Imunoterapia antitumoral em medicina veterinária

Allana Talita Schoenfelder^a , Lucas Airto Belarmino^a , Keila Zaniboni Siqueira Batista^b

^aDepartamento de Medicina Veterinária, Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, SC, Brasil.

^bDepartamento de Ciências Naturais, Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, SC, Brasil.

RESUMO O tratamento para neoplasias é realizado principalmente por meio de cirurgias, quimioterapias e radioterapias. Entretanto, apesar do progresso geral na terapia contra o câncer, ainda são escassas as opções de tratamentos eficazes e até mesmo curativos para determinados grupos de pacientes oncológicos. A imunoterapia antitumoral se encaixa nesta lacuna, uma vez que consiste na manipulação do sistema imunológico do próprio paciente no intuito de identificar e destruir células neoplásicas. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo revisar a literatura sobre a aplicação da imunoterapia antitumoral em medicina veterinária, seus efeitos colaterais e outros aspectos considerados pertinentes aos diferentes métodos. Além disso, a avaliação do padrão de resposta apresentada, bem como as células e componentes envolvidos foram consideradas. Para tanto, foram utilizados os sites de busca Medline, Scielo e Portal CAPES, utilizando as palavras-chaves tais como “imunoterapia antitumoral”, “anticorpos antineoplásicos” e “vacinas anticâncer”, para a seleção de artigos científicos dos últimos 10 anos. Apesar da imunoterapia agir de forma distinta de qualquer outro tipo de tratamento oncológico, sua indicação tem relação com as características do tumor e a fase do tratamento em que o paciente se encontra. A literatura abrange o estudo de diferentes estratégias de imunoterapia antitumoral com foco na aplicação em humanos; entretanto, a maioria dos testes e respostas avaliadas acontecem em diferentes espécies animais. Assim, fica claro o potencial de uso da imunoterapia antitumoral na medicina veterinária, no intuito de estimular respostas do sistema imune contra as células cancerígenas evitando a amplificação e propagação tumoral.

PALAVRAS-CHAVE anticorpos monoclonais; imunidade adaptativa; restauração imunológica; sistema imunitário; vacinas anticâncer

Aceito 23 de março de 2021 *Publicado online* 14 de abril de 2021

Cite este artigo: Schoenfelder et al. (2021) Imunoterapia antitumoral em medicina veterinária. *Multidisciplinary Reviews* 4: e2021010. DOI: 10.29327/multi.2021010

Anti-tumor immunotherapy in veterinary medicine

ABSTRACT Neoplasm treatment is carried out mainly through surgery, chemotherapy, and radiotherapy. However, despite general progress in cancer therapy, effective treatment options and even healing are still insufficient for certain cancer patients. Anti-tumor immunotherapy fits this gap since it consists of the immune system manipulating to identify and destroy neoplastic cells. In this context, the present study aims to review the literature on anti-tumor immunotherapy in veterinary medicine, side effects, and other aspects considered relevant to the different methods. Besides, the evaluation of the response pattern presented and the cells and components involved were considered. For this purpose, the search sites Medline, Scielo, and Portal CAPES were used, using the following keywords: anti-tumor immunotherapy, antineoplastic antibodies, and anticancer vaccines, for the selection of scientific articles from the last ten years. Although immunotherapy acts differently from any other type of cancer treatment, its indication is related to the tumor's characteristics and the treatment stage in which the patient is. The literature covers the study of different anti-tumor immunotherapy strategies focusing on application in humans; however, most of the tests and responses evaluated occur in other animal species. Thus, the potential for using anti-tumor immunotherapy in veterinary medicine is clear, to stimulate immune system responses against cancer cells, preventing tumor amplification and dissemination.

KEYWORDS: monoclonal antibodies; adaptive immunity; immune system; immune reconstitution; vaccine therapy

Introdução

Os tratamentos destinados às neoplasias mais comumente utilizadas são principalmente as cirurgias para retirada de tecido tumoral, além da terapia quimio e radioterápica. A cirurgia é considerada uma técnica muito eficaz em relação a certos tipos de tumores, porém é um procedimento invasivo, que apresenta possíveis complicações, como infecções (Fossum 2014).

A quimioterapia é uma ferramenta bastante utilizada por obter redução ou até mesmo eliminação das células cancerígenas, porém desencadeia inúmeros efeitos adversos, uma vez que seus compostos químicos atuam também em células saudáveis em proliferação (Matoso et al 2015). Por outro lado, enquanto a radioterapia promove resultados satisfatórios em diversos tipos de tumores, a radiação emitida pode lesar qualquer tecido do organismo. Os efeitos adversos deste recurso terapêutico podem ainda se intensificar com a combinação da cirurgia e da quimioterapia (Spezia 2016).

Apesar do progresso geral na terapia contra o câncer, ainda são escassas as opções de tratamentos eficazes e até mesmo curativos para certos grupos de pacientes oncológicos. A associação dos tratamentos convencionais é muito utilizada na eliminação da massa tumoral, mas é pouco efetiva na eliminação das células tumorais residuais e na prevenção da recorrência da doença. Exatamente nesse contexto, na busca por alternativas, surgiu a imunoterapia antitumoral, que consiste na manipulação do sistema imunológico do paciente, com o intuito de identificar e destruir células neoplásicas (Kalinski 2009).

Para o sucesso dessa terapia, algumas informações quanto a vigilância do câncer pelo sistema imunológico devem ser consideradas. Segundo Bergman (2010), as evidências mais relevantes incluem a remissão espontânea do tumor em pacientes sem tratamento ou com o uso de imunomoduladores; o crescimento de alguns tipos de câncer em pacientes imunossuprimidos; a presença de células T citotóxicas específicas de tumor dentro da neoplasia ou gânglios linfáticos, e o aparecimento de infiltrados celulares monocíticos, linfocíticos e plasmocíticos no tumor.

Os estudos sobre a imunoterapia antitumoral tem avançado rapidamente e se tornado cada vez mais relevantes devido aos seus resultados favoráveis, tanto na medicina humana como na veterinária (João 2012; Regan et al 2015). Algumas imunoterapias já são descritas apresentando aumento na sobrevida do paciente ou no tempo de remissão do tumor, realizando efeito antitumoral específico e sem grandes efeitos colaterais (Sato 2017). Novas vacinas contra tumores utilizando diferentes antígenos alvos também estão sendo pesquisadas (Regan et al 2015).

Tais recursos imunoterapêuticos contra o câncer podem ser classificados em imunoterapia passiva, que contempla métodos preparados ou expandidos *ex vivo*, como diferentes tipos de linfócitos ou anticorpos, e posteriormente administrados no paciente, não havendo ativação do sistema imune do receptor; e imunoterapia ativa, que consiste na ativação do sistema imune do paciente, havendo síntese e proliferação própria de anticorpos ou linfócitos efetores (Caponero 2018).

Do ponto de vista da especificidade, as imunoterapias podem ser subdivididas em inespecífica, caracterizada pela administração de produtos que vão estimular ou potencializar a resposta imune do paciente de maneira geral, como a administração de interleucina (IL) e interferon (IFN); e a antitumoral específica, onde são administradas substâncias capazes de induzir uma resposta imune específica no organismo do paciente contra determinados antígenos, como as vacinas de DNA e de células tumorais (Berger et al 2007).

De acordo com a literatura consultada, os recursos que podem ser aplicados no tratamento antitumoral englobam anticorpos monoclonais, transferência de linfócitos T, terapia mediada por citocinas, modulação de sinais imunes, ativação de células inatas e vacinação terapêutica (Wycislo e Fan 2015). Nesse sentido, o objetivo do presente trabalho foi descrever as diversas pesquisas atuais, efeitos colaterais e outros aspectos considerados pertinentes aos diferentes métodos da imunoterapia antitumoral com aplicação em medicina veterinária, assim como avaliar o padrão de resposta apresentada por eles.

Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais (*monoclonal Antibodies* - mAb) são derivados de um clone de linfócitos B exclusivo e se ligam a um epítipo antigênico específico, ou seja, contra células ou microambiente tumoral (Smaletz e Mutti 2015). A morte direta das células-alvo acontece principalmente através da atividade agonista ou antagonista de receptores; entretanto, pode também ocorrer pelo aumento da fagocitose, citotoxicidade mediada por anticorpos (*antibody-dependent cellular cytotoxicity* - ADCC), ativação do sistema complemento ou de células T (Wycislo e Fan 2015).

Com o objetivo de verificar a eficácia de anticorpos anti-CD19, Yazawa et al (2005) utilizaram camundongos transgênicos que expressavam a molécula de superfície CD19 humana em linfócitos B. Os autores relataram a efetiva depleção de células B maduras *in vivo*, tanto no sangue como nos tecidos, assim como as encontradas na medula óssea, descritas em sua maioria como células B imaturas e células pré-B. Quando testados *in vivo*, os mAb anti-CD19 inibiram drasticamente o crescimento maligno de linfócitos B, comprovando a eficácia desta categoria de imunoterapia.

Singer e colaboradores (2014) desenvolveram um anticorpo canino (can225IgG) anti-receptor de fator de crescimento epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor* – EGFR), baseando-se na alta expressão desse antígeno em tumores diversos. Os resultados demonstraram que o can225IgG inibiu significativamente a proliferação de células tumorais e, por meio de fagocitose, intermediou de maneira relevante a morte de células cancerígenas. O trabalho deixou evidente uma promissora geração de anticorpos IgG caninos altamente específicos e efetivos contra células neoplásicas contendo EGFR, uma nova alternativa para a imunoterapia antitumoral passiva canina.

Anticorpos monoclonais anti-PD-L1, o ligante de PD-1 (proteína de *checkpoint* em linfócitos T) de ratos foram adaptados para uso em cães. O chamado anticorpo quimérico c4G12 possibilitou uma nova opção de tratamento para neoplasias nesta espécie, observado contra melanomas orais caninos e sarcomas indiferenciados. Em ambas as categorias neoplásicas foram observadas 14,3% a 50% de atividade antitumorais, com resposta segura na sua utilização (Maekawa et al 2017).

Uma proteína membro da família de receptores da tirosina-quinase (RTK), o anticorpo KTN0158 anti-KIT foi outra possibilidade investigada em mastocitomas caninos. London et al (2017) verificaram estabilidade em 53,85% e resposta parcial em 38,5% dos animais avaliados, além de verificarem ausência de células neoplásicas nos tumores primários e/ou nódulos metastáticos em parte dos cães.

Mais recentemente, foi descrito o antígeno MAGE-A, de uma subfamília de genes que codificam antígenos do melanoma, com potencial para imunoterapia em humanos. Para verificar a expressão desta molécula em cães, com utilidade imunoterapêutica, um estudo preliminar utilizou o anticorpo monoclonal humano 6C1 em amostras caninas com tumores mamários. Os resultados indicaram expressão desse antígeno em tumores malignos de grau moderado e elevado, sugerindo uma nova alternativa para diagnóstico e prognóstico em medicina veterinária oncológica (Srisawat et al 2020).

Transferência de linfócitos T

As células T podem ser geneticamente modificadas para expressar receptores que reconheçam os antígenos tumorais ou, ainda, as células T autólogas específicas do tumor podem ser isoladas do indivíduo com subsequente expansão clonal por estímulo específico e reinfundidas no paciente para fins terapêuticos (Wycislo e Fan 2015).

O efeito terapêutico da transferência com células T varia em relação a capacidade de direcionamento ao ambiente tumoral, de suas funções efectoras e sua persistência no paciente (O'Connor et al 2012). Nesse sentido, Mata e colaboradores (2014) desenvolveram células T expressando antígenos quiméricos (CARs) *ex vivo*, a fim de desenvolver uma futura terapia para osteossarcomas espontâneos em cães e humanos. Os dados comprovaram sua funcionalidade a partir da expansão, ativação e modificação das células T com CAR específicos para HER2, um receptor expresso em osteossarcomas caninos.

O medicamento Idelalisib (CAL-101) foi utilizado com a finalidade de estimular células T CD8 de roedores e humanos para inativar a enzima fosfatidilinositol 3-quinase delta (PI3Kδ) e, assim, incentivar a atividade antitumoral deste processo. As células T apresentaram maior sobrevida no organismo dos roedores com importante regressão tumoral, o que sugere novos avanços para esta área oncológica (Bowers et al 2017).

Células T autólogas de cães com linfomas não-Hodgkins foram proliferadas e reinjetadas, após quimioterapia combinada incluindo ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (CHOP). Tais células persistiram por 49 dias, foram direcionadas ao ambiente tumoral e aumentaram a sobrevida dos pacientes avaliados, o que sugere seu uso na terapia de diversos tipos de tumores, na medicina humana e veterinária (O'Connor et al 2012).

Panjwani e colaboradores (2016) desenvolveram uma tecnologia de expansão de células T de cães e, por eletroporação de mRNA, expressão de antígenos quiméricos (CARs) específicos, CD20. Os resultados *in vitro* mostraram uma expressão eficiente, porém transitória, além de secreção de interferon-gama (IFN- γ) por essas células T CAR, com consequente lise de células-alvo CD20+. A tecnologia também foi testada em um paciente canino com linfoma espontâneo de células B, demonstrando resultado transitório, seguro e com atividade antitumoral modesta.

Recentemente, utilizando infusão de células T autólogas e ativadas *ex vivo* aplicada em 14 cães com osteosarcoma, Flesner et al (2020) relataram protocolo com mínima toxicidade, com média de 213 dias de intervalo livre da doença e significativa sobrevida (415 dias), comparando-se com demais protocolos comumente utilizados. Os pacientes receberam previamente três doses de vacina autóloga tumoral e estímulo com IL-2 após a injeção das células ativadas, associados aos cuidados medicamentosos padrões.

Vacinação terapêutica

Utilizadas para redirecionar ou melhorar a resposta imune à tumores, as vacinas visam uma expansão de células apresentadoras de antígenos (APCs) autólogas *ex vivo* ou, ainda, a modificação de células tumorais por ativar a expressão ou secreção de citocinas que melhorem a ação das APCs. Em ambas as situações, estas células são inoculadas no paciente para induzir a ativação da imunidade. Por outro lado, as vacinas de antígenos tumorais utilizam uma proteína específica altamente expressa pelo tumor e que induz a imunidade antitumoral específica (Wycislo e Fan 2015).

Em teoria, a vacinação fornece ao paciente a habilidade de construir uma resposta imune contra o tumor, o que prolonga a sobrevida do indivíduo, e retarda o desenvolvimento da neoplasia ou a mantém sob controle de crescimento (João 2012). Nesse sentido, Martins (2018) avaliou cães e gatos com neoplasias sólidas para verificar a resposta clínica e os efeitos secundários da associação da quimioterapia com uma vacina antitumoral baseada na proteína de choque térmico gp96 (APAVAC®). O protocolo apresentou-se viável e sem efeitos colaterais significativos, apesar de necessitar de mais testes para sua comprovada eficácia.

Em outro trabalho, Impellizeri et al (2018) avaliaram cães com linfoma de células B em estágios III a V, tratados com uma vacina de vetor Adenovírus direcionada à telomerase canina (Tel-eVax), associada à quimioterapia CHOP. Os resultados demonstraram segurança, indução de resposta humoral e, quando utilizado com o protocolo CHOP, impacto significativo na sobrevida do animal imunizado.

A eficácia da imunoterapia utilizando a vacina heteróloga de DNA associada à proteína HSP65 de *Mycobacterium leprae*, via intratumoral, em tumores mamários caninos, foi o alvo da investigação de João (2012). O autor observou que a vacina induziu resposta imunológica em cadelas com neoplasias malignas, promovendo estimulação imunológica também em focos tumorais onde a vacina não havia sido aplicada; o que sugere algum efeito sistêmico, apesar de não demonstrar sucesso na regressão completa desses tumores. Nesse sentido, uma vacina contendo um vírus selvagem da cepa Lister (LIVP6.1.1) foi avaliada contra quatro tipos de tumores caninos. Uma resposta antitumoral importante foi apresentada, com a eliminação de células cancerígenas e redução considerável do crescimento tumoral, assim como comprovação da sua segurança (Gentshev et al 2013).

Em pesquisa utilizando cães com linfoma de células B, Gavazza (2013) comparou o uso exclusivo do protocolo quimioterápico COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) com o protocolo associado à vacina de vetor de Adenovírus (Ad/DNA-EGT) direcionada a telomerase da transcriptase reversa (dTERT). Foi verificado que nenhum dos pacientes teve efeitos colaterais e que o grupo de animais tratados com a associação teve maior sobrevida; o que sugere segurança e eficácia do protocolo terapêutico.

Terapia mediada por citocinas

As terapias a base de citocinas podem ser usadas *in vivo* para aumentar a resposta imune do paciente, mas também podem ser empregadas na expansão clonal *in vitro* (Wycislo e Fan 2015). Avaliando a associação de técnica cirúrgica, quimioterapia com carboplatina e imunoterapia com interferon-alfa (IFN- α) em melanoma de cavidade oral em cães jovens, Campos et al (2011) verificaram que não houve sinal de recidiva ou metástase. Nesse sentido, a união dos tratamentos demonstrou aumento da sobrevida dos animais, com qualidade de vida, controle da doença e de metástases, além de poucos efeitos colaterais e baixo custo.

Em estudo recente, Lee e colaboradores (2021) verificaram os efeitos de vesículas extracelulares de macrófagos pré tratados com lipopolissacarídeo (LPS) e IFN- γ em células tumorais de cães com osteosarcoma e melanoma. Uma potente inibição dos mecanismos de escape imunológico do tumor e indução de apoptose tumoral foi observada nos dois tipos de neoplasias, com aumento de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), IL-6 e IL-1, e de teores de nitrato/nitrito. As vesículas extracelulares apresentadas podem ser úteis no tratamento efetivo para as neoplasias ou como imunomoduladores do microambiente tumoral.

Uma avaliação pré-clínica utilizando o TNF- α conjugado ao polietilenoglicol (PEG-TNF) foi realizada para verificar toxicidade, efeitos biológicos e atividade antitumoral em neoplasias espontâneas canina. Foi comprovada a segurança do PEG-TNF, assim como sua atividade biológica e atividade antitumoral, com efeitos no aumento da inflamação tumoral, necrose, febre transitória, leucopenia e aumento no fluxo sanguíneo tumoral. Foi observada resposta tumoral transitória em cães com melanoma, carcinoma mamário e de células escamosas, e ainda resposta parcial em um cão com angiossarcoma (Thamm et al 2010).

Du e colaboradores (2020) desenvolveram uma combinação de proteínas a partir de três citocinas com propriedades antitumorais já reconhecidas. Esta proteína, a IL12IL2GMCSF, foi aplicada em cães com tumores malignos, incluindo mastocitomas, fibrossarcomas e tumores venéreos transmissíveis (TVT), demonstrando resposta completa em 35,7% dos animais, parcial em 50% e estabilidade em 7,15%. Alguns pacientes apresentaram reações como febre e fadiga transitória, porém nenhuma alteração grave foi identificada. Essa excelente resposta imunoterápica antitumoral, descrita no uso da proteína recombinante, sugere eficácia e segurança para o desenvolvimento de fármacos antineoplásicos.

Os efeitos clínicos, imunológicos e antiangiogênicos de três tratamentos com a terapia eletrogênica de IL-12 (EGT) intratumoral foram avaliados em cães com neoplasias espontâneas. Houve aumento significativo de células imunes entre a primeira e terceira semana após o início do tratamento, assim como efeitos imunoestimuladores e antiangiogênicos, apesar de nenhum resultado significativo tenha sido observado clinicamente (Ciccheler et al 2016).

Modulação de sinais imunes

A modulação de sinalização imunológica refere-se ao aumento da ativação imunológica através da manipulação de células tumorais para a expressão de moléculas coestimuladoras, e do bloqueio de células ou receptores imunes inibitórios, como células T regulatórias (Tregs) e linfócitos T citotóxicos associados ao antígeno-4 (CTLA-4), que podem ocasionar imunossupressão (Wycislo e Fan 2015).

Nesse sentido, Tagawa e colaboradores (2016) avaliaram a expressão das moléculas CD28, CTLA-4 e PD-1 em linfócitos de sangue periférico de cães com sarcoma histiocítico ou outros tumores. Os níveis de CTLA-4 em linfócitos TCD8+ foi maior no grupo de sarcoma, assim como CTLA-4 e PD-1 foram superexpressos no grupo com sarcoma comparado ao grupo controle. Tais dados sugerem que o controle da expressão destas moléculas podem potencializar a imunidade antitumoral em cães com essa neoplasia.

Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisa descreveu a expressão das moléculas PD-1 e CTLA-4 em cães com linfoma difuso de células B, de alto grau, em comparação com animais saudáveis. A expressão destes marcadores foi significativamente maior no grupo com neoplasia e os cães com níveis baixos de CTLA-4 apresentaram maior sobrevida em relação aos demais, corroborando a hipótese que a inibição destas moléculas aumentaria a imunidade antitumoral (Tagawa et al 2018).

Mais recentemente, o bloqueio de CTLA-4 e PD-1 associado a vacina intradérmica de DNA foi testado em camundongos com melanoma para avaliar a resposta imune e o efeito antitumoral do tratamento. Os resultados demonstraram um crescimento tumoral retardado e uma maior sobrevivência dos animais (Kos et al 2019).

Atividades imunossupressoras de células tumorais do câncer de mama de camundongo foram observadas com o objetivo de avaliar os empecilhos encontrados pelas imunoterapias. Evidenciou-se uma regulação negativa importante do gene *cd1d1*, responsável pela modulação da atividade antitumoral de células NKT, em células altamente metastáticas. Acredita-se que este seja um dos principais mecanismos adotados pelas células do câncer mamário para a progressão tumoral (Hix et al 2011).

A imunossupressão realizada por Tregs no microambiente tumoral já foi comprovada, favorecendo assim uma progressão da neoplasia. Chang et al (2016) testaram os isotipos IgG1 e IgG4 do anticorpo humano mAb2-3 anti-CCR4 em roedores com câncer no ovário. Os autores descreveram que IgG1 causou depleção das Tregs, sendo mais eficaz na inibição da progressão tumoral, em comparação a IgG4, que bloqueou a migração dessas células para os tumores. Objetivando a modulação das células regulatórias e o reestabelecimento da vigilância imunológica no ambiente tumoral, demonstraram então que o anticorpo mAb2-3 é uma ferramenta eficaz para restaurar imunidade antitumoral.

Ativação de células inatas

A ativação de células inatas pode ser obtida através da ativação *ex vivo* de citocinas, tratamento *in vivo* com ligantes *Toll-Like Receptors* (TLR) ou anticorpos direcionados para antígeno, podendo ser usada como terapia imunomoduladora ativa. Outra possibilidade é que ela ocorra naturalmente, secundária à morte de células tumorais por radioterapia ou quimioterapia (Wycislo e Fan 2015).

Um estudo com roedores demonstrou um aumento no potencial antitumoral de células Natural Killer (NK) estimuladas por citocinas para expressão do receptor aril-hidrocarboneto. Foi observado, por exemplo, o aumento na síntese de IFN- γ , bem como maior atividade citolítica pelas células NK; sugerindo a necessidade de estudos acerca da associação deste receptor com as células NK para um novo mecanismo antitumoral (Shin et al 2013).

Outra abordagem imunoterapêutica é o uso da citocina IL-15. Testada por Davies e colaboradores (2010) em camundongos com melanoma, os animais desenvolveram maior resistência ao crescimento da neoplasia e ao aparecimento de metástases. Além disso, houve aumento da imunidade inata antitumoral independentemente de células NK ou T CD8+, assim como aumento da produção de óxido nítrico e IL-12 por macrófagos.

A citocina IL-33 também apresentou interferência positiva no número, citotoxicidade e infiltração tumoral de células NK e T CD8+. O estudo foi desenvolvido em roedores com melanomas e carcinomas pulmonares e resultou em outras vantagens imunológicas associadas também à imunidade adaptativa, tendo uma ótima repercussão na inibição das metástases (Gao et al 2013).

O receptor quimérico NKG2D-DAP10-CD3 ζ , um tipo de lectina C, foi desenvolvido e testado para ativação antitumoral das células NK em roedores. Chang e colaboradores (2013) relatam que esta estratégia, utilizada pelo método de eletroporação em diferentes tipos de neoplasias, apresentou aumento significativo no potencial citotóxico das células NK expressando o receptor.

Morandi et al (2012) descreveram a morte *in vivo* de células dendríticas mediada por NK, assim como a expansão de células T citolíticas (CTLs) específicas de tumor. O estudo foi realizado a partir da inoculação de células desprovidas de MHC em camundongos com o objetivo de ativar as células NK. Os resultados apresentaram aumento na sobrevivência dos animais e corroboram a hipótese do uso de tratamentos antitumorais a partir da ativação de células da imunidade inata.

Considerações finais

Considerada o principal avanço no tratamento do câncer nos últimos anos, a imunoterapia estimula o organismo a identificar as células cancerosas e atacá-las de maneira a modificar a resposta imunológica. Diante do exposto, observam-se inúmeras possibilidades e tentativas bem-sucedidas de terapêutica oncológica, que podem ser aplicadas

tanto na medicina humana como veterinária, minimizando os efeitos deletérios dos tratamentos quimioterápicos e radioterápicos convencionais. Observa-se que, apesar da imunoterapia agir de forma distinta daquela promovida por qualquer outro tipo de tratamento oncológico, sua indicação tem relação com as características do tumor e a fase do tratamento em que o paciente se encontra.

Estudos publicados abrangem o uso de diferentes estratégias de imunoterapia antitumoral com foco na aplicação em humanos; entretanto, a maioria dos testes e respostas avaliadas acontecem em diferentes espécies animais. Assim, fica evidente o potencial de uso dessa forma de tratamento na medicina veterinária, no intuito de induzir as respostas do sistema imune contra as células cancerígenas evitando a amplificação e a propagação tumoral.

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

Financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhum apoio financeiro.

Referências

- Berger M (2005) Estudo de fase I com vacina celular autóloga imunomodulada para tratamento de câncer de próstata localmente avançado ou metastático. Thesis, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Bowers JS, Majchrzak K, Nelson MH, Aksoy BA, Wyatt MM, Smith, AS, Bailey SR, Neal LR, Hammerbacher JE, Paulos CM (2017) PI3K δ Inhibition Enhances the Antitumor Fitness of Adoptively Transferred CD8 $^{+}$ T Cells. *Frontiers in Immunology*. doi: 10.3389/fimmu.2017.01221
- Campos CB, Lavalle GE, Horta RS, Rodrigues AAM, Viana AAS, Carneiro RA (2011) Associação de cirurgia, quimioterapia e imunoterapia no tratamento de melanoma canino de cavidade oral – relato de dois casos. *Veterinária e Zootecnia* 18:80-85.
- Caponero R (2018) Imunoterapia: métodos e aplicação no câncer. FEMAMA. Accessed on: March 13, 2021
- Chang Y-H, Connolly J, Shimasaki N, Mimura K, Kono K, Campana D (2013) A chimeric receptor with NKG2D specificity enhances Natural Killer cell activation and killing of tumor cells. *Cancer Research* 73(6).
- Chang DK, Peterson E, Sun J, Goudie C, Drapkin RI, Liu JF, Matulonis U, Zhu Q, Marasco WA (2016) Anti-CCR4 monoclonal antibody enhances anti-tumor immunity by modulating tumor-infiltrating Tregs in an ovarian cancer xenograft humanized mouse model. *Oncoimmunology*. doi: 10.1080/2162402X.2015.1090075
- Cicchelero L, Denies S, Haers H, Vanderperren K, Stock E, Brantegem LV, Rooster H, Sanders NN (2016) Intratumoural interleukin 12 gene therapy stimulates the immune system and decreases angiogenesis in dogs with spontaneous cancer. *Veterinary and Comparative Oncology*. doi: 10.1111/vco.12255
- Du X, Zhang B, Hu F, Xie C, Tian H, Gu Q, Gong H, Bai X, Zhang J (2020) The therapeutic effects of intratumoral injection of IL12IL2GMCSF fusion protein on canine tumors. *bioRxiv*. doi: 10.1101/2020.06.03.131904
- Flesner BK, Wood GW, Gayheart-Walsten P, Sonderegger FL, Henry CJ, Tate DJ, Bechtel SM, Donnelly LL, Johnson GC, Kim DY, Wahaus, TA, Bryan JN, Reyes N (2020) Autologous cancer cell vaccination, adoptive T-cell transfer, and interleukin- 2 administration results in long-term survival for companion dogs with osteosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. doi: 10.1111/jvim.15852
- Fossum TW (2014) Cirurgia de pequenos animais. Rio de Janeiro.
- Gavazza A, Lubas G, Fridman A, Peruzzi D, Impellizeri JA, Luberto L, Marra E, Roscilli G, Ciliberto G, Aurisicchio L (2013) Safety and Efficacy of a Genetic Vaccine Targeting Telomerase Plus Chemotherapy for the Therapy of Canine B-Cell Lymphoma. *Human Gene Therapy*. doi: 10.1089/hum.2013.112
- Gentshev I, Patil SS, Adelfinger M, Weibel S, Geissinger U, Frentzen A, Chen NG, Yu YA, Zhang Q, Ogilvie G, Szalay AA (2013) Characterization and evaluation of a new oncolytic Vaccinia Virus strain LIVP6.1.1 for canine cancer therapy. *Bioengineered*. doi: 10.4161/bioe.22462
- Hix LM, Shi YH, Brutkiewicz RR, Stein PL, Wang CR, Zhang M (2011) CD1d-Expressing Breast Cancer Cells Modulate NKT Cell-Mediated Antitumor Immunity in a Murine Model of Breast Cancer Metastasis. *PLoS One*. doi: 10.1371/journal.pone.0020702
- Impellizeri JA, Gavazza A, Greissworth E, Crispo A, Montella M, Ciliberto G, Lubas G, Aurisicchio L (2018) Tel-eVax: a genetic vaccine targeting telomerase for treatment of canine lymphoma. *Journal of Translational Medicine*. doi: 10.1186/s12967-018-1738-6

João CF (2012) Imunoterapia com a vacina heteróloga de DNAHSP65+PROTEÍNA-HSP65 de *Mycobacterium leprae* em tumores mamários de cadelas. Thesis, Universidade Estadual Paulista.

Kalinski P, Urban J, Narang R, Berk E, Wieckowski E, Muthuswamy R (2009) Dendritic cell-based therapeutic cancer vaccines: what we have and what we need. *Future Oncology*. doi: 10.2217/FON.09.6

Kos S, Lopes A, Preat V, Cemazar M, Tratar UL, Ucakar B, Vanvarenberg K, Sersa G, Vandermeulen G (2019) Intradermal DNA vaccination combined with dual CTLA-4 and PD-1 blockade provides robust tumor immunity in murine melanoma. *PLoS One*. doi: 10.1371/journal.pone.0217762

Lee KM, An JH, Yang SJ, Park SM, Lee JH, Chae HK, Song WJ, Youn HY (2021) Influence of canine macrophage-derived extracellular vesicles on apoptosis in canine melanoma and osteosarcoma cell lines. *Anticancer Research*. doi: <https://doi.org/10.21873/anticancer.14823>

London CA, Gardner AH, Rippey S, Post G, Perle KL, Crew L, Lopresti-Morrow L, Garton AJ, McMahon G, LaVallee TM, Gedrich R (2017) KTN0158, a Humanized Anti-KIT Monoclonal Antibody, Demonstrates Biologic Activity against both Normal and Malignant Canine Mast Cells. *Clinical Cancer Research*. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2152

Maekawa N, Konnai S, Takagi S, Kagawa Y, Okagawa T, Nishimori A, Ikebuchi R, Izumi Y, Deguchi T, Nakajima C, Kato Y, Yamamoto K, Uemura H, Suzuki Y, Murata S, Ohashi K (2017) A canine chimeric monoclonal antibody targeting PD-L1 and its clinical efficacy in canine oral malignant melanoma or undifferentiated sarcoma. *Scientific Reports*. doi: 10.1038/s41598-017-09444-2

Martins JLP (2018) Avaliação da utilização de imunoterapia com APAVAC® em cães e gatos com cancro – estudo retrospectivo de 20 casos. Dissertação, Universidade de Lisboa.

Mata M, Vera J, Gerken C, Rooney CM, Miller T, Pfent C, Wang LL, Wilson-Robles HM, Gottschalk S (2014) Towards immunotherapy with redirected T cells in a large animal model: Ex vivo activation, expansion, and genetic modification of canine T cells. *Journal of Immunotherapy*. doi:10.1097/CJI.0000000000000052

Matoso LML, Rosário SSD, Matoso MBL (2015) As estratégias de cuidados para o alívio dos efeitos colaterais da quimioterapia em mulheres. *Saúde (Santa Maria)*. doi: 10592/22365834

O'Connor CM, Sheppard S, Hartline CA, Huls H, Johnson M, Palla SL, Maiti S, Ma W, Davis RE, Craig S, Lee DA, Champlin R, Wilson H, Cooper LJN (2012) Adoptive T-cell therapy improves treatment of canine non-Hodgkin lymphoma post chemotherapy. *Scientific Reports*. doi: 10.1038/srep00249

Panjwani MK, Smith JB, Schutsky K, Gnanandarajah J, O'Connor CM, Powell DJ Jr, Mason NJ (2016) Feasibility and safety of RNA-transfected CD20-specific chimeric antigen receptor T cells in dogs with spontaneous B cell lymphoma. *Molecular Therapy*. Doi: 10.1038/mt.2016.146

Regan D, Guth A, Coy J, Dow S (2016) Cancer immunotherapy in veterinary medicine: Current options and new developments. *The Veterinary Journal*. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.10.008

Sato BYN (2017) Eficiência da imunoterapia no tratamento do linfoma de células B em cães. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Accessed on: May 10, 2020

Shin JH, Zhang L, Murillo-Sauca O, Kim J, Kohrt HEK, Bui JD, Sunwoo JB (2013) Modulation of natural killer cell anti-tumor activity by the aryl hydrocarbon receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. doi: 10.1073/pnas.1302856110

Singer J, Fazekas J, Wang W, Weichselbaumer M, Matz M, Mader A, Steinfellner W, Meitz S, Mechtcheriakova D, Sobanov Y, Willmann M, Stockner T, Spillner E, Kunert R, Jensen-Jarolim E (2014) Generation of a Canine Anti-EGFR (ErbB-1) Antibody for Passive Immunotherapy in Dog Cancer Patients. *Molecular Cancer Therapeutics*. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0288

Smaletz O, Mutti HB (2015) Imunologia em cancerologia. In: Geller M, Scheinberg MA (eds) *Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas*. 2ed. Elsevier, Rio de Janeiro, pp 347-350.

Spezzia S (2016) O uso do bolus na radioterapia. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*. doi: 10.5327/Z1984-4840201623688

Srisawat W, Namboopha B, Pringproa K, Thongtharb A, Prachasilchai W, Sthitmatee N (2020) A preliminary study of the cross-reactivity of canine MAGE-A with hominid monoclonal antibody 6C1 in canine mammary gland tumors: an attractive target for cancer diagnostic, prognostic and immunotherapeutic development in dogs. *Veterinary Sciences*. doi: 10.3390/vetsci7030109

Tagawa M, Maekawa N, Konnai S, Takagi S (2016) Evaluation of costimulatory molecules in peripheral blood lymphocytes of canine patients with histiocytic sarcoma. *PLoS One*, doi: 10.1371/journal.pone.0150030

Tagawa M, Kurashima C, Tagaki S, Maekawa N, Konnai S, Shimbo G, Matsumoto K, Inokuma H, Kawamoto K, Miyahara K (2018) Evaluation of costimulatory molecules in dogs with B cell high grade lymphoma. *PLoS One*. doi: 10.1371/journal.pone.0201222

Thamm DH, Kurzman ID, Clark MA, Ehrhart EJ III, Kraft SL, Gustafson DL, Vail DM (2010) Preclinical investigation of PEGylated tumor necrosis factor α in dogs with spontaneous tumors: phase I evaluation. *Clinical Cancer Research*. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2804

Wycislo KL, Fan TM (2015) The Immunotherapy of Canine Osteosarcoma: A Historical and Systematic Review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. doi: 10.1111/jvim.12603

Yazawa N, Hamaguchi Y, Poe JC, Tedder TF (2005) Immunotherapy using unconjugated CD19 monoclonal antibodies in animal models for B lymphocyte malignancies and autoimmune disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Accessed on: October 9, 2020.