade de induzir o combate as células tumorais por meio do reconhecimento antigênico, evitando a restrição do MHC, corroborando no tratamento de cânceres hematológicos como um método altamente eficaz (MATHO, 2017).

Com grande taxa de especificidade as células CAR-T, tem a capacidade de eliminar células tumorais que possui o receptor cujo está programada a reconhecer. Como também, possui a habilidade de identificar proteínas de membrana sem a necessidade da expressão de HLA. Em estudos com base em ensaios clínicos onde se direcionou células CAR-T para identificação e combate de expressão de proteínas CD19 em adultos e crianças portadores de LLA de linfócitos B (r/r) apresentaram resultados significativos de remissão completa (RC) e remissão parcial (RP). Um estudo clínico fase I, mostrou que após a terapia de condicionamento (ciclofosfamida), foram infundidas células CAR-T anti-CD19 em 16 pacientes, vindo a apresentarem uma remissão completa em 88% dos casos (ALMEIDA, 2021).

3.5.2 *Anti-CD38*

O uso de terapias com mAbs para o tratamento de leucemias agudas vem se tornando um desafio para sociedade medica e acadêmica, pois se trata de uma doença que acomete células-tronco hematopoiéticas, desencadeando uma proliferação exagerada de células imaturas, inativando a homeostasia da medula óssea. Essa é uma barreira a ser enfrentada diante de sua grande heterogeneidade. Assim tornando cada vez mais necessário encontrar um tratamento que seja tão específico como seus mecanismos de desenvolvimento. A terapia alvo CD38 vem sendo testada em ensaios clínicos na onco-hematologia por se tratamento de uma proteína quase não expressa em tecidos normais

(ZHONG, 2023).

O daratumumab e isatuximab vem sendo aplicado no protocolo terapêutico de pacientes adultos com MM, que expressam o CD38. Dados clínicos mostram que na LLA há uma grande expressão da proteína CD38, como também é espessa em outros cânceres hematológicos (BRIVIO, 2022).

Estão sendo realizados estudos pré-clínicos que contribuem para eficácia dos mAbs CD38 na LMA, e também está em andamento ensaios clínicos com uso de daratumumabe (DARA) na LMA. Estudiosos do MD Anderson Cancer Center estudam a eficácia do mAb daratumumabe em LMA recidivante refratária. Há estudo de fase I e II com daratumumabe e DLI (infusões de linfócitos de doadores) com pacientes LMA recidivada após transplante de células-tronco hematopoiéticas em processamento na Universidade de Ohio (ZHONG, 2023).

Estudos pré-clínicos demonstraram que o anticorpo monoclonal anti-CD38 age de maneira benéfica na LLA e LMA, o daratumumab induz citotóxicidade. O isatuximab é um mAb da classe da imunoglobulina G1, que também se liga ao CD38 atuando pelos mesmos mecanismos que o daratumumab.

Em um estudo para o CPB/ET pediátrico e LMA, foi observado CR Cri em 42,9% na coorte B-ALL, 33,3% na coorte T-ALL e 50% na coorte AML. Foram administrados nos pacientes isatuximab em conjunto com quimioterapia (UKALL R3 modificado para LLA e FLAG, fludarabina, citarabina colônia de granulócitos fator estimulante, para LMA). Os resultados farmacocinéticos (PK) para crianças (maiores de 2 anos) foram parecidos aos observados na LLA em adultos (BRIVIO, 2022).

O isatuximabe é um outro mAb CD38 que está em testes clínicos de fase I e II, sendo combinado com quimioterapia para a LMA e LLA recidivante refratária em crianças. Resultados dos ensaios ainda não disponibilizados (ZHONG, 2023).

3.5.3 *Anti-CD22*

O anticorpo anti-CD22 inotuzumab ozogamicina (InO), é um mAb ligado à caliqueamicina, potente antibiótico antitumoral. O que levou o InO ser aprovado para adultos com BCP-ALL R/R CD22+ foi a alta taxa de RC de 80,7% no braço de InO, em comparação a 29,4% no braço de controle de quimioterapia intensiva padrão, resultados de um estudo de fase III. Dados de uma programa de uso compassivo em crianças R/R BCP-ALL, em tratamento com InO de agente único teve como resultado de RC em 67% dos pacientes (BRIVIO, 2022).

O uso em conjunto de inotuzumab ozogamicina (InO) com bosutinib é avaliado em um estudo de fase I e II em LLA R/R Ph-positiva. Os doentes que possuem mutação T3151 não estão no estudo. Dos pacientes submetidos a esse protocolo 14 apresentaram taxas de RC/RCi e RMC de 79% e 55%. A mediana da EFS e da OS são de 8,1 e 8,2 meses,

respectivamente. Entretanto, exista uma preocupação com a sobreposição da toxicidade hepática com o protocolo InO e ponatinib, ensaios relatam essa conjugação promissoras, dado os benéficos associados a ambos os agentes na LLA (SAMRA, 2020).

O mAb inotuzumab ozogamicina vem sendo utilizando como terapia para pacientes adultos com a LLA-B CD22-positivas recidiva/refratária. Possui grande afinidade ao CD22, um antígeno de membrana celular expresso por mais de 90% dos blastos de células B. Sendo o InO um conjugado anticorpo-droga (IG4) que possui em sua composição anti-CD22 humanizado. Possui aprovação para uso desde 2017 para pacientes adultos com LLA-B recidivante ou refratária. Ainda não estando bem elucidado o papel do CD22 no combate das células cancerosas, como também, se há impacto na inibição da imunidade (MASCHMEYER, 2022).

3.5.4 *Anti-CD33*

O gemtuzumab ozogamicina é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante conjugado a um produto da caliquemicina. Este mAb é rapidamente absorvido causando apoptose das células tumorais. A expressão do CD33 se dá em monócitos, granulócitos, mastócitos e progenitores mielóides. Não há descrição de nenhuma interferência na defesa imunológica por seu uso.

Está em uso no tratamento da LMA que expressa CD33, sua aplicação pode ser combinada com daunorrubicina e citarabina, mas também é usado como monoterapia. Estudos clínicos randomizados de fase III com portadores de leucemia recém-diagnosticados com LMA inaptos para quimioterapia de indução, foram submetidos a GO na dose 6mg/m² primeiro dia e 3mg/m² oitavo dia, teve comparação com os melhores cuidados de suporte (BSC) (MASCHMEYER, 2022).

Gemtuzumab ozogamicina é aprovado para o tratamento em conjunto com a quimioterapia como protocolo terapêutico em pacientes com mais de 15 anos com LMA recém-diagnosticada, pela EMA e todas as faixas etárias pela FDA. Um estudo clínico randomizado demonstrou que o conjugado quimioterapia mais GO, melhorou a EFS por meio de uma diminuição no risco de recaída (BRIVIO, 2022).

3.5.5 *Anti-CD123*

Flotetuzumabe é uma molécula de anticorpo com redirecionamento possuindo dupla afinidade (DART) CD123 – CD3 anticorpo biespecífico. O CD123 é um receptor de IL-3 expresso a nível células-tronco leucêmicas e blastos leucêmicos diferenciados. Sua ação se dá no redirecionamento dos linfócitos T para combater a células que expressam CD123. O uso desse mAb em dosagem clínica não resulta na supressão significativa e continua da hematopoiese normal.

Ensaio em primatas não humanos, neutropenia ou trombocitopenia não foram

observadas (Maschmeyer, 2022). A proteína CD123 está superexpressa na LMA, e também em outros subconjuntos, como BCP-ALL, precursor Early T ALL e leucemia aguda de fenótipo misto (MPAL), comparando células tronco hematopoiéticas normais, sendo associada à resistência quimioterápica e também alterações genéticas de grande risco, incluindo duplicação interna em tandem FLT3 na LMA (BRIVIO, 2022).

Mesmo o seu uso ainda não sendo aprovado pela FDA ou da EMA, a partir de janeiro de 2022, foi disponibilizado no Japão e na Europa, através de um programa de acesso expandido. Os dados clínicos disponíveis são de ensaios de fase I e II, provêm de pacientes portadores de LMA refratária. O estudo com 88 pacientes com LMA refratária ou SMD intermediária de alto risco, a esses pacientes foram administradas várias dosagens e protocolos de flotetuzumab, em alguns protocolos houve a adição de ruxolitinib e o anticorpo anti-IL6 (tocilizumab) (MASCHMEYER, 2022).

3.5.6 Inibidores de IDH-1 e IDH-2

Mutações do isocitrato desidrogenase (IDH-1 e 2) em sua grande maioria são exclusivas e podem ser encontradas em outras doenças neoplásicas, como síndrome mielodisplásica, linfomas angioimunoblástico de células T, gliomas, colangiocarcinomas, condrossarcomas e meduloblastomas.

O enasidenib é usado na IDH-2, já o ivosidenib e o olutasidenib é usado na IDH-1 na forma de pequenas moléculas e estão disponíveis para uso por via oral com ação de inibir a IDH mutada. O olutasidenib ainda não possui resultados de estudos clínicos disponíveis.

O enasidenib é usado para tratar a LMA IDH-2 positiva recidiva e refratário desde de 2017, mesmo ano de sua aprovação pelo FDA. Já o ivosidenib foi aprovado em 2019 para LMA recém-diagnosticada com IDH-1 mutado suscetível aos pacientes com 75 anos ou que possuam comorbidades que impedem o uso de quimioterapia de indução intensiva. Não há notificação de efeitos imunossupressores específicos de enasidenib ou ivosidenib (MASCHMEYER, 2022).

3.5.7 Inibidor seletivo de FLT3 (*Fms-Like Receptor Tyrosina Kinase 3*)

A Gilteritinib é um biofarmaco de uso oral que possui grande seletividade por FLT3 com afinidade por ambos os subtipos da mutação de FLT3 (Duplicação Interna de Tandem e Domínio da Tirosina Quinase). Sua atividade se torna fraca ao combater o KIT, indicando que o risco de mielossupressão se torna muito baixo quando incluído no tratamento da leucemia.

Esse mAb também inibe a tirosina quinase AXL, que resulta na diminuição da multiplicação de células AML, como inclui também a imunossupressão associada à atividade AXL. A gilteritinib é usada para tratamento de LMA recidiva e refratária com mutação FLT3 com aprovação da FDA e EMA. Um estudo aberto fase I e II, o uso dose de gilteritinib de

20-450 mg/dia foi administrado em 252 pacientes portadores de LMA recidivante/refratária, não importando o estado de mutação FLT3 (MASCHMEYER, 2022).

3.5.8 *Inibidor de tirosina quinase FLT3 e KIT quinases*

O quizartinib possui ação inibitória contra FLT-3, é de segunda geração com grande potência in vivo de 10 a 50 vezes maior que os inibidores de primeira geração contra FLT3-ITDs. Um estudo QUANTUM com adultos LMA recém-diagnosticada obteve seu objetivo de aumentar a OS. No mesmo que a LMA com mutação FLT3, na LLA pedatral, os níveis altos da expressão de FLT3-WT ocorrem em pacientes com KMT2A-r. Tendo como base a observação destacada, um ensaio de fase I utilizou um conjugado de quizartinib e quimioterapia em 17 crianças com LMA R/R ou LLA KMT2A-r. Três pacientes entre sete com LMA FLT3-ID concluíram com resposta completa. Não houveram remissão nos pacientes LMA FLT3 selvagem ou LLA KMT2A-r (BRIVIO, 2022).

É observada que sua aplicação como monoterapia alcança resultados favoráveis, sendo sua utilização em associação com quimioterapia detentora de um melhor resultado. Embora seja observada seus benefícios e possua esse reconhecimento pela FDA desde 2018, o mAb ainda não é aprovado pela FDA e EMA. Apenas o Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar (MHLW) do Japão usa o quizartinib na imunoterapia de pacientes adultos LMA FLT3-ITD-positiva recidivante/refratária (MASCHMEYER, 2022).

A Midostaurina é um potente inibidor de múltiplos receptivos de tirosina quinase para FLT3 e KIT quinases. Ele atua na indução da parada do ciclo celular e a morte programada por meio da inibição da sinalização do receptor FLT3 em células AML em mutações FLT3 (ITD), receptores mutados do domínio da tirosina quinase (TKD) ou a superexpressão de receptores FLT3 selvagem.

A midostaurina também inibe receptores do fator de crescimento derivados de plaquetas (PDGRF2), receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular (VEDFR2) ou mesmo as quinases serina/treonina da família da proteína quinase C (PKC). Seu uso em combinação com agentes quimioterápicos (citarabina, doxorrubicina, idarubicina e daunorrubicina) proporciona um bloqueio sinérgico da proliferação de células de LMA que expressem FLT-ITD.

Esse mAb não desencadeia interferência na defesa imunológica, entretanto, ocasiona neutropenia. Sua inclusão em tratamentos de LMA com mutação FLT3 recém-diagnosticado é muito promissor. A inclusão do protocolo antecipado em combinação com quimioterápicos é ideal para seu uso continuado como monoterapia no protocolo de manutenção após resposta favorável. Sendo aprovado também para tratar a mastocitose sistêmica agressiva e leucemia de mastócitos. Existe uma restrição em sua prescrição em combinação com indutores fortes do CYP3A4 (MASCHMEYER, 2022).

A constante incidência de FLT3-DTD na LMA cresce com a idade, acometendo 10

a 15 % das crianças e 20 a 30% dos adultos com LMA, corroborando um prognóstico não favorável aos pacientes. Há dois inibidores da FLT3 aprovados para LMA em adultos, a midostaurina em conjunto com quimioterapia para pacientes recém-diagnosticado e gilteritinib usado como monoterapia para pacientes R/R (BRIVIO, 2022).

3.5.9 *Glasdegib*

Esse mAb é um inibidor de pequenas moléculas de ouriço sônico, uma proteína superexpressa em vários tipos de câncer. As células-tronco leucêmicas (LSCs) foram quimiossensibilizadas pelos inibidores da via Hedgehog glasdegib. Inibe o receptor sônico de ouriço suavizado (SMO), trabalhando em conjunto o mediador-chave do ouriço Glasdegib e a citarabina de baixa dose (LDAC).

Não há impacto específico na defesa imunológica, exceto a neutropenia. O glasdegib é aprovado no tratamento de LMA recém-diagnosticada ou novo, em combinação com LDAC, excluindo a leucemia promielocítica aguda em adultos não candidatos a quimioterapia de indução padrão. Sua aplicação é contínua desde que o paciente apresente benefícios clínicos.

Em um ensaio de fase I, a glasdegib como monoterapia aplicada em 28 doentes portadores de LMA recidivante ou refratária, foi relatado neutropenia em um paciente. Em um outro estudo randomizado de fase II, o glasdegib em conjunto com citarabina foi comparado com citarabina em baixa dose isolada no tratamento de primeira linha, em pacientes com LMA ou SMD de grande risco e inaptos para quimioterapia intensiva (MASCHMEYER, 2022).

3.5.10 *Venetoclax*

É um biofarmaco comumente utilizado no tratamento do linfoma. Venetoclax é um mimético BH (BCL2-homologia-3) que inibe a proteína anti-linfoma de células B apoptóticas-2 (BCL-2), desencadeando morte celular programada das células cancerosas. Uma forte contribuição para malignidades linfóides e mielóides é a superexpressão de BCL-2.

Não relatos de interferência na defesa imunológica, exceto a neutropenia. Sua aprovação vem em conjunto com hipometolantes, como a azacitidina ou a decitabina, em doentes com LMA recém-diagnosticados. Excluindo os portadores de leucemia promielocítica aguda, que não elegíveis para quimioterapia intensiva. Em um estudo de fase II de braço sobre a dose elevada de venetoclax (800mg/dia) foi administrado a monoterapia em 32 pacientes com LMA recidivante ou refratária, não elegíveis para quimioterapia intensiva, sendo notificado neutropenia 31% e pneumonia em 25% dos doentes (MASCHMEYER, 2022).

3.5.11 *Blinatumomab*

O blinatumomab atua direcionando células T efectoras CD3+ para células-alvo CD19+. É aprovado pelo FDA como monoterapia no tratamento de R/R BCP-ALL pediátrica, seja na primeira ou na segunda RC com doença residual mínima positiva persistente (MRD).

Em países europeus é utilizado para pacientes pediátricos maiores de 1 ano de idade, em segunda ou maior R/R BCP-ALL, ou na primeira recidiva de grande risco BCP-ALL fazendo parte da terapia de consolidação. Um ensaio de acesso expandido com blinatumomab em R/R ALL demonstrou benefícios de segurança e grandes taxas de resposta MRD (NCT02187354). Outros ensaios agora randomizados sobrepõe o blinatumomab no tratamento de consolidação pós-reindução comparado a quimioterapia. Corroborando com o aumento da ação antileucêmica e a menor toxicidade hematológica (BRIVIO, 2022).

Em um ensaio clínico de fase II o blinatumomabe demonstrou eficácia e segurança no pré-tratamento de pacientes LLA R/R Ph-positiva. O estudo contou com 45 pacientes, sendo 50% exposto previamente ao ponatinib, 44% com TCTH e 27% tendo mutação T315I, foi obtida uma taxa de RC/Cri de 36% com 88% dos pacientes tendo negativamente a DRM. Boa parte dos pacientes do estudo estiveram elegíveis ao TCTH, após o uso desse protocolo a OS mediana foi de 7,1 meses.

Na itália o grupo GIMEMA já tinha apresentado estudos com bons resultados do D-ALBA, um protocolo que tem como uso de TKI/estereide (indução) e blinatumomab (consolidação). No ensaio 63 pacientes foram submetidos ao protocolo, com taxa de RC 98% e taxa de DFS de um ano foi de 88%. Aumentado a resposta molecular profunda ao decorrer da terapia (SAMRA, 2020).

3.5.12 *Anti-CD20*

Esse é um marcador de células B presente em cerca de 50% da LLA-B. O uso de anticorpo monoclonal anti-CD20 juntamente com quimioterapia pode ser usado em pacientes jovens, com menos de 60 anos. Isso foi estudo prospectivo no MDACC, com protocolo de 12 doses de rituximabe incluídas ao HCVAD, com benefícios para o paciente com idade inferior a 60 anos com duração de RC (67% versus 40%; P menor 0,002) e taxas SO (OS de 3 anos 75% versus 47%; P igual 0,003), comparando com pacientes tratados apenas com HCVAD. Não foi observado benefício aos pacientes mais velhos, devido a mielossupressão neste grupo, com alta taxa de morte. Vindo a ser posteriormente confirmado em um outro estudo agora randomizado GRAALL-2005/R de adultos com idade inferior a 60 anos (SAMRA, 2020).

O rituximabe vem sendo usado como terapia padrão, assim como a quimioterapia, para o tratamento de pacientes LNH de células B maduras. Em um estudo francês com adultos (NCT00327678), incluindo o rituximabe juntamente a quimioterapia LLA, indicou uma melhor resposta para adultos jovens com LLA – para o cromossomo Ph, positivo para

CD20. Existe ainda controvérsia na expressão de CD20 em pacientes pediátricos. O CD20 é um potencial alvo no tratamento da BCP-LLA pediátrica de R/R. Outros anticorpos monoclonais anti-CD20 como o obinutuzumabe que possui grande afinidade por CD20, os engagers bioespecíficos de células T glofitamab e mosunetuzumab, devem ser alvo de estudos para o tratamento em LLA/LNH de células B maduras, como em BCP-LLA CD20 positiva (BRIVIO, 2022).

Outro anti-CD20 estudado é o ofatumumab um anticorpo de segunda geração, que dispõe de uma maior citotoxicidade e taxa de dissociação mais lenta comparado com rituximabe. Foi realizado um estudo de fase II comparando com HCVD na LLA-B da linha de frente com seja qual for os níveis de expressão de CD20. Tendo observado que houve benefícios a todos os subgrupos de CD20 positivo, com semelhança a pacientes tratados com HCVD juntamente com rituximabe, obtendo sobrevida livre eventos de 4 anos e taxas de OS de 59% e 68%. Constatando que o ofatumumab possui ação contra LLA-B CD20+ (SAMRA, 2020).

3.5.13 Anti-CD30

O brentuximabe vedotina foi aprovado para pacientes adultos com Hodgkin lymphoma (HL) e Anaplastic large cell lymphomas (ALCL), sendo ele um mAb ADC direcionado por CD30 ligado à carga útil citotóxica monometilauristatina E. Em um estudo foi testado brentuximabe vedotina com quimioterapia para crianças com ALCL recém-diagnosticada, com relato de um EFS de 2 anos de 79,1% (intervalo de confiança de 95% IC, 67,2% e 87,1%) e uma OS de 2 anos de 97% (IC 95%, 88,1% e 99,2%) não havendo toxicidade significativa comparado com a quimioterapia padrão (BRIVIO, 2022).

4 | CONCLUSÃO

O uso de terapias com mAb trouxe um grande avanço que possibilita tratar uma patologia tão agressiva e diferencial como as leucemias. Estas terapias vem trazendo uma maior especificidade e eficácia na sua atuação, comparando-o com os tratamentos convencionais, pois não traz para o paciente complicações e danos comparados às terapias convencionais.

Com isso, vem se fazendo necessário o investimento de novas pesquisas com vistas a atuação alvo-específico dos mAbs, proporcionando cada vez mais sua autonomia como terapia única e que seja possível tratar as células neoplásicas sem que haja danos as células saudáveis, com maior objetivo de remissão total da doença. Desta forma, novos anticorpos podem ser uma esperança para pacientes, familiares e toda a equipe de saúde.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, S.A. *et al.* Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária. **Revista médica Minas Gerais**, 31: e-31209, 2021.
- BILIERI, F.R., GAVINHO, B. A imunoterapia para o tratamento da leucemia. **Revista Uniandrade**, 20(2): 53-68, 2019.
- BOLLMANN, P.W., GIGLIO, A. Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro. **Einstein**, 9(2), 236-243, 2011.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A cancer journal for clinicians**, 68(6): 394-424, 2018.
- BRIVIO, E. *et al.* Targeted inhibitors and antibody immunotherapies: Novel therapies for paediatric leukaemia and lymphoma. **European Journal of Cancer**, 164: 1-17, 2022.
- CÂNDIDO, I.D.S.C. **Uso da terapia com células-tronco para leucemia linfóide e mieloide** (Trabalho de Conclusão de Curso). Universidade Federal de Campina Grande, Cuitê, Brasil. 2018.
- CASTELLI, G., PELOSI, E., TESTA, U. Terapias emergentes para pacientes com leucemia mieloide aguda visando a apoptose e o metabolismo mitocondrial. **Cancers**, 11(2): 260, 2019.
- COSTA, A. S. **Aplicação dos anticorpos monoclonais na biotecnologia**. (Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharel em Biomedicina). Faculdade de ciências da educação e saúde. Brasília, Brasil. 2019.
- CRUZ, C.E.L.S. **Marcadores biomoleculares no manejo clínico de pacientes com leucemia mieloide aguda**. (Monografia). Centro Universitário do Planalto, Gama, Brasil. 2021.
- DEFENDI, H.G.T. **Análise de tendências no desenvolvimento de anticorpos monoclonais terapêuticos para o câncer através da mineração tecnológica de dados** (Dissertação de Mestrado). Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Rio de Janeiro, Brasil. 2017.
- DORFMAN, L.E. *et al.* The role of cytogenetics and molecular biology in the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic myeloid leukemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 54 (2): 83-91, 2018.
- INCA, Instituto Nacional de Câncer. **Leucemia - as topografias referentes às leucemias C90-95**. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/leucemia>> Acesso em: agosto. 2022.
- LETTNIN, A.P. **Relação entre a aquisição da resistência a múltiplas drogas e marcadores de células-tronco em linhagens eritroleucêmicas humanas** (Tese de Doutorado). Instituto de ciências biológicas, Universidade federal do rio grande, Rio grande, Brasil. 2019.
- MACEDO, M.J.P.B. **Estratégias e inovações aplicadas ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais** (Tese de Doutorado). Faculdade de ciências farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. 2018.

MARQUES, C.H. **Aspectos fundamentais à implantação da tecnologia de produção de anticorpos monoclonais humanizados com potencial aplicação terapêutica** (Dissertação de Mestrado). Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Rio de Janeiro, Brasil. 2005.

MARTHO, L.J., DEGASPERI, G.R., TARSITANO, C.A.B. Imunoterapia com células t-car: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda car-t cells. **CuidArte Enfermagem**, 11(2): 168-173, 2017.

MASCHMEYER, G. et al. Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (IHS) and the European Leukemia Net (ELN). **Leukemia**, 36(5), 1215-1226, 2022.

OLIVEIRA, I.M. **Leucemia linfocítica crônica: fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica** (Tese de Doutorado). Faculdade de farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal. 2021.

PANTOJA, L.C. **Estudo da resposta terapêutica e prognóstico de pacientes diagnosticados com leucemia linfóide aguda com fusões gênicas em um hospital de referência no Pará** (Dissertação de mestrado). Núcleo de pesquisa em oncologia hospital Universitário João de Barros Barreto, Universidade do Pará, Belém, Brasil. 2017.

PRAMPERO, A.C. **Produção de anticorpos monoclonais anti-GITR e anti-CD25 através de cultivo de hibridomas e comparação do seu potencial como agentes antitumorais** (Dissertação Mestrado). Centro de ciências biológicas e saúde, Universidade federal de são Carlos. São Carlos, Brasil. 2017.

RAMOS, R.N. et al. Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre Células Geneticamente Modificadas. VII: O presente e o futuro de tecnologias para a produção de terapias com células CAR. **Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular**. 2021.

REZENDE, A.S. **Aplicação de anticorpos monoclonais no tratamento do câncer** (Monografia). Centro universitário Runa, Itabira, Brasil. 2021.

SAMRA, B. et al. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. *Journal of hematology & oncology*, v. 13, n. 70, p. 1-17. 2020.

SILVA, A.R. et al. Análise diferencial de genes em linhagens de células de leucemia. **Scientia Plena**, 16(6), 1-10, 2020.

SOARES, V.L. **Avaliação do perfil imunomolecular de pacientes diagnosticados com Leucemia Linfóide Aguda Philadelphia positiva** (Dissertação de Mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil. 2022.

SOARES, W.F.S. **Tratamento convencional e a Imunoterapia de células CAR-T na remissão de neoplasias linfóide e mieloide** (Trabalho de conclusão de curso). Faculdade ciências da educação e saúde graduação em biomedicina, Centro universitário de Brasília, Brasília, Brasil. 2018.

TORRES, L.V. et al. A promessa dos anticorpos monoclonais como ferramenta na farmacoterapia do câncer. **Revista Saúde & Ciência Online**, 7(2): 68-81, 2018.

VETRIE, D., HELGASON, G.V., COPLAND, M. The leukaemia stem cell: similarities, differences and clinical prospects in CML and AML. **Nature Reviews Cancer**, 20: 158-173, 2020.

ZHONG, X., MA, H. Targeting CD38 for acute leukemia. **Frontiers in oncology**, 12: 1007783, 2022.