



A IMUNOTERAPIA PARA O TRATAMENTO DA LEUCEMIA

IMMUNOTHERAPY FOR LEUKEMIA TREATMENT

Franciele da Rocha Bilieri¹, Bruno Gavinho¹

¹Centro Universitário Campos de Andrade, Curitiba, Brasil

E-mail: bgavinho@hotmail.com

Resumo: O câncer consiste em um desenvolvimento anormal e desordenado das células, também denominado neoplasia. Sua origem ocorre pela influência de múltiplos fatores os quais levam ao desenvolvimento de mutações celulares. Segundo Borges et al. (2018), estima-se 10.800 novos casos de leucemia durante cada ano de 2018/2019 no Brasil. Recentemente a imunoterapia passou a ser aplicada como tratamento adjuvante e neoadjuvante anticâncer. O presente trabalho teve como objetivo discorrer sobre os imunomoduladores e imunomarcadores alvos presentes na imunoterapêutica da leucemia, enfatizando a sua importância. O sistema imunológico é capaz de combater células cancerígenas naturalmente, porém o microambiente tumoral é imunossupressor, sendo assim a imunoterapia visa aumentar a eficiência da resposta imunológica, podendo ser classificada como imunoterapia ativa ou imunoterapia passiva. Cada tipo de leucemia apresenta características específicas e imunomarcadores alvos diferenciados, dividindo-se em: leucemia mieloide aguda (principal antígeno alvo CD33), leucemia mieloide crônica (antígeno específico é a proteína bcr/abl), leucemia linfóide aguda (principais antígenos alvos CD19 e CD22) e leucemia linfóide crônica (principal antígeno alvo CD20 e o CD200 é o antígeno específico presente em todas os linfócitos B malignos). A imunoterapia aplicada para o tratamento dos diferentes tipos de leucemia são os anticorpos monoclonais, células *natural killer* ativadas e expandidas, Interferon-alfa, células T com receptores de antígeno quimérico e vacinas de células dendríticas (em pesquisas). Por fim, vale ressaltar a importância e significância desta revisão da literatura a qual contempla a imunoterapia aplicada para os quatro tipos de leucemia.

Palavras-chave: Antígeno, imunoterapia, leucemia.

Abstract: Cancer are abnormal and disordered development of cells, also called neoplasia. Its origin occurs by the influence of multiple factors, which lead to the development of cellular mutations. According to Borges et al. (2018), there is an estimation of 10,800 new cases of leukemia in each year of 2018/2019 in Brazil. Recently, immunotherapy has been applied as adjuvant and neoadjuvant antineoplastic treatment. The present work aimed to discuss the immunomodulators and target immunomarkers present in leukemia immunotherapy, emphasizing its importance. The immune system is able to fight cancer cells naturally but the tumor microenvironment is immunosuppressive, so immunotherapy aims to increase the efficiency of the immune response and can be classified as active immunotherapy or passive immunotherapy. Each type of leukemia has specific characteristics and differentiated target immunomarkers, being divided into: acute myelogenous leukemia (major CD33 antigen), chronic myeloid leukemia (specific antigen is bcr/abl protein), acute lymphoblastic leukemia (major CD19 and CD22 antigens) and leukemia (the main target CD20 antigen and CD200 is the specific antigen present on all malignant B lymphocytes). Immunotherapy applied for the treatment of different types of leukemia are monoclonal antibodies, activated and expanded natural killer cells, Interferon-alpha, T cells with chimeric antigen receptors and dendritic cell vaccines (in research). Finally, it is worth emphasizing the importance and significance of this review of the literature, which contemplates the immunotherapy applied to the four types of leukemia.

Keywords: Antigen, immunotherapy, leukemia.



1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais doenças do século XXI e de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), calcula-se que, durante os próximos vinte anos, o número de casos de câncer crescerá 70%. Além disso, dentre as doenças com maior mortalidade, o câncer está em segundo lugar. Em 2015, o número de óbitos foi de 8,8 milhões de pessoas¹. Segundo Borges et al. (2018), pressupõem-se o surgimento de 600 mil novos casos por ano durante 2018/2019 no Brasil, e estima-se também que os novos casos de leucemia acometerão aproximadamente 4.860 mulheres e 5.940 homens².

O câncer consiste em uma multiplicação celular anormal, conhecida também como neoplasia³. O organismo está constantemente sujeito a um crescimento celular anormal, podendo acometer qualquer órgão ou tecido, e, dentre outros mecanismos que mantêm a homeostase, o sistema imunológico entra em ação através das células natural killer (NK)^{3, 4, 5}. Quando essas células não são capazes de manter o equilíbrio, surgem os tumores que são aglomerados de células desordenadas ou podem desenvolver-se como um tumor, como acontece em pacientes com leucemia³.

Os fatores cancerígenos são os mais variados, podendo estar interligados a hereditariedade, mutações decorrentes de uma falha do próprio organismo (oncogenes) ou provocada por fatores externos (radiação, ionização, agentes químicos) durante a transcrição do DNA, agentes biológicos (vírus, bactérias), envelhecimento, alimentação inadequada com excesso de produtos industrializados, tabagismo, uso de anticoncepcionais, entre outros^{1, 6}. Em indivíduos de idade mais avançada, apesar dos linfócitos B permanecerem quantitativamente inalterados, nota-se uma elevada redução do anticorpo IgM, responsável pela resposta primária do organismo e em conjunto a uma alimentação inapropriada, inicia-se uma ineficácia no sistema imunológico. Em contrapartida, os linfócitos T sofrem uma redução brusca com o envelhecimento⁷. Além desses fatores, o câncer pode ser iniciado por alterações gênicas, por exemplo: mutações no gene p53 que codifica uma proteína responsável pela diminuição da transcrição de outros genes,

e mutações no gene Rb, responsável por realizar a interrupção da divisão celular, podem desencadear uma neoplasia maligna, como no caso da leucemia⁷.

Os primeiros quimioterápicos elaborados para o tratamento do câncer foram desenvolvidos durante a década de 1950, como a mostarda nitrogenada (gás usado durante a Primeira Guerra Mundial e a Segunda Guerra Mundial, que teve a sua molécula alterada pela substituição do enxofre pelo nitrogênio) e o metotrexato o qual atua na fase S da mitose e consequentemente reduz a proliferação de linfócitos neoplásicos^{8, 9}. A radioterapia e a quimioterapia foram as técnicas desenvolvidas durante o final do século XIX e meados do século XX respectivamente, os quais tornaram-se umas das principais formas terapêuticas para neoplasias, junto da cirurgia. Posteriormente, com os avanços no campo da imunologia, possibilitou-se a realização de transplantes¹⁰.

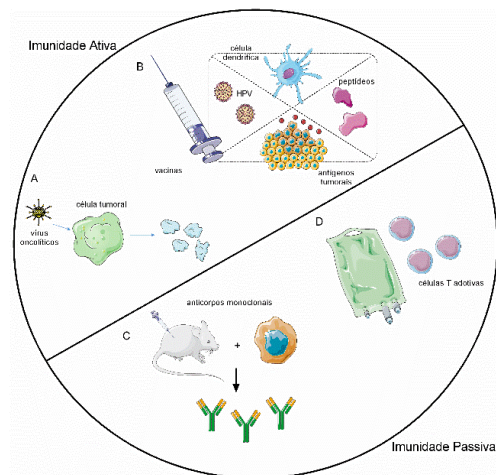
Os princípios da imunoterapia são bastante antigos e apenas após o desenvolvimento no campo da ciência passou a se ter uma compreensão maior e conhecimento de todos os mecanismos imunológicos envolvidos, tornando-se um tratamento adjuvante para o combate cancerígeno¹¹. A imunoterapia apresenta capacidade de ser a mais específica para o tratamento do câncer pois não afetam a maioria das células normais já que são utilizados antígenos tumorais específicos¹¹. Ainda vale ressaltar que, a imunoterapia no tratamento de neoplasias malignas ganhou grande destaque com as pesquisas de James Patrick Allison e Tasuko Honjo, ganhadores do Prêmio Nobel de Medicina de 2018^{12, 13}.

Quais antígenos são mais eficazes para o tratamento imunoterápico da leucemia? Será que um único antígeno apresenta a mesma eficácia para os diferentes tipos de leucemia? A Figura 1 expõe os principais tipos de terapia derivados da Imunologia Clínica contra o câncer.

Esta revisão contempla importantes aspectos da implementação da imunoterapia para o tratamento da leucemia, além dos imunomarcadores e imunomoduladores mais utilizados. Sabendo que as principais técnicas empregadas para o tratamento são agressivas ao organismo, é necessário investigar as melhores condições para tratamento não apenas da leucemia, mas de todos os tipos de câncer.



Figura 1. Aplicações da imunoterapia ao câncer, baseados nos tipos de resposta imune. FONTE: O autor.



2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica sobre as pesquisas e aplicações clínicas relacionadas à imunoterapia. Foram pesquisados artigos através dos descritores: “imunoterapia”, “antígenos tumorais”, “leucemia”. Um total de 73 artigos foram considerados para uso, pela relevância histórica e/ou científica.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 CONTEXTO HISTÓRICO DA IMUNOTERAPIA NO CÂNCER

Nas últimas décadas, os cientistas vêm concentrando suas pesquisas no sistema imunológico adaptativo, buscando estabelecer uma conexão entre câncer e inflamação¹⁴. O patologista alemão Rudolf Virchow no ano de 1863, notou a existência do infiltrado linfocitário (leucócitos) nos tumores¹⁴. Em 1891, o cirurgião William Coley, realizou um experimento com injeções antitumorais derivados de *Serratia marscescens* e *Streptococcus* inativados ou vivos as quais foram introduzidas em pacientes com neoplasia maligna, a fim de promover um processo inflamatório e estimular a fagocitose, tanto das bactérias, como das células tumorais¹⁵. Entretanto tal prática foi desconsiderada pela

comunidade, devido ao alto risco na administração desses microrganismos em indivíduos debilitados¹⁵. Em 1978, Alberto Mantovani, da Universidade de Milão e do Humanistas Clinical Institute, analisou a tendência das células imunes inatas reunirem-se ao redor de determinados tecidos malignos. Já em 1986, Harold F. Dvorak, de Harvard Medical School, relatou que os tumores consistem em lesões as quais não se cicatrizam¹⁴.

Após descobertas que levaram a compreensão do sistema imune, concluiu-se que as células malignas possuem a capacidade de modular componentes do sistema imunológico, dividindo-se em duas categorias: antígeno tumorais específicos (expressos exclusivamente por células cancerígenas e são detectados pelos linfócitos T CD8+) ou antígenos tumorais associados (expressos pelas células malignas e normais, conseqüentemente ocorre-se auto tolerância)^{16, 17}.

3.2 OS MECANISMOS DA IMUNIDADE ANTITUMORAL

Para obter-se uma resposta antitumoral, o sistema imunológico deve passar por três etapas básicas (Figura 2) as quais podem ser desencadeadas naturalmente ou terapêuticamente¹⁵. Primeiramente é necessário que as células dendríticas (CDs) apresentem os antígenos tumorais através do complexo principal de histocompatibilidade (MHC de Classe I e MHC de Classe II)¹⁵.

Na segunda etapa, as CDs levam os antígenos para os linfonodos, onde serão desenvolvidos linfócitos T específicos para esta resposta imune; essas CDs também podem ativar as células natural killer e interagir através com outra população de linfócitos (células B) para a produção de anticorpos. Por fim, as células T específicas precisam adentrar no leito tumoral e se conectar nas células neoplásicas, por meio da aderência entre seus Receptores de Células T (TCR) com os respectivos antígenos cancerígenos.^{15, 18}

Entretanto, existem fatores que podem interferir no processo de ativação da imunidade antitumoral, como por exemplo, a imunossupressão e o microambiente tumoral, e devem ser avaliados com o intuito de contorná-los para conferir maior eficácia^{15, 16, 17, 18}. Os tumores podem levar ao desenvolvimento

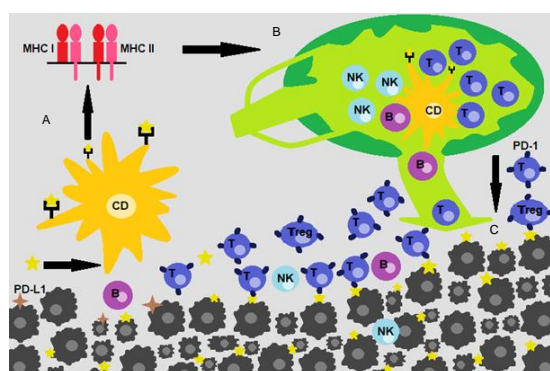


errôneo da resposta imunológica, pois existe a possibilidade de adaptarem-se e formarem um microambiente próprio, denominado microambiente tumoral imunossupressor (TME)^{18, 19}. Sendo composto por células cancerígenas e células imunológicas efetoras com propriedades anticancerígenas (linfócitos TCD8+ e linfócitos TCD4+ tipo I)¹⁹. Pode ser observado nas neoplasias um aumento na produção de células T reguladoras (Tregs) as quais impossibilitam e suprimem a ação de células T efetoras^{15, 19}.

Além disso, podem estar presentes no microambiente imunossupressor: as células dendríticas tolerantes, as células supressoras de origem mieloide (com liberação de óxido nítrico e arginase) e os macrófagos associados a tumores (levando a manifestação do ligante de morte programada 1 (PD-L1) e assim acometendo a proliferação de células T)^{15, 19}.

Figura 2 – Etapas do mecanismo da imunidade antitumoral: Demonstração do processo de reconhecimento imunológico no Câncer: (A) células dendríticas devem apresentar antígenos através do MHC; (B) em seguida, as células dendríticas devem levar os antígenos tumorais aos linfonodos onde irá ativar os linfócitos T efetores, podendo ativar também as células natural killer; (C) por fim, as células efetoras devem entrar no leito tumoral e promover a destruição e apoptose das células malignas.

FONTE: o autor.



3.3 PRINCIPAIS TIPOS DE IMUNOTERAPIA

A imunoterapia anticâncer consiste na inibição ou no aumento da supressão de células malignas, assim como na sua prevenção²⁰. Atualmente já é considerada como o quarto pilar no tratamento tumoral, sendo considerada como um tratamento adjuvante ou neoadjuvante

²¹. A Tabela 1 expõe as principais imunoterapias disponíveis para pesquisa e área clínica. Podem ser divididas em imunoterapia ativa e em imunoterapia passiva, dependendo dos imunomoduladores utilizados^{17, 22}.

A imunoterapia ativa consiste em elevar a eficácia do sistema imunológico, ativando endogenamente a identificação de antígenos tumorais específicos, com o intuito de extinguir células carcinogênicas^{17, 22}. Já a imunoterapia passiva baseia-se na administração de anticorpos ou células T adotivas, cultivadas in vitro e infundidas a fim de induzir a morte de células neoplásicas^{17, 22}.

Tabela 1- Principais tipos de imunoterapia e sua aplicação:

	Subtipos	Moduladores
Imunoterapia Ativa	Imunoterapia Inespecífica ^{17, 23}	<i>Micobactéria Calmette-Guérin</i> (BCG) ¹⁷ , oncolíticos ²⁴
	Vacinas ^{17, 20, 22}	Papiloma vírus humano tipo 16 e 18 ^{22, 5} , Célula dendríticas ^{24, 25 **} , Antígenos tumorais ²⁵ , Peptídeos ^{25 ***} .
Imunoterapia Passiva	Inibidores de checkpoints ^{21, 22, 26}	PD-1, PD-L1, CTLA-4 ^{15, 21, 26} , HLA-I ²⁷ .
	Anticorpos monoclonais ^{22, 28, 29}	Rituximab, Trastuzumab, Cetuximab ^{16, 28} , Ipilimumab ^{15, 29} , Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab ²⁹ , Gemtuzumab ozogamicina ²⁸ , Lirilumab, Monalizumab ^{27 ****} .
	Células adotivas ^{16, 17, 22, 28}	Linfócito de Infiltrado Tumoral (TILs) ¹⁷ , Células <i>natural killer</i> ⁵ , Receptores de células T quiméricas (CARs) ²⁴ , Interferon, Interleucina-2 ²⁸ .

* Vacina profilática já existe e aprovada²².

** Vacina terapêutica já aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA^{24, 25}.



*** Outras vacinas terapêuticas que ainda estão em fases de testes, já foram realizadas ensaios de fase I e fase II, e em melanomas metastáticos ensaios de fase III²⁵.

**** Anticorpos monoclonais em ensaios de fase I e II os quais são associados a terapia com células NK, a fim de conferir maior eficácia aos portadores de mieloma múltiplo²⁷.

3.3.1 IMUNOTERAPIA INESPECÍFICA

A imunoterapia inespecífica realiza a estimulação do sistema imunológico, por meio da inoculação de microrganismos (imunogenicidade) cultivados *in vitro*, contendo citocinas e posteriormente inseridas em células citotóxicas²³. A Micobactéria Calmette-Guérin é uma categoria atenuada do bacilo da tuberculose, com capacidade de atuar localmente contra determinados tumores, como por exemplo, no câncer de bexiga superficial²³. Ainda não se sabe ao certo como funciona o seu mecanismo de ação, mas ao que tudo indica é devido ao recrutamento de células NK e CDs, além da ativação dos linfócitos e macrófagos²³.

Já os vírus oncolíticos podem sofrer modificações, com o intuito de desencadear sua replicação na célula cancerígena levando à ruptura celular, ou ainda podem ser utilizados como vetores para o desenvolvimento de vacinas. Em ambas as situações ocorre a expansão da apresentação de antígenos e da ação imunológica presente no microambiente tumoral²⁴.

3.3.2 VACINAS

As vacinas podem ser classificadas em duas categorias denominadas: profiláticas (previnem o desenvolvimento de determinadas patologias a partir do patógeno causador, estimulando anticorpos), ou terapêuticas (aumentam a estimulação do sistema imunológico e induzem uma ação imunomediada contra neoplasias)²²⁻²⁶. A imunoterapia voltada às vacinas terapêuticas tornaram-se de grande interesse para os cientistas que vem realizando testes a alguns anos, incluindo ensaios de fase I, fase II e fase III²⁵. Tais pesquisas envolvem vacinas de células dendríticas, vacinas peptídicas e vacinas genéticas; sendo de suma importância a identificação de antígenos tumorais específicos, a fim de conferir maior efetividade e melhores resultados²⁵.

As vacinas de células dendríticas possuem grande potencial, pela alta capacidade de identificação dos neoantígenos, além de diferenciação e maturação.²⁷⁻³⁰ A ação antitumoral das CDs infundidas em vacinas

possui eficácia limitada, visto que a sua atividade imunogênica é suprimida e superada pelo microambiente tumoral o qual suprime a maturação das CDs e ocasiona sua apoptose intrinsecamente, de modo que é necessário a adoção de mecanismos que bloqueiem tal supressão^{25,30}.

As vacinas peptídicas consistem na utilização de peptídeos presentes em antígenos associados ao tumor (TAAs), sendo de fácil manejo para aplicar na imunoterapia antitumoral, entretanto nos casos de TAAs de baixa resposta imunológica é necessário alterar os peptídeos, a fim de conferir maior eficácia na imunogenicidade²⁵. Para sua elaboração podem ser utilizados um único peptídeo ou múltiplos peptídeos, sendo o último mais eficaz, pois vacinas multipeptídicas objetivam diversos epítomos do antígeno associado ao tumor, proporcionando uma resposta contínua de linfócitos T^{24,25}.

Já nas vacinas genéticas são aplicados plasmídeos ou DNAs virais os quais são inseridos em células dendríticas ou somáticas e são capazes de conferir imunidade por meio da codificação de antígenos tumorais que estimulam linfócitos T CD8+²⁵.

3.3.3 INIBIDORES DE CHECKPOINTS

Os inibidores de checkpoints são responsáveis pelo controle da resposta imunológica, incluindo a tolerância de linfócitos T³¹. O imunologista James P. Allison, do Anderson Cancer Center, localizado nos Estados Unidos na Universidade do Texas, realizou estudos no início da década de 1990 com o CTLA-4, um receptor existente nos linfócitos T responsável por conferir a identificação de células não pertencentes ao organismo^{12,13}. Posteriormente em 1992, o médico imunologista Tasuku Honjo, da Universidade de Kyoto, descobriu uma proteína presente na superfície dos linfócitos T, denominada PD-1 (morte programada 1) a qual atua como “freio” da resposta imunológica e também atua na resposta antitumoral^{12,13,31}. O PD-1 possui dois ligante de morte programado, conhecidos como PD-L1 (expresso pelos macrófagos, linfócitos T, linfócitos B, células dendríticas, epiteliais, endoteliais e estrompais) e PD-L2 (expresso pelos macrófagos, células dendríticas, linfócitos T helper 2 e células pulmonares epiteliais)^{31,32}. Além disso, Muntasell et al. (2017), relata que a inibição do



antígeno leucocitário humana de classe I (HLA-I) promove maior efetividade da terapia com células NK ²⁷.

3.3.4 ANTICORPOS MONOCLONAIS (mAb)

Os anticorpos monoclonais são biofármacos obtidos *in vivo* e *in vitro* que podem ser utilizados na terapêutica de diversas patologias e mostram-se promissores no combate ao câncer ³³. Em 1975, foi relatado uma técnica eficaz de gerar em larga escala anticorpos específicos para determinados antígenos, denominada técnicas de hibridoma, desenvolvida George Köhler e César Milstein, do Laboratório de Biologia Molecular do Conselho de Pesquisa Médica ^{28, 33}. Anos mais tarde em 1997, foi aprovado o primeiro anticorpo monoclonal terapêutico de combate ao câncer em portadores de linfoma não-Hodgkin ²⁸. Atualmente os principais anticorpos monoclonais utilizados como terapêutica antitumoral são: Rituximab (liga-se ao antígeno CD20); Trastuzumab (liga-se ao receptor HER2); Gemtuzumab ozogamicina (liga-se ao antígeno CD33); Nivolumab (anticorpo IgG4 anti-PD-1); Pembrolizumab (anticorpo IgG4 anti-PD-1); Ipilimumab (anticorpo IgG1 anti-CTLA-4); Atezolizumab (anticorpo IgG1 anti-PD-L1); Cetuximab (liga-se ao receptor do fator de crescimento epidérmico) ^{16, 28, 29}.

3.3.5 CÉLULAS T ADOTIVAS

A imunoterapia passiva mediada por células T adotivas baseia-se na inserção autóloga de linfócitos T contendo antígenos tumorais específicos, a fim de conferir uma resposta imune contra neoplasias malignas ²⁴.

3.4 PRINCIPAIS TIPOS DE LEUCEMIA

A leucemia é uma neoplasia hematopoiética a qual pode afetar as células progenitoras das linhagens mieloides ou linfoides, podendo se expressar nas formas agudas ou crônicas ³⁴. A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) acomete principalmente os adultos (em torno de 80%), é caracterizada pelo seu surgimento repentino e presença de blastos no sangue periférico, é também subdividida em 12 subgrupos variando de acordo com a prevalência ³⁴. Os subtipos da LMA são fundamentados de acordo com a

citoquímica e morfologia celular, influenciam na carência de células maduras e possivelmente acarretam em uma anemia, neutropenia e plaquetopenia ³⁵.

Já a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é derivada de uma alteração genética em que ocorre uma translocação entre o cromossomo 9 e o cromossomo 22, formando uma estrutura conhecida como cromossomo Filadélfia ^{36, 37}. Este cromossomo expressa o gene *bcr/abl* o qual gera uma elevação da proteína tirosina quinase, responsável pela proliferação celular ^{36, 37}. Portanto, o indivíduo passa a expressar a leucemia com o decorrer do tempo, é mais comum em indivíduos adultos, configura-se por um quadro anêmico e com hepatoesplenomegalia que é o aumento do fígado e baço ³⁶.

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) caracteriza-se pela proliferação de linfoblastos neoplásicos, tem maior incidência em crianças geralmente na faixa etária entre 2 a 5 anos de idade, apesar de se verificar também em idosos e a sintomatologia é parecida com a LMA ³⁸. Dados levantados por Chen et al. (2015) revelam que dentre os genes percursores do desenvolvimento da LLA e da LMA, há correspondência de 28 destes genes ³⁹.

A Leucemia Linfóide Crônica (LLC) é a de menor prevalência dentre as leucemias, distingue-se pela propagação elevada de linfócitos B maduros os quais se aglomeram nos tecidos (medula óssea, fígado, baço, circulação sanguínea e linfonodos), os linfócitos B também apresentam uma redução da imunoglobulina IgM ou IgE ⁴⁰. Com relação aos índices de incidência, a LLC acomete principalmente idosos com faixa etária entre 60 a 80 anos ⁴⁰.

3.4 APLICAÇÕES DA IMUNOTERAPIA NA LEUCEMIA

3.4.1 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

As células de linhagem mieloide expressam diversos antígenos de superfície, dentre eles, os que mais se destacam como prováveis alvos imunoterápicos para LMA são: CD33, CD47, CD64 e CD123 ⁴¹. Visto que não há um antígeno específico para a LMA, o mais promissor é o CD33 pois está presente em cerca de 80% a 90% dos fenótipos malignos de LMA ^{41, 42, 43}. Entretanto, o CD33 também pode ser



expresso por células normais e células troncos que darão origem aos mieloblastos, portanto imunoterapias baseadas nesse antígeno podem desencadear quadros de depressão mieloblástica e citotoxicidade^{41,42}.

Os anticorpos monoclonais podem ser usados no tratamento da LMA, como por exemplo o Gemtuzumab ozogamicina o qual consiste em um anticorpo anti-CD33 contendo caliqueamicina (antibiótico produzido a partir da *Microspora echinospora*)^{41, 43}. Foram realizados testes em 11 indivíduos portadores de LMA os quais receberam duas doses (9 mg/m² no 1º e 14º dia) de Gemtuzumab ozogamicina; os efeitos colaterais observados pelos pesquisadores foram calafrios, dor na região lombar, plaquetopenia, neutropenia, mielossupressão e uma pessoa faleceu devido ao surgimento da doença hepática veno-oclusiva fatal após administração, 4/11 apresentaram remissão completa, 2/11 apresentaram remissão parcial e os outros 4/11 tiveram uma média de aumento de 150 dias na sobrevivência⁴³. Entretanto, durante testes de fase III o Gemtuzumab ozogamicina não demonstrou eficácia clínica capaz de justificar sua alta taxa de toxicidade e foi retirado do mercado em 2010⁴¹.

Uma outra forma imunoterapêutica é embasada na modificação das células T próprias do paciente as quais passarão a ter um receptor de antígeno quimérico (CAR)²⁴. Além disso, um pesquisa envolvendo knockout (KO) demonstrou que a remoção do CD33 das células humanas mieloides é tolerável pois todas as suas funções permanecem inalteradas e seus efeitos são a longo prazo. Desta forma possibilita o controle da mielotoxicidade e desenvolvimento do CD33 como um antígeno específico para imunoterapias mais específicas⁴².

Também foram observados que pacientes com LMA possuem depressão de células NK e redução das suas atividades, visto que estas células apresentam potencial antileucêmico diversos estudos vêm sendo realizados com células NK adotivas^{5, 44}. Os principais receptores responsáveis pela ativação de células NK em processos neoplásicos são: NKG2D; receptores de citotoxicidade natural (NCR) incluindo NKp30, NKp44, NKp46 e o receptor de co-ativação da molécula de adesão DNAM-1^{5, 27}. O receptor NKG2D realiza a ativação da citotoxicidade contra células leucêmicas²⁷. Para

aprimorar o potencial das células NK alogênicas deve-se seguir três etapas básicas: ativar a citotoxicidade das células NK (in vivo e ex vivo), expandir as células NK (in vivo e ex vivo) e o direcionamento da citotoxicidade (a mais específica para determinadas células tumorais)⁴⁵. De acordo com Miller et al. (2005), foi evidenciado a segurança da imunoterapias com células NK em um grande estudo realizado: 30% dos portadores de LMA apresentaram remissão⁴⁶. Além disso as imunoterapias com células NK podem ser associadas a outros tipos de imunoterapias ativas ou passivas²⁰.

Acredita-se que vacinas derivadas de CDs oriundas de linhagens leucêmicas de LMA e LMC apresentam características citogenéticas dos seus respectivos fenótipos malignos, podendo apresentar uma disfunção a qual poderia ocasionar sua ineficácia e ativação imunossupressora^{47, 48}. Apesar das células dendríticas derivadas de blastos da LMA apresentarem certo potencial, pois contém antígenos associados a leucemia (LAA), testes em pacientes com LMA decorrente de uma mutação no gene FLT3-ITD não apresentaram respostas devido a falha na diferenciação dos blastos leucêmicos em CD^{46, 48}. Portanto, uma outra abordagem mais eficiente vem sendo utilizada em ensaios para a criação de vacinas anticâncer com células dendríticas derivadas de monócitos do sangue (mo-CD) os quais são extraídos quando o paciente está em remissão ou de doadores compatíveis⁴⁸. Para que ocorra a diferenciação dos monócitos em CD pode ser utilizada uma combinação de citocinas: interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e prostaglandina E2 (PGE2)⁴⁸. Após a diferenciação de mo-CD, deve-se inserir um antígeno, por meio de epítopos celulares de LMA, peptídeos sintéticos ou preparação de células leucêmicas lisadas⁴⁸. Além disso, estudos relacionados a produção de vacinas gênicas (Tabela 2) ou peptídicas específicas utilizando antígenos associados a leucemia apresentaram resultados satisfatórios, com redução de blastos leucêmicos e remissão completa em alguns pacientes⁴⁹.

Tabela 2 – Lista de antígenos associados a leucemia usados para produção de vacinas gênicas para LMA:

- **Proteinase 3 (PR1)**⁴⁹



Antígenos associados a leucemia (LAA)

- HLA A24 de WT1⁴⁹
- HLA-A2 de (WT1₁₂₆)⁴⁹
- Receptor de motilidade mediado por hialurônico/ Receptor para motilidade mediada por ácido hialurônico (RHAMM/ CD168)⁴⁹

conduzidos para as moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA) e serem encaminhados à superfície celular leucêmica (LMC)⁵⁴. Embasado neste princípio, pôde-se realizar testes de fase I e fase II com vacina peptídica direcionada a LMC e comprovar a sua segurança e eficácia, visto que os pacientes selecionados para o estudo apresentaram produção da resposta imunológica de células T e efeitos colaterais inferiores ao grau II⁵⁴.

3.4.2 Leucemia Mieloide Crônica (LMC)

O sistema Fas-FasL consiste em um receptor Fas (CD95 ou APO-1 expresso por quase todas as células) e seu respectivo ligante FasL (integrante do fator de necrose tumoral presente em linfócitos T, células citotóxicas, hepatócitos e células oculares)⁵⁰. Foi observado que células leucêmicas contém sFasL (solúvel), conferindo-lhes ação apoptótica de células efectoras em pacientes com LMC, os quais apresentam o antígeno Fas diminuído na fase crônica acarretando resistência nas terapias⁵⁰. De acordo com pesquisas publicadas na década de 90, o interferon- α (INF- α) apresentava a capacidade de aumentar a sobrevivência de portadores de LMC⁵¹. Em ensaios in vitro o INF- α demonstrou ser capaz de expandir o antígeno FasL, levando o sistema imunológico a desenvolver resposta antileucêmica contra essas células resistentes⁵⁰.

Testes realizados em pacientes portadores de LMC, os quais foram tratados com INF- α durante 9 meses. 57% tiveram remissão hematopoiética⁵². O INF- α possui capacidade de atuar na inibição da proliferação de células CD34+ dos portadores de LMC, ativando e estimulando a ação de célula efectoras na liberação de citocinas (INF- γ e IL-2)^{50,52}. Além disso, o INF- α promove a apoptose dessas células CD34+ devido à elevação de células circulantes que manifestam o antígeno FasL⁵⁰. Estudos realizados em 512 pacientes com LMC tratados com INF- α , 138/512 apresentaram uma taxa de regressão completa, 78% apresentaram uma média de sobrevivência de 10 anos, entretanto observou-se que nos estágios mais avançados a terapia com INF- α não é muito eficaz⁵³.

A LMC apresenta como gene específico o bcr/abl o qual é um oncogene e leva à produção exacerbada da proteína quimérica (tirosina quinase)⁵⁴. Os peptídeos provenientes da proteína bcr/abl (b3a2) podem ser processados no citoplasma de células dendríticas,

3.4.3 LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

Os linfoblastos leucêmicos expressam antígenos de superfície de acordo sua respectiva diferenciação, ou seja, leucemia linfóide aguda de células B (LLA-B) possuem antígenos de superfície CD19, DC22 e CD79a; já os antígenos encontrados em leucemia linfóide aguda de células T (LLA-T) expressam o CD3 e CD7⁵⁵. Na imunoterapia de células T adotivas aplicadas na leucemia linfóide aguda os melhores resultados obtidos foram os realizados com células leucêmicas oriundas da linhagem de linfócitos B e antígeno alvo o CD19^{24,56,57}.

A imunoterapia baseada em receptores CARs utiliza linfócitos T autólogos os quais são modificados e reprogramados com receptores sintéticos⁵⁶. Os CARs são receptores recombinados geneticamente derivados dos peptídeos extraídos de determinadas regiões de ligação entre o antígeno específico e o anticorpo monoclonal os quais passam por co-estímulos e ativação dos receptores de células T⁵⁷. Após sua aderência no epítipo celular específico promove a ativação de linfócitos T efetores, tal processo não necessita da apresentação de antígenos pelo MHC pois os receptores de antígenos quiméricos exercem interação com os antígenos alvo por meio de domínios variáveis provenientes do anticorpo⁵⁷. Portanto, terapias com receptores de antígenos quiméricos voltadas ao tratamento de células B malignas conectam-se ao domínio Fv anti-CD19 das células T autólogas, em seguida o sinal de ativação é fornecido pelo domínio CD3-zeta e o sinal co-estimulador é fornecido pelo domínio CD137 (4-1BB)⁵⁸.

Segundo estudos realizados entre abril de 2012 a fevereiro de 2014, 30 pacientes refratários com LLA receberam infusões de células T autólogas com receptores de antígeno quimérico específico para o CD19, durante a



primeira avaliação 27/30 apresentaram regressão completa; após 6 meses 7/27 tiveram recaída, 1/27 desenvolveu um dos subtipos de LMA e 19/27 permaneceram em remissão completa⁵⁸. Em outro estudo que ocorreu quase no mesmo período foram realizados ensaios de fase I a fim de verificar qual a dose mais adequada de células T CAR19, observou-se que todos os casos relatados de citotoxicidade foram reversíveis, confirmou-se o potencial antileucêmico e viabilidade das células T CAR19⁵⁹. Para evitar a síndrome de liberação de citocinas podem ser administrados durante a terapia com células T CAR19 os anticorpos monoclonais Tocilizumab (bloqueia o receptor da IL-6) ou o Siltiximab (bloqueia a IL-6)⁶⁰.

O Blinatumomab é um anticorpo monoclonal liberado para o tratamento de pacientes refratários com LLA o qual é constituído por uma cadeia simples biespecífica composta por um Fv anti-CD3 e um Fv anti-CD19⁶¹. Em testes de fase II com 20 portadores de LLA que apresentavam doença residual mínima (DRM), a taxa global de resposta foi de 80% e 4/20 atingiram a remissão completa, assim comprovando a eficácia nos pacientes com doença residual mínima⁶².

O CD22 é expresso por aproximadamente 90% dos blastos leucêmicos na LLA, portanto imunoterapias voltadas a este antígeno são promissoras, como por exemplo o Inotuzumab ozogamicina o qual consiste em um anticorpo monoclonal IgG4 anti-CD22 conjugado com a caliqueamicina derivada da Micromonospora echinospora⁶³. O Inotuzumab ozogamicina é capaz de lisar os linfócitos B malignos e apresenta baixa toxicidade para células que não possuem o CD22⁶³. Ensaios de fase III, realizados durante agosto de 2012 a outubro de 2014, com um total de 326 pacientes adultos portadores de LLA que foram divididos em dois grupos: o controle (receberam 369 ciclos de Inotuzumab ozogamicina) e a terapia padrão (receberam 152 ciclos de Inotuzumab ozogamicina e 152 ciclos de quimioterapia); em ambos os grupos se observou regressão completa com recuperação hematopoiética completa ou incompleta e aumento na sobrevida. Além disso, o grupo controle apresentou uma porcentagem maior de regressão completa e em relação aos efeitos adversos, o mais grave foi a doença hepática veno-oclusiva⁶⁴.

De acordo com pesquisas realizadas em pacientes com LLA os quais receberam terapias

com células NK, notou-se certa resistência na estimulação de citocinas contra linfoblastos neoplásicos⁵. Porém, estudos mais recentes com pacientes pediátricos e juvenis refratários, a imunoterapia com as células NK frescas contendo baixos níveis de IL-2 obtiveram resultados satisfatórios, pois dos 18 participantes com LLA que participaram da pesquisa, 14 completaram o tratamento com dois ciclos de quimioterapia seguidos de infusão de células NK de doadores haploidênticos⁶⁵.

3.4.4 LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA (LLC)

As alterações cromossômicas (deleções ou adições) desenvolvidas durante a leucemia linfóide crônica a torna mais agressiva e resistente ao tratamento⁶⁶. A fim de conferir melhores resultados e aumentar a sobrevida, a maioria dos países desenvolvidos adotaram como terapêutico padrão a associação de quimioterápicos e anticorpos monoclonais (mAb)⁶⁶. Para o desenvolvimento de tais mAb é necessário a identificação de antígenos específicos⁶⁶. Os linfócitos B malignos expressam diversos antígenos de superfície e os principais são: CD5, CD19, CD20, CD23 e CD200^{66,67}.

O Rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20 que foi aprovado para imunoterapêutica da leucemia linfóide crônica e linfomas em pacientes que expressem CD20 nos linfócitos B malignos⁶⁸. Durante ensaios de fase III do Rituximab associado a quimioterápicos realizados em 184 pacientes com LLC os quais foram divididos em dois grupos iguais, no primeiro grupo foi administrado Fludarabina, Ciclofosfamida e Rituximab (FCR); já o segundo grupo recebeu doses de Pentostatina, Ciclofosfamida e Rituximab (PCR); os resultados obtidos foram: 12/92 do grupo FCR atingiram remissão completa e no grupo PCR 7/92 atingiram remissão completa⁶⁹. Neste estudo citado, verificou-se a segurança da combinação de imunoterápicos e quimioterápicos apesar da taxa de toxicidade, além de uma considerável eficácia⁶⁹. Foram desenvolvidos outros anticorpos monoclonais anti-CD20, como exemplo: obinutuzumab, ocrelizumab, ofatumumab e veltuzumab⁶⁸. Mas o Rituximab ainda continua em uso pois sua



eficiência já foi confirmada e está a alguns anos no mercado, além disso, novos estudos estão em andamento com o intuito de melhorar a sua via de administração ⁶⁸.

Já o Samalizumab é um mAb anti-CD200 o qual atua no bloqueio do CD200 evitando sua ligação ao seu receptor CD200R ⁷⁰. Este é considerado um inibidor de checkpoint pois de acordo com pesquisas *in vitro* o bloqueio do CD200-CD200R promove resposta imune pelo Th1 ^{71, 72}.

Entretanto, a leucemia linfóide crônica é muito difícil de ser realmente curada devido as complicações que podem surgir (alterações genéticas), além disso mesmo quando os portadores de LLC atingem a remissão completa comumente sofrem recaídas ^{65, 73}. Com o intuito de aprimorar a imunoterapia voltada a esses pacientes, os pesquisadores buscam desenvolver uma vacina terapêutica específica à LLC, produzidas a partir de monócitos autólogos diferenciados em células dendríticas, posteriormente estas CDs são transfectadas com RNA total isolado dos linfócitos B malignos ou com mRNA que codifica determinado códon (TAA) da célula leucêmica ^{66, 73}. Em testes *in vitro* as células dendríticas transfectadas com RNA derivado da LLC foram capazes de ativar células efetoras e citocinas, não afetando as células normais ⁷³. Apesar dessas vacinas terapêuticas que estão em estudos apresentarem grande potencial, infelizmente os ensaios clínicos não atingiram os resultados esperados, pois foram realizados com pacientes refratários e em estágios muito avançados da neoplasia ⁶⁶.

4 CONCLUSÃO

Portanto, diante de todos os dados levantados para a produção desta revisão bibliográfica conclui-se que cada leucemia possui um antígeno específico e uma abordagem imunoterápica pode ser direcionada a este antígeno. Sendo capaz de aumentar a sobrevida e promover a remissão completa ou parcial da doença.

Além disso, observou-se que os ensaios clínicos são realizados com pacientes refratários ou em estágios avançados, foi comprovado apenas na imunoterapia direcionada à LMC a eficiência e aumento extremamente significativo na sobrevida (média de 10 anos)

quando a terapia com Interferon- α é iniciada na primeira fase cancerígena.

Por fim, este estudo traz uma outra visão com relação a imunoterapia no tratamento da leucemia, sendo importante e de interesse a comunidade, pois ainda não há uma revisão na literatura que contemple os quatro tipos de leucemias relacionando a imunoterapia aplicada.

5. REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Folha informativa - Câncer. Genebra; 2018. [citado 12 abr 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
2. Borges AKM, Schilithz AOC, Lima FCS, Ferreira JD, Moraes LA, Santos MO, Rebelo MS e Costa RMO. Estimativa | 2018: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>
3. Malzyner A e Caponero R. Câncer e prevenção. São Paulo: MG Editores, 2013.
4. Vivier E, Nunès JA e Vély F. Natural Killer Cell Signaling Pathways. *Science*. 2004; 306(5701):1517-1519. Vivier, E. (2004). Caminhos de sinalização de células assassinas naturais. *Science*, 306 (5701), 1517-1519. doi: 10.1126 / science.1103478
5. Oliveira AA e Diamond HR. Atividade Antileucêmica das Células Natural Killer (NK). *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2008; 54(3):297-305.
6. Consolaro RB, Demathé A, Biosoli ÉR e



- Miyahara GI. O tabaco é um dos principais fatores etiológicos do câncer bucal: conceitos atuais. *Revista Odontológica de Araçatuba*. 2010; 3(2):63-67.
7. Silva MM e Silva VH. Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer. *Arquivos Médicos do ABC*. 2005; 30(1):11-18.
8. Carvalho VA, Franco MHP, Kovács MJ, Liberato R, Macieira RC, Veit MT, Gomes MJB e Holtz L. *Temas em Psico-oncologia*. São Paulo: Summus, 2008.
9. Fernandes IC e Mello AA. Entendendo e combatendo o câncer. *Revista Tema*. 2008; 7(10/11):2-11.
10. Lopes AC, Giglio A, Palombini BC, Teixeira PJZ, Filho DR, Dantas F, Kalil J, Castro FFM, Bodanese LC, Ganança MM, José NK e Carricondo PC. *Diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Manole, 2006.
11. Abbas AK, Lichtman AH e Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
12. Alves G. Nobel de medicina ou fisiologia vai para a imunoterapia contra o câncer. *Folha de S. Paulo*. 2018; 1 out. [citado 4 out 2018]. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/ciencia/2018/10/dupla-de-imunoterapeutas-recebe-nobel-de-medicina.shtml>
13. Nobel de Medicina: prêmio vai para pesquisa que revoluciona tratamento do câncer. *BBC News Brasil*. 2018; 01 out. [citado 4 out 2018]. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-45713390>
14. Stix, G. A malignant flame. *Scientific American*. 2008; 18(3):48-55.
15. Mellman I, Coukos G e Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2014; 480(7378):480-489. doi:10.1038/nature10673
16. Finn OJ. *Cancer Immunology*. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 358(25):2704-2715. doi:10.1056/NEJMra072739
17. Jesus MC. *Imunologia do câncer*. Brasília: UniCEUB, 2002.
18. Chen DS e Mellman I. *Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle*. *Immunity Review*. 2013; 29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012>
19. Wang H, Franco F e Ho P-C. Metabolic Regulation of Tregs in Cancer: Opportunities for Immunotherapy. *Trends in Cancer*. 2017; 3(8):583-592. doi:10.1016/j.trecan.2017.06.005
20. Bortoncello BP, Almeida FB e Peres A. Células Natural Killer e seu potencial na imunoterapia contra o câncer. *Ciência em Movimento – Biociência e Saúde*. 2013; 15(30):17-25. DOI: [10.15602/1983-9480/cmbs.v15n30p17-25](https://doi.org/10.15602/1983-9480/cmbs.v15n30p17-25)
21. Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, Demaria S, Eggermont AMM, Redmond WL, Seliger B e Marincola FM. Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *European Journal of Cancer*. 2017; 81:116–129. doi:10.1016/j.ejca.2017.01.035
22. Ophir E, Bobisse S, Coukos G, Harari A e



- Kandalaft LE. Personalized approaches to active immunotherapy in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2016; 1865(1), 72–82. doi:10.1016/j.bbcan.2015.07.004
23. McAninch JW e Lue TF. *Urologia Geral de Smith e Tanagho*. Porto Alegre: AMGH Editara, 2014.
24. Miao D e Van Allen EM. Genomic determinants of cancer immunotherapy. *Current Opinion in Immunology*. 2016; 41:32-38. doi:10.1016/j.coi.2016.05.010
25. Song Q, Zhang C e Wu X. Therapeutic câncer vacines: From initial findings to prospects. *Immunology Letters*. 2018; 196:11-21. doi: 10.1016 / j.imlet.2018.01.011
26. Wucherpfennig KW e Cartwright AN. Genetic screens to study the immune system in cancer. *Current Opinion in Immunology*. 2016; 41:55-61. doi:10.1016/j.coi.2016.05.007
27. Muntasell A, Ochoa MC, Cordeiro L, Berraondo P, Cerio AL-D, Cabo M, López-Botet M e Melero I. Targeting NK-cell checkpoints for cancer immunotherapy. *Current Opinion in Immunology*. 2017; 45:73-81. doi:10.1016/j.coi.2017.01.003
28. Shahani L, Singh S e Khardori NM. Immunotherapy in Clinical Medicine: Historical Perspective and Current Status. *Medical Clinics of North America*. 2012; 96(3):421-431. doi:10.1016/j.mcna.2012.04.001
29. Poma MJ, Garcia OL, Sanchez VJ e D'errico G. What do we know about cancer immunotherapy? Long-term survival and immune-related adverse events. *Allergologia et Immunopathologia*. 2018. doi:10.1016/j.aller.2018.04.005
30. Oliveira TG, Borges O e Cruz MT. Imunoterapia anti-tumoral com células dendríticas. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 2013; 2(2):105-119.
31. LaFleur, MW, Muroyama, Y., Drake, CG, & Sharpe, AH (2018). Inibidores da Via PD-1 na Terapia Tumoral. *The Journal of Immunology*, 200 (2), 375-383. doi: 10.4049 / jimmunol.1701044
32. Alves VSS e Guedes V. Anti-PD-1 e Anti-PD-L1: novas perspectivas para o tratamento de diversos tipos de câncer. *Sociedade de Patologia do Tocantins*. 2016; 3(1):24-43.
33. Cordeiro MLS, Silva NLF, Vaz MRF e Nóbrega FFF. Anticorpos monoclonais: implicação terapêutica no câncer. *Revista Saúde e Ciência*. 2014; 3(3):252-262.
34. Melo MAW e Silveira CM. *Leucemia e linfomas: atlas do sangue periférico*. Rio de Janeiro: Rubio, 2013.
35. Martins SLR e Falcão P. A importância da imunofenotipagem na Leucemia Mielóide Aguda. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2000; 46(1):57-62.
36. Bain B J. *Células sanguíneas: um guia prático*. Porto Alegre: Artmed, 2016.
37. Tefferi A, Dewald GW, Litzow ML, Cortes J, Mauro MJ, Talpaz M e Kantarjian HM. Chronic Myeloid Leukemia: Current Application of Cytogenetics and Molecular Testing for Diagnosis and Treatment. *Genetics*



in Clinical Practice. 2005; 80(3):390-402.

38. Longo DL. Hematologia e Oncologia de Harrison. Porto Alegre: AMGH, 2015.

39. Chen J, Huang JC, Zhu Y, Dong L, Cao W, Sun L, Sun H, Wan D, Liu Y, Zhang Z, Wang C. Identification of similarities and differences between myeloid and lymphoid acute leukemias using a gene-gene interaction network. Pathology - Research And Practice. 2015; 211(10):789-796.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2015.07.007>

40. Hoffbrand AV e Moss PAH. Fundamentos em hematologia de Hoffbrand. Porto Alegre: Artmed, 2018.

41. Acheampong DO, Adokoh CK, Asante D-B, Asiamah EA, Barnie PA, Bonsu DOM e Kyei F. Immunotherapy for acute myeloid leukemia (AML): a potent alternative therapy. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018; 97:225-232. doi:10.1016/j.biopha.2017.10.10

42. Kim MY, Yu KR, Kenderian SS, Ruella M, Chen S, Shim T-H, Aijanahi AA, Schreeder D, Klichinsky M, Shestova O, Kozlowski MS, Cummins KD, Shan X, Shestov M, Bagg A, Morrissette JJD, Sekhri P, Lazzarotto CR, Calvo KR, Kuhns DB, Donahue RE, Behbehani GK, Tsai SQ, Dunbar CE e Gill S. Genetic Inactivation of CD33 in Hematopoietic Stem Cell to Enable CAR T Cell Immunotherapy for Acute Myeloid Leukemia. Cell. 2018; 173(6):1439-1453.e19.

doi:10.1016/j.cell.2018.05.013

43. Massumoto CM, Pinheiro RF, Júnior EDP, Baiocchi OC e Alvez A. Gemtuzumab

Ozogamicina: uma opção no tratamento de Leucemia Mieloide Aguda CD33+. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2004; 26(4):235-238.

44. Boyiadzis M, Agha M, Redner RL, Sehgal A, Im A, Hou J-Z, Farah R, Dorritie KA, Raptis A, Lim SH, Wang H, Lapteva N, Mei Z, Butterfield LH, Rooney CM e Whiteside TL. Phase 1 clinical trial of adoptive immunotherapy using “off-the-shelf” activated natural killer cells in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia. Cytotherapy. 2017; 19(10):1225-1232. doi:10.1016/j.jcyt.2017.07.008

45. Oyer JL, Igarashi RY, Kulikowski AR, Colosimo DA, Solh MM, Zakari A, Khaled YA, Altomare DA e Copik AJ. Generation of Highly Cytotoxic Natural Killer Cells for Treatment of Acute Myelogenous Leukemia Using a Feeder-Free, Particle-Based Approach. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2015, 21(4):632-639. doi:10.1016/j.bbmt.2014.12.037

46. Westers TM, Ossenkoppele GJ e Loosdrecht AAV. Dendritic cell-based immunotherapy in acute and chronic myeloid leukaemia. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2007; 61(6):306-314. doi:10.1016/j.biopha.2007.01.005

47. Anguille S, Willemsen Y, Lion E, Smits EL e Berneman ZN. Dendritic cell vaccination in acute myeloid leukemia. Cytotherapy. 2012; 14(6):647-656.

doi:10.3109/14653249.2012.693744

48. Barrett AJ e Le Blanc K. Immunotherapy prospects for acute myeloid leukaemia. Clinical



- & Experimental Immunology. 2010; 261(2):223-232. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04197.x
49. Bergantini APF, Castro FA, Souza AM e Fett-Conte AC. Leucemia mieloide crônica e sistema Fas-FasL. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2005; 27(2):120-125.
50. Senechal K e Sawyers CL. Signal transduction-based strategies for the treatment of chronic myelogenous leukemia. Molecular Medicine Today. 1996; 2(12):503-509. doi:10.1016/s1357-4310(97)81454-2
51. Castro FA, Palma PV, Morais FR, Simões BP, Carvalho PV, Ismael SJ, Lima CP e Voltarelli JC. Immunological effects of interferon-alpha on chronic myelogenous leukemia. Leuk Lymphoma. 2003; 44(12):2061-2067.
52. Tefferi A, Dewald GW, Litzow ML, Cortes J, Mauro MJ, Talpaz M e Kantarjian HM. Chronic Myeloid Leukemia: Current Application of Cytogenetics and Molecular Testing for Diagnosis and Treatment. Genetics in Clinical Practice. 2005; 80(3):390-402.
53. Cathcart K, Pinilla-Ibarz J, Korontsvit T, Schwartz J, Zakhaleva V, Papadopoulos EB e Scheinberg DA. A multivalent bcr-abl fusion peptide vaccination trial in patients with chronic myeloid leukemia. Blood. 2003; 103(3):1037-1042. doi:10.1182/blood-2003-03-0954
54. Silveira NA, Arraes, SMAA. A imunofenotipagem no diagnóstico diferencial das leucemias agudas: uma revisão. Arq Mudi. 2008; 12(1):5-14
55. Sadelain, M. Chimeric antigen receptors: driving immunology towards synthetic biology. Current Opinion in Immunology. 2016; 41:68-76. doi: 10.1016 / j.coi.2016.06.004
56. Rossig C. CAR T cell immunotherapy in hematology and beyond. Clinical Immunology. 2018; 186:54-58. doi: 10.1016 / j.clim.2017.09.016
57. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, Chew A, Gonzalez VE, Zheng Z, Lacey SF, Mahnke YD, Melenhorst JJ, Rheingold SR, Shen A, Teachey DT, Levine BL, June CH, Porter DL e Grupp SA. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. New England Journal of Medicine. 2014; 371(16):1507-1517. doi:10.1056/nejmoa1407222
58. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman AS, Fry TJ, Orentas R, Sabatino H, Shah NN, Steinberg SM, Stronck D, Tschernia N, Yuan C, Zhang H, Zhang L, Rosenberg AS, Wayne AS e Machall CL. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. The Lancet. 2015; 385(9967):517-528. doi:10.1016/s0140-6736(14)61403-3
59. Chen F, Teachey DT, Pequignot E, Frey N, Porter D, Maude SL, Grupp AS, June CH, Melenhorst JJ e Lacey SF. (2016). Measuring IL-6 and sIL-6R in serum from patients treated with tocilizumab and/or siltuximab following



- CAR T cell therapy. *Journal of Immunological Methods*, 434, 1–8. doi:10.1016/j.jim.2016.03.005
60. Rogala B, Freyer CW, Ontiveros EP, Griffiths EA, Wang ES e Wetzler M. Blinatumomab: enlisting serial killer T-cells in the war against hematologic malignancies. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015; 15(6):895-908. doi:10.1517/14712598.2015.1041912
61. Topp MS, Gokbuget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler M-E, Klinger M, Neumann AS Horst HA, Raff T, Viardot A, Stelljes M, Schaich M, Kohne-Volland R, Bruggemann M, Ottmann OG, Burmeister T, Baeuerle PA, Nagorsen D, Schmidt M, Einsele H, Riethmuller G, Kneba M, Hoelzer D, Kufer P e Bargou RC. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood*. 2012; 120(26):5185-5187. doi:10.1182/blood-2012-07-441030
62. Uy N, Nadeau M, Stahl M e Zeidan AM. Inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute B cell lymphoblastic leukemia. *Journal of Blood Medicine*. 2018; 9:67-74. doi:10.2147/jbm.s136575
63. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, O'Brien S, Wang K, Wang T, Paccagnella ML, Sleight B, Vandendries E e Advani AS. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375(8):740-753. doi:10.1056/nejmoa1509277
64. Vela M, Corral D, Carrasco P, Fernández L, Valentín J, González B, Escudero A, Balas A, Paz R, Torres J, Leivas A, Martínez-López J e Pérez-Martínez A. Haploidentical IL-15/41BBL activated and expanded natural killer cell infusion therapy after salvage chemotherapy in children with relapsed and refractory leukemia. *Cancer Letters*. 2018; 422:107-117. doi:10.1016/j.canlet.2018.02.033
65. Hallek M, Shanafelt TD e Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *The Lancet*. 2018; 391(10129):1524-1537. doi:10.1016/s0140-6736(18)30422-7
66. Zhu F, Khatri I, Spaner D e Gorczynski RM. An autologous tumor vaccine for CLL. *Leukemia Research*. 2018; 68:40-47. doi:10.1016/j.leukres.2018.03.002
67. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, Wenger M e Maloney DG. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Advances in Therapy*. 2017; 34(10):2232-2273. doi:10.1007/s12325-017-0612-x
68. Reynolds C, Bella ND, Lyons RM, Hyman W, Richards DA, Robbins GJ, Vellek M, Boehm KA, Zhan F e Asmar L. A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Investigational New Drugs*. 2011; 30(3):1232-1240. doi:10.1007/s10637-011-9737-y
69. Mahadevan D, Lanasa MC, Whelden M, Faas SJ, Ulery TL, Kukreja A, Li Lan,



Bedrosian CL e Heffner LT. First-In-Human Phase I Dose Escalation Study of a Humanized Anti-CD200 Antibody (Samalizumab) In Patients with Advanced Stage B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) or Multiple Myeloma (MM). *Blood*. 2010; 116(21):2465.

70. Brunetti L, Abate G, Gorrese M, Raia M, Pascariello C, Scalia G, Rotoli B e Vecchio LD. CD200: a New Target for Immunotherapy in Hematologic Malignancies. *Blood*. 2008; 112(11):1598.

71. Rygiel TP, Karnam G, Goverse G, Marel APJ van der, Greuter MJ, Schaarenburg RA van, Visser WF, Brenkman AB, Molenaar R, Hoek RM, Mebius RE e Meyaard L. CD200-CD200R signaling suppresses anti-tumor responses independently of CD200 expression on the tumor. *Oncogene*. 2011; 31(24):2979-2988. doi:10.1038/onc.2011.477

72. Müller MR, Tsakou G, Grünebach F, Schmidt SM e Brossart P. Induction of chronic lymphocytic leukemia (CLL)-specific CD4- and CD8-mediated T-cell responses using RNA-transfected dendritic cells. *Blood*. 2004; 103(5):1763-1769. doi:10.1182/blood-2003-06-2097