

IMUNOTERAPIA DO CÂNCER: ESTUDO DE DIFERENTES ABORDAGENS, CHECKPOINT INHIBITORS, TERAPIA CAR-T E VACINAS TERAPÊUTICAS.

CANCER IMMUNOTHERAPY: STUDY OF DIFFERENT APPROACHES, CHECKPOINT INHIBITORS, CAR-T THERAPY, AND THERAPEUTIC VACCINES.

LEITE, Ana Beatriz da Silva¹; GATTI, Luciano Lobo¹; SILVA, Douglas Fernandes¹.

¹Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

RESUMO

A imunoterapia consiste na interação entre as células tumorais e o sistema imunológico mediado por substâncias que alteram a resposta biológica. O progresso clínico no campo da imunoterapia do câncer tem sido lento por muitos anos, mas nos últimos 5 anos, sucessos revolucionários trouxeram a imunoterapia para o primeiro plano na terapia do câncer. OBJETIVO: Este estudo se propôs a oferecer uma análise detalhada dos enfoques terapêuticos abordados na imunoterapia do câncer. METODOLOGIA: Foram consultadas bases de dados científicas e selecionados os estudos mais recentes, que abordassem essa temática. RESULTADOS: Os resultados da revisão revelaram que as abordagens terapêuticas têm se tornado cada vez mais precisas e eficazes, incluindo desde terapia gênica até edição genômica e terapias baseadas em células, com isso novas tecnologias de tratamento de doenças genéticas têm trazido esperança para milhões de pacientes e familiares afetados por essas condições. CONCLUSÃO: Os estudos revisados enfatizaram a importância da pesquisa para melhorar a implantação e atuação da imunoterapia. Embora tenham sido observadas práticas adequadas e um bom entendimento em muitos casos, também foi identificado um lado negativo.

Palavras chaves: Imunoterapia; *Checkpoint inhibitors*; CAR T; Vacinas Terapêuticas; Câncer; Sistema Imunológico.

ABSTRACT

Immunotherapy consists of the interaction between tumor cells and the immune system mediated by substances that alter the biological response. Clinical progress in the field of cancer immunotherapy has been slow for many years, but in the last 5 years, breakthrough successes have brought immunotherapy to the forefront in cancer therapy. OBJECTIVE: This study aimed to offer a detailed analysis of the therapeutic approaches addressed in cancer immunotherapy. METHODOLOGY: Scientific databases were consulted and the most recent studies that addressed this topic were selected. RESULTS: The results of the review revealed that therapeutic approaches have become increasingly precise and effective, including everything from gene therapy to genome editing and cell-based therapies, so new technologies for treating genetic diseases have brought hope to millions of patients and family members affected by these conditions. CONCLUSION: The studies reviewed emphasized the importance of research to improve the implementation and performance of immunotherapy. Although good practices and good understanding were observed in many cases, a downside was also identified.

Keywords: Immunotherapy; *Checkpoint Inhibitors*; CAR T; Therapeutic Vaccines; Cancer; Immune System.

INTRODUÇÃO

Durante décadas, os tratamentos de câncer primário incorporaram agentes quimioterápicos e radiação ionizante para eliminar a maior parte da massa tumoral (BORGHAEI *et al.* 2009). Embora muitas dessas terapias tenham oferecido benefícios substanciais e algumas curas, segundo (BORGHAEI *et al.* 2009), a incidência de recidiva tumoral é um problema significativo que resulta do desenvolvimento de mecanismos de

resistência a drogas em uma porção das células tumorais. Portanto, segundo os mesmos autores, abordagens terapêuticas adicionais para eliminar essas células tumorais resistentes devem ser estabelecidas (BORGHAEI *et al.* 2009).

Nessa abordagem, uma estratégia alternativa atraente é a terapia projetada para aproveitar o sistema imunológico para induzir uma resposta antitumoral potente. Já em 1991, segundo a literatura (COLEY, W, 1991), ocorria a primeira imunoterapia bem-sucedida para tratar o câncer, Coley desenvolveu uma preparação que consiste em culturas mortas de *Streptococcus* e *Bacillus prodigiosus*, que ficou conhecido como toxinas de Coley e foi amplamente utilizado no tratamento de pacientes com sarcomas, ocasionalmente com sucesso (COLEY, W, 1991).

O progresso clínico no campo da imunoterapia do câncer tem sido lento por muitos anos, mas nos últimos 5 anos, sucessos revolucionários trouxeram a imunoterapia para o primeiro plano na terapia do câncer. Os estudos de (ZUQUI *et al.* 2023) mostrou resultados impressionantes da imunoterapia é sua eficácia em tipos de câncer anteriormente considerados difíceis de tratar. A terapia com inibidores de checkpoint imunológico, como os inibidores de PD-1/PD-L1, tem mostrado sucesso notável em melanoma avançado, câncer de pulmão não pequenas células e outros tipos de câncer. Segundo os mesmos autores, a imunoterapia tem demonstrado um perfil de efeitos colaterais diferente da quimioterapia tradicional. Em muitos casos, os efeitos colaterais são menos graves e mais gerenciáveis, o que melhora a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento.

Em adição, novas pesquisas são conduzidas ao redor do mundo combinando a imunoterapia a outras estratégias terapêuticas (FREIDE, D, 2019). Os resultados, apresentados na programação do congresso da Asco, revelaram acentuadas taxas de resposta completa desse esquema, principalmente quando utilizada a combinação de dois imunoterápicos: nivolumabe e ipilimumabe. “*A imunoterapia também demonstrou um benefício duradouro, uma vez que, após o uso de inibidores de checkpoints imunológicos, nenhum dos pacientes apresentou recorrência da doença durante o seguimento do estudo*”, diz Hauschild (FREID, D, 2019).

A literatura apresenta resultados otimistas na terapêutica, com cerca de 90% em malignidades hematológicas como leucemias linfoblástica aguda de células B (B-ALL), crianças com ALL e linfomas agressivos não-Hodgkin (ABBOTT *et al.* 2019). Em (CHODON *et al.* 2015) usaram linfócitos infiltrados em tumores do hospedeiro natural, células hospedeiras que foram geneticamente modificadas com receptores de células T

antitumorais ou receptores de antígenos quiméricos, inibidores de ponto de controle imunológico como anti-CTLA-4, anticorpos monoclonais anti-PD-1 ou PD-L1 e imunoterapia baseada em vírus oncolítico.

Este estudo se propôs a oferecer uma análise detalhada dos enfoques terapêuticos abordados na imunoterapia do câncer. Assim, sua finalidade primordial foi a de reunir e sintetizar as pesquisas mais atuais e significativas disponíveis na literatura, abordando as mais recentes tecnologias genéticas, seus diversos protocolos de aplicação e seus potenciais usos. O intuito principal foi proporcionar uma base sólida de informações que possa servir de alicerce para futuras investigações no campo da manipulação genética e saúde, contribuindo para avanços futuros nesse campo de estudo.

METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido mediante uma revisão da literatura, na qual os estudos foram cuidadosamente selecionados após uma extensa pesquisa realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, mantida pela *National Library of Medicine*; Scielo, *ScienceDirect*; MDPI que é pioneiro na publicação acadêmica de acesso aberto e Google Acadêmico.

A pesquisa nos bancos de dados foi realizada entre agosto e setembro de 2023 e com o tema central: “*Imunoterapia do câncer*”. Os termos-chave utilizados para a busca incluíram: “*Checkpoint inhibitors* na imunoterapia”, “Tratamento do câncer com Car T”, “Vacinas terapêuticas para o câncer”, “teste laboratoriais da imunoterapia”, “Tratamento do câncer”, “sistema imunológico”, essas palavras-chave foram combinadas com subtermos relevantes, como aplicação clínica, diagnóstico, câncer, a fim de obter uma compreensão abrangente das novas tecnologias genéticas aplicadas para a obtenção de melhores resultados no tratamento do câncer.

DESENVOLVIMENTO

As novas tecnologias de tratamento de doenças genéticas têm trazido esperança para milhões de pacientes e familiares afetados por essas condições. As abordagens terapêuticas têm se tornado cada vez mais precisas e eficazes, incluindo desde terapia gênica até edição genômica e terapias baseadas em células. Dentre os estudos analisados, foram selecionados 15 artigos para mostrar a relação entre essas novas

tecnologias de tratamento e a atuação do biomédico, profissional que exerce papel fundamental na detecção, diagnóstico e tratamento de doenças genéticas (Tabela 1).

Tabela 1 - Conclusões de todos os trabalhos analisados

ARTIGOS	INTERVENÇÃO	CONCLUSÃO
HARGADON <i>et al.</i> 2018	Nesta revisão os autores, destacaram o panorama atual dos inibidores de checkpoint imunológico para câncer aprovados pela FDA, com ênfase em: 1) as maneiras pelas quais os regimes ICB já revolucionaram a imunoterapia contra o câncer e 2) os fatores que devem ser considerados no futuro. avançar, a fim de maximizar o potencial dos inibidores do ponto de controle imunológico como agentes terapêuticos anticâncer.	Os autores comprovam que apesar dos desafios ainda enfrentados no campo da terapia com ICB, e histórico os resultados em vários ensaios clínicos que avaliaram a eficácia dos regimes ICB revigoraram o campo da imunoterapia contra o câncer.
SHIRAVAND <i>et al.</i> 2022	Os autores desse presente estudo tiveram como objetivo estudar os recentes avanços na imunoterapia baseada em ICI e biomarcadores relacionados na previsão de respostas à imunoterapia.	Neste estudo os autores concluíram que a terapia combinada com outros ICIs, quimioterapia, agentes direcionados, radioterapia e terapias baseadas em células T poderia melhorar os resultados da ICI, particularmente em pacientes que não tiveram uma resposta favorável às terapias baseadas em ICI. Embora os ICIs tenham mostrado resultados promissores em adultos, há dados limitados sobre sua segurança em crianças. Foi demonstrado que eventos adversos dependentes da dose do bloqueio de CTLA-4, variando de leve a moderado, ocorreram em mais de 70% dos pacientes.
BAGCHI <i>et al.</i> 2021	Com base neste artigo os autores revisaram a história e a utilidade clínica dos ICIs, os mecanismos de resistência à terapia e as	Em resumo, os autores descreveram ainda dados que sugerem a importância das respostas imunes tumorais e sistêmicas provocadas pelos ICIs e como a investigação de mudanças nessas respostas

	alterações locais e sistêmicas das células imunológicas associadas ao resultado.	imunes ou em populações específicas de células imunes pode ser aproveitada para tentar entender melhor o que caracteriza uma resposta eficaz. No final, estes esforços dirigidos à compreensão tanto da resistência aos ICI como da resposta sistêmica que define a terapia eficaz convergem todos para dois objetivos: alargar o número de pacientes que podem beneficiar das imunoterapias existentes e ajudar a orientar e informar terapias futuras.
BELTRÁN <i>et al.</i> 2021	Nesta revisão os autores, examinaram resultados relevantes de ensaios clínicos com ICIs em pacientes com mUC isoladamente ou como parte de combinações de medicamentos; ênfase também é colocada na configuração adjuvante e neoadjuvante.	O pembrolizumabe, um anticorpo anti-PD-1, demonstrou melhor OS em relação à quimioterapia em um estudo randomizado de fase 3 para tratamento de segunda linha de mUC. O nivolumabe, um anticorpo PD-1, também demonstrou um benefício na OS quando comparado aos controles. Atezolizumabe, Durvalumabe, e os anticorpos Avelumab direcionados ao PD-L1 também receberam aprovação como tratamentos de segunda linha para mUC com resposta duradoura por mais de 1 ano em pacientes selecionados.
AKINLEYE <i>et al.</i> 2019	Esta revisão resume muitos ensaios de fase II/III em andamento de atezolizumabe, durvalumabe, avelumabe e novos inibidores de PD-L1 em desenvolvimento clínico. Os autores se concentraram nos principais ensaios que abriram caminho para indicações aprovadas pela FDA para atezolizumabe, durvalumabe e avelumabe.	Apesar da aprovação antecipada/acelerada da FDA, muitos ensaios confirmatórios de fase III não conseguiram atingir os objetivos primários, incluindo PFS ou OS. O campo da imunoterapêutica é relativamente novo e ainda não atingiu o seu apogeu. Além disso, são necessárias investigações sérias sobre biomarcadores preditivos, mecanismo de resistência, limiar de expressão de PD-L1, ensaios de biomarcadores mais sensíveis, toxicidade relacionada ao sistema imunológico e duração do tratamento.
TAVEIRA, D.2022	O objetivo da pesquisa é contribuir na aquisição de informações sobre funcionalidade,	Após essa pesquisa é possível constatar que imunoterapias podem se tornar

	aplicabilidade e formas de efetuação da CAR-T Cell.	mais viáveis no futuro. Para pacientes com carcinomas ligados ao sangue, como linfomas, mielomas e leucemias, ela já apresenta efeitos satisfatórios de remissão completa, mesmo sendo usada como último recurso
CORDOBAS <i>et al.</i> 2021	Os autores conduziram um estudo de fase 1 em pacientes pediátricos e adultos jovens com LLA-B recidivante ou refratária (n = 15) para testar AUTO3, células T transduzidas autólogas que expressam CARs anti-CD19 e anti-CD22 (ensaio AMELIA, EUDRA CT 2016- 004680-39).	Os desfechos do estudo foram atendidos. AUTO3 mostrou um perfil de segurança favorável, sem toxicidade limitante da dose ou casos de síndrome grave de liberação de citocinas ou neurotoxicidade relacionada ao AUTO3.
CARVALHO, Á <i>et al.</i> 2023	Avaliar a eficácia, segurança e aplicabilidade da terapia com células CAR-T na imunoterapia da leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B).	A imunoterapia com células CAR-T demonstrou potente atividade antileucêmica, com um perfil de toxicidade bem definido e favorável a segurança da terapia, levando à aprovação de um produto de células CAR-T para tratamento da LLA-B recidiva/refratária.
DAI H, WU <i>et al.</i> 2020	Neste estudo os autores realizaram um ensaio de fase 1 de terapia com células T CAR biespecíficas em pacientes com precursor B-ALL recidivante/refratário em uma dose que variou de $1,7 \times 10^6$ a 3×10^6 células T CAR por quilograma de peso corporal.	Demonstraram que células T CAR CD19/CD22 biespecíficas podem desencadear atividade citolítica robusta contra células alvo. A CR negativa para MRD foi alcançada em 6 dos 6 pacientes inscritos. Células T CAR CD19/CD22 autólogas proliferaram in vivo e foram detectadas no sangue, medula óssea e líquido cefalorraquidiano.
KEVIN, J <i>et al.</i> 2019	Os autores realizaram um ensaio clínico multicêntrico para determinar a toxicidade, viabilidade e resposta para esta terapia.	As células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) demonstraram benefício clínico em pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivante/refratária (R/R) (LLA-B). Nossos dados também sugerem que a intensidade da dose da quimioterapia condicionante e a carga mínima da doença pré-tratamento têm um impacto positivo na resposta sem um efeito negativo na toxicidade.

FRANCELINO, A <i>et al.</i> 2022	Trata-se de uma revisão sistemática. Para Compreender a influência da imunoterapia com uso da vacina contra o HPV na prevenção do câncer do colo de útero.	As vacinas para HPV são eficazes e seguras e têm potencial de promover diminuição significativa da incidência do câncer do colo do útero. Além da proteção contra o câncer de colo, a vacina vai possibilitar menos procedimentos diagnósticos e terapêuticos relacionados às lesões pelo HPV.
RAMPAZZO, M.2021	O referido trabalho consiste de uma revisão bibliográfica sobre o progresso das vacinas terapêuticas contra proteínas E6 e E7 dos papilomavírus humanos (HPVs) de alto risco e alvos no câncer cervical.	A análise dos recentes ensaios pré-clínicos e clínicos sugere, porém, que as vacinas terapêuticas atuais contra o câncer ainda não apresentam um impacto 20 significativo nos resultados do câncer quando utilizadas como um agente único. Os estudos demonstram que os oncogenes virais E6/E7 desempenham um papel central tanto para o início da carcinogênese induzida por HPV, quanto para o crescimento maligno de células cancerosas HPV-positivas
MELO, A.2021	O presente estudo objetivou desenvolver estratégias terapêuticas contra lesões associadas à infecção pelo HPV-16 através da eliciação de resposta imune contra epítomos imunogênicos da proteína E7 do HPV-16, em modelo pré-clínico.	Quanto tomados em conjunto, nossos resultados demonstram que a nossa vacina multiepítopo E7 associada ao imunomodulador li-PADRE pode fornecer alguma proteção contra células do desafio tumoral em modelo pré-clínico, visto que foram observados um discreto aumento de citocinas Th1, menor densidade tumoral e menor pleomorfismo em tumores de animais imunizados com variações deste tratamento.
BINHARA, M <i>et al.</i> 2022	O atual artigo tem como finalidade realizar uma revisão bibliográfica sobre a técnica de vacinação com DCs para o tratamento de câncer de próstata.	Apesar de resultados clínicos promissores a respeito da vacinação com células dendríticas, a eficácia dessa estratégia de tratamento ainda é limitada. Por conta disso, o uso dessa técnica em conjunto com as terapias comumente utilizadas, como a radioterapia, quimioterapia e a terapia hormonal, é de extrema relevância

VICENTE, P.2022	Realizar um levantamento da produção de vacinas terapêuticas para o combate de infecções por HPV atualmente em desenvolvimento, demonstrando as possibilidades nesse campo e as perspectivas de avanço	O presente estudo nos mostra que as vacinas profiláticas hoje em dia têm sua segurança e eficácia amplamente comprovada. Porém apresentam um alcance limitado e não são capazes de gerar uma resposta imune quando a doença já está instalada, restringindo o número de pessoas beneficiadas por esses fármacos. As vacinas terapêuticas podem ser uma alternativa viável para preencher essa lacuna nos tratamentos disponíveis atualmente.
-----------------	--	--

A imunoterapia consiste na interação entre as células tumorais e o sistema imunológico mediado por substâncias que alteram a resposta biológica (APARECIDA, E *et al.* 2021). Segundo os mesmos autores, o sistema imunológico apresenta capacidade específica em produzir antígeno levando a destruição da célula tumoral específica e não afetando assim as células normais. Segundo (KIMIZ, 2018) a imunoterapia é uma das mais importantes terapias para o câncer, pois consegue atacá-lo especificamente, promovendo uma terapia individualizada, os métodos usados podem variar entre vacinas contra o câncer, terapia celular adotiva, citocinas e anticorpos monoclonais.

Nos últimos anos, os inúmeros ensaios realizados permitiram detalhar a biologia dos checkpoints imunitários e avaliar a sua segurança e eficácia. Dentro das novas abordagens em imunoterapia, têm demonstrado resultados promissores em múltiplas neoplasias, aumentando a esperança média de vida global e livre de progressão tumoral obtida com a terapêutica convencional (POÇAS, 2021). Segundo o mesmo autor os checkpoints imunitários descobertos pelos vencedores do Prémio Nobel de Medicina de 2018, James Allison e Tasuku Honjo, são moléculas da superfície celular que controlam a ativação e inibição das respostas imunes, necessárias para garantir a auto tolerância. O equilíbrio entre estes sinais é necessário, a fim de promover uma resposta antitumoral sem despoletar efeitos autoimunes. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais capazes de bloquear os checkpoints imunitários, nomeadamente as suas vias mais conhecidas – CTLA-4 e PD-1/PD-L1 veio revolucionar o tratamento anticancerígeno, pois dirigem a ação do sistema imunitário para combater o tumor, seja pela interrupção

da sinalização negativa e subsequente ativação celular ou pela reversão do estado anérgico linfocitário.

A terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) tem sido revolucionária, pois produziu respostas clínicas notavelmente eficazes e duradouras. CARs são receptores sintéticos projetados que funcionam para redirecionar linfócitos, mais comumente células T, para reconhecer e eliminar células que expressam um antígeno alvo específico (STERNER, 2021). Para obtenção da terapia, inicialmente, é coletado sangue do paciente que é tratado em laboratório a fim de separar as células T. Em seguida, essas células são modificadas geneticamente, com o auxílio de um vírus chamado *Lentivirus*, que é modificado seu RNA e são usados como vetores que liberam os genes do CAR para os linfócitos T, para assim produzir receptores de superfície específicos para antígenos das células cancerosas (ROCHA, M *et al.* 2018).

A imunoterapia ativa específica utiliza substâncias, como vacinas profiláticas e terapêuticas, as quais irão induzir a resposta imune específica à determinados antígenos tumorais, visando à regressão tumoral por meio de uma resposta imune específica e duradoura (PENATTI, 2019). As vacinas terapêuticas têm o intuito de combater, principalmente, os tumores metastáticos, ou seja, aqueles já desenvolvidos, uma vez que objetiva compensar o déficit do sistema imunológico sobre o câncer. As principais vacinas terapêuticas utilizadas para o câncer são compostas por células dendríticas pulsadas com antígenos tumorais, processo realizado através da incubação de antígenos tumorais ou genes modificados nas células dendríticas purificadas, as quais são induzidas a desenvolver respostas do tipo B e T (ABBAS *et al.* 2012).

Embora ainda desempenhem um papel de grande importância no tratamento do câncer, a quimioterapia e a radioterapia convencional apresentam o grave inconveniente de serem formas terapêuticas com baixo índice de especificidade. Desta forma, promovem uma destruição celular extensa comprometendo além das células tumorais as células normais, resultando em uma elevada incidência de complicações e efeitos colaterais que afetam de forma negativa o paciente (CORDEIRO *et al.* 2014). Segundo os mesmos autores o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas tem se intensificado, objetivando a condução de um tratamento mais específico as células doentes, preservando as normais.

Entre os medicamentos com este perfil estão os anticorpos monoclonais, que constituem uma forma de imunoterapia. A mesma, tem se constituído como um importante arma no tratamento do câncer, especialmente de pacientes terminais e com

metástases tendo em vista que a capacidade do anticorpo carregando um agente terapêutico se ligar especificamente ao antígeno de uma determinada célula ou tecido tumoral tem sido uma grande ferramenta da indústria farmacêutica para aumentar a ação do fármaco e minimizar seus efeitos colaterais.

Anticorpos monoclonais foram feitos pela primeira vez com a técnica de hibridização celular somática, por George J.F. Köhler e Cesar Milstein em 1975, sendo híbridos de células formadoras de antígeno e linhagens celulares de replicação contínua (SOUZA, 2021). Os tratamentos realizados a partir de anticorpos monoclonais associados a outros tipos de tratamento ou utilizados isoladamente, podem reduzir a imunotolerância, promover a ressecção tumoral e bloquear mecanismos imunossupressores (MOURTHÉ *et al.* 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunoterapia do câncer aparentou ser uma modalidade para o tratamento do câncer bem estabelecida, mostrando resultados satisfatórios em diversos tipos de tumores. Os estudos revisados enfatizaram a importância da pesquisa para melhorar a implantação e atuação da imunoterapia. Embora tenham sido observadas práticas adequadas e um bom entendimento em muitos casos, também foi identificado um lado negativo como por exemplo altos custos, grande demanda e elaboração. A tendência é que surjam novas terapias envolvendo conceitos imunoterápicos e ampliando as indicações de tratamentos já disponíveis para outras neoplasias.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à UNIFIO.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. **Imunologia celular e molecular 7a edição**. [s.l.] Elsevier Brasil, 2012.

ABBOTT, M.; USTOYEV, Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 35, n. 5, p. 150923, 1 out. 2019.

BORGHAEI, H.; SMITH, M. R.; CAMPBELL, K. S. Immunotherapy of cancer. **European journal of pharmacology**, v. 625, n. 1-3, p. 41–54, 25 dez. 2009.

BRITO, M. H. DE. Neurologic adverse events of cancer immunotherapy. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, p. 270–280, 12 ago. 2022.

COLEY, W. B. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 262, p. 3–11, 1 jan. 1991.

CORDEIRO, M. L. DA S. et al. ANTICORPOS MONOCLONAIS: IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS NO CÂNCER. **REVISTA SAÚDE & CIÊNCIA**, v. 3, n. 3, p. 253–265, 30 dez. 2014.

DE, M.; ROCHA, S. **CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA -UNICEUB FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DA EDUCAÇÃO -FACES GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/13081/1/21554786.pdf>>.

EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DO CÂNCER: TERAPIAS ALVO E IMUNOTERAPIA | Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. **periodicorease.pro.br**, 21 ago. 2023.

FREIRE, D. Imunoterapia: a virada do sistema imunológico contra o câncer. **Ciência e Cultura**, v. 71, n. 4, p. 13–15, out. 2019.

JOAQUIM PEDRO JÚNIOR et al. Atualização sobre o uso da imunoterapia no tratamento do Câncer. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 3, p. 12101–12114, 6 jun. 2023.

MOURTHÉ, V. C. G. P.; TUYAMA, M. G.; GUERRA, P. H. L. ANTICORPOS MONOCLONAIS ANTI CTLA4 E ANTI PD1 NO TRATAMENTO DO MELANOMA. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 2, p. 17–17, 24 abr. 2021.

PAULA, E. A. DE; ABREU, J. K. C. DE; LEAL, S. R. M. Imunoterapia no tratamento da leucemia. **repositorio.animaeducacao.com.br**, 9 dez. 2021.

PENATTI, V. S. IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA. **Repositório de Trabalhos de Conclusão de Curso**, 2019.

POÇAS, I. F. **O papel dos inibidores de checkpoint na terapêutica oncológica: situação atual e perspectivas para o futuro**. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10451/52974>>.

SOUZA, B.; ANDRÉ, S. **UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC Imunoterapia para tumores sólidos: uso de anticorpos monoclonais e receptores quiméricos de antígeno tendo como alvo a anidrase carbônica IX**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://ccnh.ufabc.edu.br/arquivos/CENTRAL/4.Ensino/1.Graduacao/TCCs/Bruna_Santos_Souza-versao_final_TCC_BacQui-QS.2021.3.pdf>.

STERNER, R. C.; STERNER, R. M. CAR-T Cell therapy: Current Limitations and Potential Strategies. **Blood Cancer Journal**, v. 11, n. 4, p. 1–11, 6 abr. 2021.