

A imunoterapia e a luta contra o câncer

Nos últimos cinco anos, o padrão de tratamento para muitos tipos de câncer teve uma mudança decisiva em direção ao controle do sistema imunológico de um paciente para atacar a doença. O espectro completo de [imunoterapias](#) disponíveis é administrado no *Medicine Comprehensive Cancer Center* da Universidade de Chicago.

Os pesquisadores dessa universidade estão moldando o futuro do tratamento do câncer em todas as direções. O trabalho sobre o papel do microbioma humano entrou em um ensaio clínico de fase 1. A busca por biomarcadores, também em ensaios clínicos, foi desenvolvida para melhor direcionar pacientes que responderão a terapias específicas. Moléculas com engenharia precisa, ainda nos primeiros estágios de desenvolvimento, poderiam permitir que as terapias fossem aplicadas diretamente aos tumores, em vez de sistemicamente, reduzindo os efeitos colaterais tóxicos ou autoimunes. Uma nova compreensão da biologia básica do sistema linfático tem o potencial, mais adiante, de levar imunoterapias a mais pacientes.

Com muitos pesquisadores e diversas linhas de pesquisa, as descobertas se acumulam. No entanto, para muitos pacientes com câncer, ainda é o pior dos tempos.

A [imunoterapia](#) está disponível apenas para alguns tipos de câncer. No ano passado, em um editorial do site *STAT*, dois oncologistas da *Oregon Health & Science University* estimaram que “dois terços (68,8%) dos americanos previstos para morrer de câncer irão morrer de um tipo que atualmente não tem opções de imunoterapia aprovadas pela FDA”. O sistema imunológico de muitos pacientes não responde ao tratamento. Alguns pacientes apresentam efeitos colaterais tóxicos que podem encerrar a terapia ou ser fatais. Ensaios clínicos avançados podem falhar. O custo do tratamento pode ser muito alto e a cobertura por seguro de saúde não é certa. Em 2013, a revista *Science* anunciou a imunoterapia como o avanço do ano. Na primavera de 2016, a capa da revista *Time* chamou os ensaios clínicos de imunoterapia — o principal meio de acesso à terapia — de “brutalmente seletivos, extremamente caros, salvadores de vidas”.

O câncer ainda ganha de nós muitas vezes.

Os pesquisadores Thomas Gajewski e Jason Luke têm estudado um mecanismo crítico na resposta imune do corpo humano, o Checkpoint imunológico. A ideia básica é a seguinte: o corpo depende do sistema imunológico em geral para permanecer no modo padrão, reconhecendo as células normais e deixando-as livres. Checkpoints imunológicos são as proteínas nas células que mantêm o sistema imunológico em cheque na presença de células saudáveis (PD-1, PDL1 e CTLA-4 estão entre as principais proteínas envolvidas nas imunoterapias atuais). Quando o sistema imunológico detecta um antígeno — qualquer estrutura molecular que ele possa identificar como estranho — ele continua o ataque. As células T, as células brancas do sangue que impulsionam a resposta imune adaptativa do corpo, lideram o caminho. Mas no complexo jogo de esconde-esconde que ocorre dentro das células tumorais de um paciente com câncer, o câncer pode usar esses mesmos Checkpoints imunológicos para fazer as células T se afastarem, permitindo que as células cancerígenas sofram uma mutação e se multipliquem. Se não forem controlados, os tumores podem se espalhar e o câncer pode metastatizar.

As drogas inibidoras do Checkpoint imunológico, a maior e mais estudada categoria de imunoterapias disponíveis, suprimem as proteínas do Checkpoint imunológico nas células cancerígenas que permitem que essas células enganem o sistema imunológico e as deixem em paz.

Além dos inibidores do Checkpoint imunológico, outras formas de imunoterapia em uso incluem a terapia com células T-CAR, um processo pelo qual as células T são removidas, sobrecarregadas, clonadas e reintroduzidas no corpo. Há também vacinas contra o câncer. Embora essas terapias, e suas combinações, sejam atualmente aprovadas pela FDA ou estejam em fase de ensaios clínicos disponíveis para pacientes em estágio avançado, os pesquisadores foram além e estão em busca da próxima onda de tratamentos para fortalecer o sistema imunológico.

Pacientes com câncer, explicou Luke, são divididos em dois subconjuntos. Existem aqueles poucos afortunados cujos sistemas imunológicos reconhecem o câncer e têm uma resposta imune — que não pode vencer o câncer por conta própria, mas é uma resposta do mesmo jeito.

Esses pacientes têm o que é chamado de microambiente tumoral “quente” ou “inflamado por células T”. Seus tumores são povoados por células T que são suprimidas, mas que, se receberem apoio de imunoterapias, podem combater as células cancerígenas. Mas a maioria dos tumores dos pacientes é “fria”, ou desprovida de células T, uma situação que Gajewski chama de “falha em recrutar”, tornando o tumor muito menos propenso a responder à imunoterapia.

“Nós tentamos não usar a palavra que começa com C”, diz Luke, referindo-se à busca de uma cura, “porque não queremos exagerar sobre o que estamos falando, mas certamente temos pacientes que receberam imunoterapia cinco anos atrás, 10 anos e mais, sem recidiva e sem necessidade de mais tratamento. É como uma vacina, no fato de que, se o sistema imunológico entender, você não precisa de mais nenhum programa de tratamento.”

Para entender porque a **imunoterapia** não funciona para a maioria dos pacientes, os pesquisadores devem continuar voltando à minoria em que ela funciona. Pacientes que respondem à imunoterapia são “paradigmas”, diz Luke.

O que há de diferente nesses pacientes, seus sistemas imunológicos, suas células, seus genes — o que quer que seja — que provoca uma resposta imune? Uma pista poderia ser biomarcadores, moléculas biológicas internas cuja presença prediz desfechos clínicos específicos e, para os propósitos de Luke e Gajewski, poderia indicar qual tipo de imunoterapia seria mais eficaz em cada paciente individual com câncer. Ambos estão entre os pesquisadores que agora trabalham no laboratório para entender biomarcadores, comparando amostras de tecido e exames de sangue de pacientes que não respondem à imunoterapia com aqueles de pacientes responsivos para entender o que é diferente.

Exemplos de biomarcadores incluem oncogenes, genes que, sob certas circunstâncias, podem transformar uma célula em uma célula tumoral cancerígena. Outro biomarcador pode ser a taxa de mutação nos tumores e seu efeito sobre como um paciente responde à imunoterapia. Biomarcadores “extrínsecos” incluem a presença ou ausência de certas bactérias no microbioma intestinal de um paciente.

Gajewski e sua equipe estavam entre os primeiros descobridores de um biomarcador extrínseco, uma cepa de bactérias saudáveis conhecida como *Bifidobacterium*. Em 2015, a equipe descobriu que os ratos adquiridos para o laboratório provenientes de um

fornecedor tendiam a ter uma resposta imunológica espontânea robusta aos tumores de melanoma implantados sob a pele. Os ratos de um fornecedor diferente tiveram uma resposta muito mais fraca. Quando os pesquisadores misturaram os ratos de ambas as gaiolas juntos, eles descobriram que ambos os conjuntos de ratos tinham uma resposta robusta. A equipe rastreou que a mudança estava associada à *Bifidobacterium*, que estava presente nos intestinos dos camundongos com resposta imunológica que o compartilhavam com seus novos vizinhos. Os efeitos anticancerígenos das bactérias intestinais foram comparáveis ao tratamento com inibidores do Checkpoint imunológico. Um estudo em humanos semelhante do grupo de Gajewski, que transplantou amostras de fezes em pacientes, foi “bastante convincente”, disse Gajewski à publicação *Medicine on the Midway* da Universidade de Chicago no outono passado. Gajewski trabalhou com o Centro Polsky de Empreendedorismo e Inovação da Universidade para registrar pedidos de patente e a Universidade licenciou a tecnologia para a *Evelo Biosciences*, uma empresa de biotecnologia em Cambridge, Massachusetts.

O próximo passo, disse Gajewski na entrevista para *Medicine on the Midway*, são “probióticos que podem aumentar a imunidade antitumoral em pacientes”. A FDA já concedeu a Luke luz verde para realizar um ensaio clínico para avaliar os efeitos de duas pílulas probióticas da *Evelo* em pacientes com diferentes tipos de câncer, incluindo câncer de cólon e de pele.

O caminho da patente para a pílula dessa cepa bacteriana é um exemplo de ciência “translacional”, partindo da pesquisa e transformando-a em terapias medicamentosas, eventualmente destinadas a testes clínicos, com a aprovação da FDA como passo final. Gajewski é inventor de 46 patentes e contribuiu com descobertas inventivas para pelo menos quatro imunoterapias. Três de seus portfólios de patentes são licenciados para empresas que desenvolvem imunoterapias, e ele está trabalhando com a Universidade em uma empresa iniciante, que será lançada em 2019, que construirá imunoterapias com base em novas descobertas em seu laboratório.

Além disso, Gajewski trabalhou com cientistas da *Aduro Biotech* para entender como os agonistas do *STING* (o nome significa "estimulador do gene do interferon", um complexo proteico que ajuda a detectar células tumorais e promove uma resposta antitumoral

agressiva) podem ser usados para estimular uma resposta imune. A terapia está agora em fase 1 de testes.

Seu trabalho para determinar que os compostos de reforço imune que bloqueiam uma enzima chamada indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) pode trabalhar em combinação com inibidores do Checkpoint imunológico foi fundamental para o desenvolvimento de uma classe de medicamentos conhecidos como inibidores da IDO. Mas, como qualquer caminho para a descoberta, este é repleto de obstáculos: a colaboradora de Gajewski neste projeto, a empresa de biotecnologia *Incyte*, estava entre as três empresas que cancelaram os principais ensaios clínicos multinacionais de fase 3 de inibidores de IDO no ano passado. Em um artigo de maio de 2018, a revista *Science* chamou os cancelamentos de uma “falha surpreendente” que “reverberou rapidamente na indústria farmacêutica”.

Esse revés explica por que Luke é cuidadoso ao usar a palavra "cura". Exatamente quando parece que uma cura pode estar à mão, a perspectiva pode escapar da mesma maneira. Melhor dos tempos, pior dos tempos.

Outra abordagem de resultados de ensaios clínicos vem de Thelma Tennant, líder das inovações e empreendimentos em oncologia no centro Polsky. “O desenvolvimento de medicamentos contra o câncer é de alto risco, alta recompensa”, diz Tennant, que trabalhou com Gajewski por mais de 10 anos para traduzir sua pesquisa em patentes, licenças e parcerias que levam medicamentos a julgamento. O risco, diz ela, deve ser compensado por um planejamento sólido, desde o início da ideia até o projeto e a implementação do ensaio clínico.

"Jason e Thomas estão entre muitos médicos-pesquisadores que pensam muito sobre o que aconteceu com *Epacadostat*", diz ela, referindo-se ao estudo de inibidores de IDO cancelado pela *Incyte*. "Um problema é que eles não tinham um biomarcador claro".

O próximo trabalho crucial é rastrear a linha do fracasso do teste de volta ao laboratório, onde Gajewski e Luke estão agora buscando biomarcadores. Mesmo os contratemplos na imunoterapia do câncer fornecem informações preciosas que serão fundamentais para o próximo salto. "

Temos uma coleção de pesquisadores clínicos que se destacam em pesquisa clínica e pesquisa de laboratório", diz Tennant. "Eles veem o que está acontecendo nos pacientes,

levam para o laboratório e fazem novas descobertas que podem racionalizar o que está acontecendo na clínica ou, melhor ainda, revolucionar o campo".

Engenheiros moleculares são parceiros de pesquisadores clínicos como Gajewski e Luke, pois procuram por problemas sistêmicos e fabricam soluções. Eles observam o microambiente do tumor, que pode ser quente — ou, mais provavelmente, frio, desprovido de células T — e tem todos os tipos de outras características.

Em 2014, a equipe formada por Jeffrey Hubbell, professor *Eugene Bell in Tissue Engineering*, e Melody Swartz, professora *William B. Ogden in Molecular Engineering*, vieram do Instituto de Bioengenharia de Lausanne, na Suíça, para liderar a imunoengenharia e o esforço contra o câncer no Instituto de Engenharia Molecular (IME). Seus laboratórios estão no *William Eckhardt Research Center*, na Ellis Avenue. Hubbell e Swartz ficam de olho nos resultados publicados sobre imunoterapia, diz Hubbell, perguntando como podem melhorá-los.

Um desafio para os oncologistas é reconhecer e gerenciar os efeitos colaterais da imunoterapia, que tendem a ser respostas autoimunes em que o sistema imunológico ataca o tecido saudável. As mais comuns são erupções cutâneas (dermatite), mas efeitos colaterais mais perigosos incluem inflamação autoimune nos órgãos, como cólon (sinalizada por diarreia) e pulmões (indicadas por falta de ar), bem como condições agudamente graves, como inflamação da tireoide, coração ou fígado.

Respostas autoimunes ocorrem porque as imunoterapias atuais são sistêmicas. “Com as drogas existentes”, diz Hubbell, “o objetivo é induzir respostas imunes ao tumor, mas o efeito colateral é induzir respostas imunes a todo o organismo, pois ambas as respostas andam de mãos dadas”. Então, o grupo de Hubbell busca alternativas ao tratamento sistêmico. Grande parte de seu trabalho ocorre nos "interstícios" do corpo, os pequenos espaços entre as células, particularmente no microambiente de um tumor, que muda rapidamente e é imprevisível. A fisiologia de um tumor é determinada por suas próprias mutações particulares, com suas próprias estruturas celulares, que podem afetar a forma como os fluidos do corpo fluem através dele. Onde os tumores apresentam "barreiras intersticiais fisiológicas e relacionadas ao fluxo", o grupo de Hubbell constrói nanomateriais para a entrega de medicamentos. O objetivo é tornar os nanomateriais pequenos o suficiente para penetrar as barreiras intersticiais, mas não tão pequenos que se

percam no fluxo e refluxo de fluidos corporais. Hubbell também constrói nanoplataformas capazes de entregar moléculas de drogas diretamente aos tumores. Neste momento, a pesquisa está em modelos de ratos; o objetivo é traduzi-lo para a clínica e para os seres humanos.

Nestes projetos, Hubbell trabalha com reengenharia em medicamentos existentes, para maior eficácia e menor toxicidade. Por que trabalhar com drogas existentes? Porque novos medicamentos apresentam o risco de interações biológicas desconhecidas, aumentando a possibilidade de surpresas desagradáveis.

O "vazamento" de drogas para o restante do organismo, inerente à estrutura do tumor, levanta a questão: "Como fazer as drogas ficarem no tumor?", diz Hubbell. Seu grupo descobriu como construir na molécula da droga uma afinidade pela matriz extracelular do tumor. "A molécula se liga à matriz e o medicamento vaza para o tumor, não para tecidos saudáveis. O tumor é usado como um depósito para as drogas", diz ele. Uma ideia extremamente simples: o tumor "vazando" expõe a matriz, eles ligam a droga a essa matriz.

Não é realmente simples, claro. A Universidade patenteou a propriedade intelectual que entra na reengenharia dos medicamentos para adicionar a característica de ligação. É uma das 77 patentes em que Hubbell é o inventor.

Seu grupo também está "tentando pegar uma molécula conhecida, que não pode ser transformada em droga, para transformá-la em uma droga" que possa gerar uma resposta imune a tumores frios. Eles olham para moléculas biológicas com um mecanismo conhecido de ação, como as citocinas — pequenas proteínas envolvidas nas interações e comunicações entre as células do sistema imunológico — e as quimiocinas, que direcionam as células imunológicas para locais de inflamação. O grupo de Hubbell agora está trabalhando em uma citocina direcionada ao tumor, bem como em classes de quimiocinas, que só funcionam como uma droga "se você puder localizá-las no tumor", diz ele. "Se você administra a quimiocina no sangue, acaba induzindo inflamação em todos os lugares, ao contrário de apenas no tumor".

Trabalhar com drogas e moléculas conhecidas encurta significativamente o tempo desde a concepção até o teste clínico, diz Hubbell, comparado ao tempo de trabalho com uma nova droga. Ele estima que são necessários de três a quatro anos "desde a concepção até a

fundação da empresa” para um medicamento conhecido, e depois dois anos adicionais para um teste clínico de fase 1. De lá para aprovação “é um longo caminho”, diz ele. “Mas se fosse um alvo totalmente novo, poderia ser mais longo, porque há muito mais a fazer sobre toxicologia”.

Em seu laboratório do IME, Swartz está trabalhando no microambiente do tumor. Quente ou frio e potencialmente com vazamento, para melhor ou pior, o tumor está ligado ao resto do corpo através do sistema linfático. O sistema linfático, estudado por Swartz há uma década, faz parte da circulação dentro do corpo, drenando fluido e outros itens do espaço intersticial do corpo e devolvendo o líquido “limpo” ao sangue. É um componente crítico do sistema imunológico. As células imunes viajam pelos vasos linfáticos e residem nos linfonodos, onde se comunicam entre si e podem se tornar ativadas.

Pela maior parte da história de pesquisa sobre o câncer, o sistema linfático tem sido considerado um dos principais meios de metástase — uma supervia pela qual os tumores se espalham para locais distantes por todo o corpo, provavelmente via fluxo intersticial. “Apesar de sua importância, a biologia reguladora da função linfática é mal compreendida”, diz o perfil da pesquisa de Swartz. Em particular, Swartz quer entender a linfangiogênese associada ao tumor — o processo pelo qual os linfáticos se expandem em torno de um tumor. Em 2017, ela publicou uma surpreendente reviravolta no papel que a gênese dos novos vasos linfáticos desempenha na imunologia do câncer.

“O que percebemos não é que estávamos errados antes, mas que as coisas acontecem de uma maneira mais complexa”, diz ela.

Inicialmente, o grupo de Swartz estabeleceu uma série de estudos com camundongos para entender porque a linfangiogênese promove a imunossupressão e permite a disseminação do tumor. Mas ao longo do caminho, seu grupo notou que os tumores em que ocorre a linfangiogênese estavam cheios de células T.

Acontece que os vasos linfáticos jogam em ambas as equipes, diz Swartz, permitindo tanto a metástase prejudicial quanto a infiltração útil de células T. Assim, a linfangiogênese é outro biomarcador que pode prever o sucesso da imunoterapia. Voltando ao primeiro subgrupo de pacientes de Luke e Gajewski, cujos microambientes tumorais são quentes com infiltração de células T, esses são os pacientes com maior probabilidade de responder à imunoterapia. No entanto, essas terapias ainda têm problemas, diz Swartz.

Swartz analisa estatísticas e trabalha rapidamente em um *cartoon* — nome que os pesquisadores dão aos esquemas do que está acontecendo dentro dos tumores. Mas ela faz uma pausa e fala sobre pacientes que pensam estar curados e alguns meses depois encontram tumores em todo o corpo e daqueles que morrem de toxicidade hepática ou outro efeito colateral. “Há muita coisa que tem sido feita, e há tantas promessas, e é tão emocionante, mas ainda há muitas que não funcionam”, diz ela. É aí que a engenharia pode fazer parcerias com pesquisas biomédicas, “porque podemos tentar identificar onde estão esses problemas e melhorar as imunoterapias”.

O grupo de Swartz está empreendendo estudos usando a estrutura de ligação à matriz de Hubbell, onde um tumor com “vazamento” se torna um depósito de drogas. Eles carregam a nanoplataforma de Hubbell com uma alta dose de moléculas de droga — muito maior do que seria possível com uma dose sistêmica — e têm como alvo o linfonodo que drena o tumor. Swartz acredita que o nódulo linfático para tumores é o local mais “interessante e importante” para direcionar as imunoterapias porque “já tem informações do tumor”.

E ela vê até mesmo outra camada de possibilidade no linfonodo: é o campo de treinamento das células T, o mesmo lugar onde as células T aprendem a combater antígenos específicos, ensinadas por um grupo especializado de células dendríticas que têm a capacidade de preparar resposta específica de células T.

Voltando ao *cartoon*, ela mapeia o processo que seu grupo está modelando no laboratório com camundongos:

Comece com uma dose forte de drogas atuais de **imunoterapia**, faça uma nova engenharia, carregue em uma nanoplataforma e entregue diretamente ao tumor. A droga acorda o sistema imunológico e as células T entram em ataque. Mas quando as células cancerosas começam a se transformar e a enganar o sistema imunológico novamente, as células dendríticas adaptativas podem ensinar as células T a responder em espécie, aprendendo com o câncer a combater o câncer. Não é executado em um tubo de ensaio, mas nos gânglios linfáticos do próprio corpo. Swartz ergue os olhos do desenho, os olhos brilhando. Ao treinar as células T para se adaptar à batalha em questão, o corpo pode realmente se curar.

Swartz fica em silêncio por um momento, saboreando o pensamento. Na verdade, é o melhor e o pior dos tempos na pesquisa do câncer. Na *UChicago Medicine*, Gajewski, Luke

e seus colegas cuidarão dos pacientes na mais recente rodada de testes clínicos; atentos, esperançosos, acrescentando amostras valiosas ao seu banco para alimentarem pesquisas futuras. E no IME, os ratos vão desempenhar seus papéis, a pesquisa será enquadrada para a tradução em seus próprios ensaios clínicos com seres humanos. E então vamos ver sobre os tempos vindouros.

Leia também "O que fazer para prevenir o câncer?" e "Imunoterapia".

Fonte: The University of Chicago Magazine, volume 111, número 1, outono de 2018

Artigo original disponível em:

"A imunoterapia e a luta contra o câncer " - *News.med.br*

Centralx®