



AVANÇOS E IMPLICAÇÕES DA IMUNOTERAPIA NO MELANOMA: UMA REVISÃO

Anderson dos Santos Ramos¹; Vitória da Silva Barbosa²; Betsy Dantas de Medeiros³; Viviane Priscila Barros de Medeiros⁴; Ellynes Amancio Correia Nunes⁵

¹ *Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: andersongemios@hotmail.com*

² *Graduanda em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: vitoria21barbosa@gmail.com*

³ *Graduanda em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: betsydantas@hotmail.com*

⁴ *Mestranda em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal da Paraíba (UFPB). E-mail: barrosviviane89@gmail.com*

⁵ *Graduada em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: ellynesamancio@hotmail.com*

Resumo: O melanoma, um câncer de pele altamente agressivo, é uma patologia que resulta de melanócitos malignamente transformados na camada basal da epiderme, sendo verificado altos de índices de mortalidade e o evidenciando como um sério problema de saúde pública. Assim, a busca por novas estratégias terapêuticas que controlem a doença do ponto de vista clínico têm sido um alvo promissor no ramo da imunologia. Neste cenário, a imunoterapia é uma abordagem recente que está ganhando destaque no tratamento de vários cânceres, uma vez que tal abordagem é centrada na manipulação do sistema imune, potencializando seus mecanismos efetores antitumorais. Desse modo, a terapia imune demonstra-se forte “arma” contra diversos cânceres, permitindo aumento da sobrevivência global de pacientes acometidos. Nessa perspectiva, esta revisão sistemática de literatura objetivou elencar os avanços da imunoterapia no melanoma, destacando os principais mecanismos efetores mediados por tal abordagem terapêutica. Para a realização do estudo foram revisados artigos das seguintes bases de dados eletrônicas: SCIENCE DIRECT, MDPI e PUBMED. Optou-se por selecionar artigos no idioma inglês publicados entre 2012 até a atualidade. Após uma análise crítica frente aos artigos, foi observado que o melanoma apresenta características singulares, quando comparado a outros cânceres, que o torna forte alvo para a abordagem imunoterápica. Além do mais, foi evidenciado que muito se avançou no investimento biotecnológico, no que tange as aplicações de moléculas endógenas e exógenas na estimulação do aparato imune responsável por erradicar células tumorais. As principais terapias, aqui abordadas se configuram no uso de citocinas, vacinas, terapia adotiva e anticorpos monoclonais direcionados a bloquear os pontos de checagem imunológica, resultando em respostas imune antitumorais potencializadas.

Palavras-chave: melanoma, imunoterapia, citocinas, checkpoints imunológicos, vacinas.

1. INTRODUÇÃO

O melanoma é um câncer de pele altamente agressivo originado a partir dos melanócitos, células da pele produtoras do pigmento melanina, malignamente transformados na camada basal da epiderme de um indivíduo geneticamente predisposto e cujo risco é modificado por fatores ambientais, principalmente a radiação ultravioleta (UVR) (GLAZER et al., 2017). O manejo de pacientes com melanoma metastático é um problema difícil, onde é verificado altos índices de mortalidade, sendo considerado um problema de saúde pública.

Os avanços no conhecimento acerca das vias de sinalização que medeiam o desenvolvimento do câncer têm sido essenciais por impulsionar pesquisas que buscam por



novas terapias capazes de bloquear a progressão tumoral. Nesse contexto, tem sido observado terapias que ativam o sistema imune do paciente no intuito de impulsionar a imunidade antitumoral (HUGHES; CAENEPEEL; WU, 2016). Dentre tais abordagens, a imunoterapia é um alvo promissor no tratamento do melanoma, seja particularmente com a inibição dos pontos de checagem (*checkpoints* imunológicos) ou ainda com a terapia-alvo que inibe a via da MAP-cinase (SOSMAN; ATKINS; ROSS, 2014).

A resposta antitumoral, orquestrada pelo sistema imune, consiste na participação de células efetoras eficazes na erradicação das células tumorais, seja pela ação direta, como executado por linfócitos T CD8 e “*natural killers*” através da liberação de substâncias intracitoplasmáticas (perforina e granzima) indutoras de apoptose, ou indiretamente, como observado por linfócitos T CD4 e diversas células do componente inato do sistema imune (neutrófilos, macrófagos, mastócitos) produtoras de citocinas que atuam modulando respostas contra o tumor (CHENG et al., 2013; NOUROZ et al., 2016).

A imunoterapia é uma abordagem recente que está ganhando destaque no tratamento de vários cânceres, inclusive em pacientes com melanoma (WEBER et al., 2015). Tal terapia baseia-se na manipulação do sistema imunológico do paciente que, por vezes, é suprimido por células estromais, tais como as células imunes infiltrantes do microambiente tumoral (TEIXIDÓ et al., 2015). Desse modo, a terapia imune demonstra-se uma “arma” robusta contra diversos cânceres, permitindo aumento das respostas imunes efetoras frente a tumores.

Diante deste cenário, na busca por terapias eficazes que estimulem a regressão de tumores propiciando menor agressividade ao organismo, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão sistemática de literatura, através de um levantamento bibliográfico sobre os principais avanços da imunoterapia no melanoma, ressaltando aspectos moleculares responsáveis por modular repostas imunológicas antitumorais.

2. METODOLOGIA

As revisões sistemáticas são consideradas estudos secundários, que têm nos estudos primários sua fonte de dados, sendo uma ferramenta útil na área da saúde, dado que possibilita identificar as melhores evidências e sintetizá-las, para fundamentar propostas de mudanças nas áreas de prevenção, diagnóstico e inovações terapêuticas (DE-LA-TORRE-UGARTE et al. 2011).

A revisão de literatura foi realizada durante o período de 13 de março a 20 de abril de 2017, utilizando artigos científicos nas bases de dados eletrônicos NCBI, SCIENCE DIRECT,



MDPI e SCIELO, sendo esta escolha sustentada pelo grande número de periódicos encontrados nas mesmas, na área de imunologia, oncologia e biologia molecular.

As combinações de palavras-chave utilizadas no levantamento bibliográfico foram: “*Melanoma immunotherapy*”, “*Immunotherapy cancer*”, “*Melanoma cancer*”, “*Melanoma checkpoints*”, “*Antitumoral response*”, “*Molecular markers melanoma cancer*” e “*Cancer therapy*”. Nesse contexto, optou-se por selecionar trabalhos nos idiomas inglês e português com delineamento experimental e resultados satisfatórios, publicados entre 2012 até a atualidade, garantindo assim um levantamento bibliográfico atualizado. Foram selecionadas as publicações que abordavam as atuais imunoterapias aliadas no tratamento do melanoma, bem como os principais mecanismos efetores descritos nos estudos avaliados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Melanoma: aspectos biológicos importantes para o “sucesso” da imunoterapia

O melanoma tem se destacado nos estudos da imunoterapia por apresentar resistência a terapias citotóxicas como a quimioterapia, uma das principais formas de tratamento, que tem se mostrado bastante agressiva. Tal resistência está relacionada ao seu perfil imunogênico, como observado em melanomas primários que frequentemente exibem forte infiltrado linfocítico, sendo tal característica um “*hallmark*” do melanoma (KEE; MCARTHUR, 2016; BENDER; HASSEL; ENK, 2016; SANLORENZO et al., 2014). Adicionalmente, considera-se que o sucesso da imunoterapia do melanoma está relacionado positivamente com elevadas taxas mutacionais, propiciando um aumento da síntese de neoantígenos e que, por consequência, aumenta o repertório de células T específicas de antígenos associados a tumores (TAAs), resultando em respostas antitumorais potencializadas (SNYDER et al., 2014; SOSMAN; ATKINS; ROSS, 2014).

Diante deste cenário, avanços recentes na biotecnologia têm mostrado um progresso significativo na compreensão dos mecanismos moleculares e vias de sinalização que medeiam o desenvolvimento do melanoma, bem como na investigação de novas estratégias imunoterapêuticas, que têm ganhado destaque no ramo da oncologia. Atualmente, tais abordagens podem ser demonstradas a partir das terapias baseadas em citocinas, tais como a administração de Interferon- α (IFN- α) e Interleucina-2 (IL-2), estratégias de vacinação, terapia celular adotiva incluindo linfócitos infiltrantes de tumores (TIL) e células assassinas ativadas (LAKs) e anticorpos inibidores de pontos de controle tais como anti-CTLA4, anti-PD-1 e anti-PD-L1 (BENDER; HASSEL; ENK, 2016). Na tabela 1, é possível verificar as

principais abordagens imunoterápicas citadas nesta revisão, bem como o mecanismo efetor sobre as respostas imunes antitumorais.

3.2. Agentes imunoterapêuticos na terapia do melanoma

3.2.1. Moduladores imunes – Citocinas

As citocinas são moléculas mensageiras produzidas por células imunológicas que possuem funções autócrinas e parácrinas, de modo que funcionam aumentando ou suprimindo respostas imunes inatas e adaptativas (RIDER; CARMI; COHEN, 2016), sendo tais funcionalidades exploradas na terapia do câncer. Assim, a alta dosagem de interleucina-2 (HD IL-2) foi um dos primeiros tratamentos no âmbito da imunoterapia com uso aprovado contra o melanoma e, juntamente com o Interferon alfa (IFN- α), consistem em opções de citocinas administradas para o tratamento contra o câncer (BENDER; HASSEL; ENK, 2016; KEE; MCARTHUR, 2016; ROVIELLO; et al. 2017).

O IFN- α é uma citocina, que no contexto da terapia contra o melanoma, atua indiretamente modulando positivamente a expressão de moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe I (HEISE et al., 2016), uma vez que células tumorais utilizam da expressão reduzida de moléculas de MHC-classe I como um mecanismo de evasão imunológica. Outros estudos apontam que o IFN- α atua diretamente inibindo a proliferação e crescimento de células tumorais, sendo capaz de induzi-las a apoptose, por sua capacidade em atuar sobre todas as fases do ciclo celular (BENDER; HASSEL; ENK, 2016; SANLORENZO et al, 2014). Adicionalmente, atua reduzindo a expressão do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF2) e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), consequentemente inibindo a angiogênese tumoral, que consiste num evento associado a produção de novos vasos responsáveis por nutrir e permitir a progressão tumoral (HAMID et al., 2013).

A IL-2, uma citocina conhecida também como fator de crescimento de células T, é produzida pelos linfócitos T CD4+ após a ligação do antígeno apresentado via MHC-classe II com o receptor de célula T (TCR). A atividade efetora de IL-2 sobre as células tumorais ocorre pelo aumento da ativação das subpopulações de células T através da ativação direta da via STAT5 e, adicionalmente, estimulando as atividades efetoras de células *natural killers* (NKs), linfócitos B e macrófagos (MAHMUD; MANLOVE; FARRAR, 2013). Além disso, uma das hipóteses atuais é que IL-2 induz a produção de células assassinas ativadas por linfocina (LAKs), que detectam e induzem a lise da célula tumoral (DAVEY; VAN DER WESTHUIZEN; BOWDEN, 2016).



Tabela 1. Lista das principais imunoterapias mencionadas nesta revisão, incluindo alguns dos mecanismos efetores conhecidos envolvidos no mecanismo antitumoral.

Terapias	Mecanismo efector	Referência
Citocinas		
IFN-α	↓FGF2 e VEGF (inibição da angiogênese), ↑ MHC-I, indução de apoptose	HAMID et al., 2013; HEISE et al., 2016; SANLORENZO et al, 2014
IL-2	↑ STAT5 (ativando células T), ↑ das atividades efectoras das NKs, linfócitos B e macrófagos, ↑ produção de LAKs	MAHMUD; MANLOVE; FARRAR, 2013 / DAVEY; VAN DER WESTHUIZEN; BOWDEN, 2016
Terapias baseadas em células		
Vacinas	Ativação de DCs e LT CD8+	DRAKE; BRAHMER; LIPSON, 2013; BOL et al., 2016
Vírus oncolítico	↑ lise celular, liberação de TAAs, ↑ GM-CSF	KOHLPHAPP e KAUFMAN, 2016
Terapia celular adotiva	↑ <i>in vitro</i> de LT CD4+ e CD8+ transferidos para o organismo; ↑ liberação de citocinas, lise celular	ROSENBERG e RESTIFO, 2015; VISIONI e SKITZKI, 2016
Bloqueio do ponto de checagem (<i>checkpoint</i> imunológico)		
Anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 (Ipilimumab e Tremelimumab)	Bloqueia a ligação de CTLA-4 a B7; LT CD8+ ativado; ↑ liberação de citocinas, lise celular	BUCHBINDER e DESAI, 2016
Anticorpos anti-PD1 (Nivolumab e Pembrolizumab)	Se ligam ao PD-1 e evitam a inativação do LT CD8+; ↑ liberação de citocinas, lise celular	ROBERT et al., 2015b; TOPALIAN et al., 2014

As terapias baseadas em citocinas, apesar de exibir efeitos antitumorais indiretos, apresentam toxicidade significativa, que vem sendo um dos principais empecilhos para sua ampla utilização, além da regulação não específica que as citocinas apresentam frente ao sistema imune no que se refere as respostas antitumorais (BENDER; HASSEL; ENK, 2016).

Logo, com a evolução de técnicas robustas da imunologia e da biologia molecular foram sendo descritas, em estudos recentes, novas abordagens imunoterapêuticas específicas



bem como o conhecimento sobre as vias de sinalização e moléculas endógenas que medeiam eventos importantes no sistema imune, elencando novos alvos terapêuticos no tratamento de várias neoplasias.

3.2.2. Vacinas

Categorizadas como imunoterapia ativa, de um modo geral e não exclusivamente contra melanomas, vacinas têm como objetivo promover ou amplificar respostas imunitárias, intensificando as respostas antitumorais (BUTTERFIELD, 2015; MELLERO et al., 2014). Ao longo dos anos, desde o desenvolvimento das primeiras vacinas, foram realizadas inúmeras pesquisas com a finalidade de desenvolver uma vacina com benefícios significativos para o tratamento do melanoma (BUTTERFIELD, 2015). Atualmente, as pesquisas destas vacinas podem progredir através de abordagens diversas, seja através de peptídeos, vírus, células dendríticas (DCs) ou DNA (BENDER; HASSEL; ENK, 2016; BLANCHARD; SRIVASTAVA; DUAN, 2013). Nesta e em outras estratégias terapêuticas vem sendo focalizado um conjunto de antígenos tumorais comuns à maioria dos melanomas, tais como antígenos de diferenciação de melanócitos (MART-1 / melan-A), tirosinase e gp100 e os antigênicos câncer-testículo, NY-ESO-1 e membros das famílias MAGE (ROSENBERG e RESTIFO, 2015).

A função das vacinas peptídicas, constituídas por proteína ou peptídeo expresso em tumores + adjuvantes (componentes variáveis cuja função é ativar as DCs), pode ser sucintamente descrita como provocar a ativação de DCs e posterior ativação, indiretamente, de CD8+ através de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) (DRAKE; BRAHMER; LIPSON, 2013).

Em alternativa, DCs naturais ou seus precursores constituem vacinas que podem driblar a inatividade do sistema imunológico frente às células tumorais (BOL et al., 2016). Em *ex vivo*, as DCs são colhidas, maturadas e "carregadas" com proteínas superexpressas pelo tumor ou com antígenos; *in vivo* utilizam-se agentes ativadores e antígenos tendo como alvo as DCs (BOL et al., 2016). Assim, a administração desta terapia ativa linfócitos T CD8+ que deflagraram o combate contra as células tumorais.

3.2.3. Vírus oncolíticos

Uma recente abordagem na imunoterapia do melanoma avançado baseia-se na utilização de vírus oncolíticos vivos nativos ou atenuados, eficazes na destruição de células de melanoma e potencializando respostas antitumorais sistêmicas (FRANKLIN et al., 2017). Um fato importante que implicou no emprego de vírus para o tratamento do câncer trata-se do seu



genoma, que pode ser modificado para aumentar a atividade antitumoral e atenuar a patogenicidade (DHARMADHIKARI; MEHNERT; KAUFMAN, 2015).

Estudos recentes reportam benefícios terapêuticos na aplicação do Talimogene laherparepvec (T-VEC), um vírus herpes simplex do tipo 1 modificado geneticamente, frente ao melanoma e na terapia de outros cânceres, como descrito por Grigg et al. (2016). O T-VEC, que se replica dentro de células tumorais após injetado intralesionalmente, atua induzindo a lise de tais células, liberando antígenos específicos do tumor e ainda modulando a produção do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), uma citocina que promove o aumento das respostas antitumorais sistêmicas (KOHLPHAPP e KAUFMAN, 2016),

3.2.4. Terapia celular adotiva

A terapia celular adotiva (ACT) é um tratamento que visa a regressão tumoral a partir da atividade antitumoral de células T autólogas colhidas, manipuladas, expandidas *in vitro* e transferidas para o organismo, sendo necessário a indução previa de linfodepleção (PERICA et al., 2015). Acrescenta-se que tal terapia é considerada “viva” devido sua atividade em modular a capacidade reativa contra antígenos de tumores durante e após a expansão *in vitro* (ROSENBERG e RESTIFO, 2015).

A ACT tem grande potencial devido a sua especificidade e baixa toxicidade, uma vez que utiliza células autólogas, sendo estas, preferencialmente, linfócitos infiltrantes de tumores (TILs) cujas populações são geralmente misturas de linfócitos T CD8+ e CD4+ (ROSENBERG e RESTIFO, 2015). Em adição, a partir da fase de manipulação e expansão *in vitro* é possível liberar as células T da influência dos mecanismos imunossupressores tumorais, aumentar seus números, bem como manipulá-las, de modo a obter-se uma resposta antitumoral o mais eficiente possível (VISIONI e SKITZKI, 2016). O uso de linfócitos T modificados expressando o receptor de células T (TCR) ou o receptor de antígeno quimérico (CAR) contra alvos como MART-1 e gp100 se mostra bastante promissor (ROSENBERG e RESTIFO, 2015).

3.2.5. Inibidores de ponto de checagem (*checkpoints*) imunológicos

Uma outra abordagem imunoterapêutica tem demonstrado aumentar a capacidade do aparato imunológico em controlar a progressão de tumores, sendo está baseada no bloqueio dos mecanismos imunorreguladores que suprimem as repostas do hospedeiro aos antígenos tumorais.

As vias do antígeno 4 de linfócito T citotóxico (CTLA-4) e da morte celular



programada 1 (PD-1) são processos fundamentais para a regulação da resposta imune, funcionando como “*checkpoints*” imunológicos cuja função básica é evitar a resposta autoimune (Iwai et al., 2017). O uso de anticorpos monoclonais (mAbs) para inibir tais “*checkpoints*” revolucionou o campo da oncologia, tornando-se fundamental no tratamento de diversos cânceres, incluindo o melanoma. Em ambas as vias, os linfócitos T possuem um papel central.

O início do processo de imunidade celular depende, essencialmente, que um antígeno estranho seja apresentado às células T através de células apresentadoras de antígeno (APCs). A ativação de um linfócito T é um processo relativamente complexo mediado por receptores encontrados em sua superfície celular e de APCs. O primeiro sinal regulador trata-se da ligação do TCR ao antígeno apresentado pelas APCs; um segundo sinal, que consiste da interação de CD28 do linfócito T ao B7 (1 ou 2) presente na superfície das APCs, garante a estimulação e ativação do linfócito (BUCHBINDER e DESAI, 2016).

CTLA-4, um co-inibidor homólogo a CD28, é capaz de inibir a estimulação do linfócito T ao se ligar a B7, que na via de ativação normal do linfócito T se ligaria a CD28 (MENON; SHIN; DY, 2016). O “desvio” de B7 é possível devido à alta afinidade de CTLA-4 a B7 e também é favorecido devido a expressão de CTLA-4 por células tumorais, empregando tal mecanismo como estratégia de defesa às respostas imunes antitumorais (SANLORENZO et al., 2014). O resultado final são respostas efetoras reduzidas, devido a anergia induzida sobre as células T, bem como um ataque ineficaz contra as células tumorais, devido ao “freio” imunológico promovido por tal ligação.

Diante deste cenário, os mAbs anti-CTLA-4 e anti-PD-1 surgem então como uma solução contra estes “freios” imunológicos (SANLORENZO et al., 2014). Ipilimumab e Tremelimumab são mAbs anti-CTLA-4 que bloqueiam a ligação de CTLA-4 e B7 através da ligação do anticorpo anti-CTLA-4 ao CTLA-4, permitindo a ativação do linfócito T (TEIXIDÓ et al., 2015).

Por outro lado, os ligantes de morte celular programada 1 (PD-L1) e 2 (PD-L2), semelhantes a CTLA-4, participam da via PD-1 que quando acoplado a um dos seus dois ligantes inibe as vias de sinalização que normalmente conduzem à resposta efetora dos linfócitos T citotóxicos (CTL), resultando em uma resposta imunitária ineficaz e inibindo o combate ao tumor. Porém, ao contrário do CTLA-4, que está primariamente envolvido na ativação de células imunitárias e na geração de novas respostas, a via PD-1 é importante na fuga imunológica no ponto de morte celular mediada por CTL (MARSHALL et al., 2017).

No cenário representado pela via PD-1, as terapias imunes atuais baseiam-se na



utilização de anti-PD-1, como o Nivolumab e Pembrolizumab, cuja eficácia destes já foi demonstrada, configurando uma terapia competente no combate ao melanoma (ROBERT et al., 2015a; ROBERT et al., 2015b; TOPALIAN et al., 2014) Estes se ligam ao PD-1 impedindo a ligação de PD-L1 (e -2) e continua-se a ação citotóxica dos CTLs, resultando na restauração e aumento da resposta imune antitumoral contra o melanoma.

De fato, ao empregar a imunoterapia de inibidores de “*checkpoint*” imunológico, iniciou-se uma nova era promissora contra o câncer. Esta modalidade de imunoterapia tem se mostrado extremamente eficaz, constituindo uma alternativa viável para tratamentos do melanoma.

3.3 Avanços e perspectivas

A imunoterapia representa atualmente um novo arsenal de terapias que contribuem significativamente na luta contra o câncer, não apenas por essas novas terapias serem clinicamente eficazes para um grande número de pacientes, como também por produzirem respostas completas e duradouras em um subconjunto de pacientes com doença metastática. A partir da compreensão evolutiva do microambiente tumoral e das interações com o sistema imunitário está sendo possível, indubitavelmente, produzir terapias ainda mais eficazes. Um fator importante, nesse contexto, se dá pela identificação de neoantígenos específicos de tumores, que se torna crucial para o desenvolvimento destas terapias, sobretudo, oferecendo potencial para um tratamento de câncer verdadeiramente personalizado que evite toxicidades as células normais do hospedeiro.

Além das aplicações na terapêutica do câncer, a imunoterapia vem sendo abordada em outros estudos que avaliam sua eficácia frente a doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla e a artrite reumatoide, onde foram visualizados efeitos positivos com a utilização de vacinas e mAbs, evidenciando ainda mais sua importância no contexto da terapêutica e traçando novas direções para sua aplicação frente a outras desordens patológicas (HUANG et al., 2016; MEIER et al., 2013; MORENO TORRES e GARCÍA-MERINO, 2016; WINGERCHUK e CARTER, 2014).

De fato, o conhecimento de biomarcadores do melanoma possibilita, eventualmente, a indicação mais correta de uma abordagem imunoterapêutica para os vários perfis de pacientes acometidos com o melanoma e outros cânceres. Nesse contexto, o conhecimento biológico atual do melanoma alimenta a busca de biomarcadores que possam prever e acompanhar as respostas ao tratamento. Sendo tais pesquisas baseadas na avaliação das características das



células tumorais, como a carga mutacional, neoantígenos, e expressão de PD-L1, o sistema imunológico do hospedeiro e suas interações com o microambiente tumoral.

4. CONCLUSÃO

O desenvolvimento e otimização de imunoterapias com diversos alvos na biologia do câncer proporcionaram a esta modalidade de terapia uma grande notoriedade e posição como um dos pilares na luta contra o câncer. As terapias específicas, como observado com o uso de “*checkpoints*” imunológicos, se tornaram grandes aliadas no tratamento do melanoma, inclusive para o melanoma metastático, onde vem demonstrando respostas clínicas relevantes. Por outro lado, muitos dos tratamentos utilizados apresentam toxicidade sistêmica, um grande problema ainda a ser solucionado.

O aprimoramento de imunoterapias atuais e a criação de novas intervenções terapêuticas, com respostas ainda mais eficientes e toxicidade mínima ou nula, dependem da continuação persistente das investigações acerca da biologia do melanoma e a descoberta de novos biomarcadores que possam indicar se tais intervenções estão sendo benéficas na terapêutica de pacientes, a fim de contornar os problemas das terapias atuais, que em sua grande maioria, são ineficazes e extremamente citotóxicas as células normais do paciente.

5. REFERENCIAS

BENDER, Carolin; HASSEL, Jessica C.; ENK, Alexander. Immunotherapy of melanoma. **Oncology research and treatment**, v. 39, n. 6, p. 369-376, 2016.

BLANCHARD, Tatiana; SRIVASTAVA, Pramod K.; DUAN, Fei. Vaccines against advanced melanoma. **Clinics in Dermatology**. v 31, issue 2, p 179-190. 2013.

BOL, K.F. et al. Dendritic Cell-Based Immunotherapy: State of the Art and Beyond. **Clinical Cancer Research**. 2016.

BUCHBINDER, E.I.; DESAI, A. CTLA-4 and PD-1 Pathways Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. **American Journal of Clinical Oncology**. v. 39, n. 1. 2016.

BUTTERFIELD, Lisa H. Cancer vaccines. **Bmj**, v. 350, p. h988, 2015.

CHENG, Min et al. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. **Cellular & molecular immunology**, v. 10, n. 3, p. 230-252, 2013.

DAVEY, Ryan J.; VAN DER WESTHUIZEN, Andre; BOWDEN, Nikola A. Metastatic melanoma treatment: Combining old and new therapies. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 98, p. 242-253, 2016.

DE-LA-TORRE-UGARTE, Mônica Cecilia et al. Revisão sistemática: noções gerais. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 45, n. 5, p. 1260-1266, 2011.



DHARMADHIKARI, Neal; MEHNERT, Janice M.; KAUFMAN, Howard L. Oncolytic virus immunotherapy for melanoma. **Current treatment options in oncology**, v. 16, n. 3, p. 1-15, 2015.

DRAKE, Charles G.; LIPSON, Evan J.; BRAHMER, Julie R. Breathing new life into immunotherapy: review of melanoma, lung and kidney cancer. **Nature Review Clinical Oncology**. 2013.

FRANKLIN, C. et al. Immunotherapy in melanoma: Recent advances and future directions. **European Journal of Surgical Oncology (EJSO)**, v. 43, n. 3, p. 604-611, 2017.

GLAZER, Alex M. et al. Analysis of Trends in US Melanoma Incidence and Mortality. **JAMA dermatology**, v. 153, n. 2, p. 225-226, 2017.

GRIGG, Claud et al. Talimogene laherparepvec (T-Vec) for the treatment of melanoma and other cancers. **Seminars in Oncology**. WB Saunders, 2016. p. 638-646.

HAMID, Omid et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 2, p. 134-144, 2013.

HEISE, Ruth et al. Interferon alpha signalling and its relevance for the upregulatory effect of transporter proteins associated with antigen processing (TAP) in patients with malignant melanoma. **PLoS one**, v. 11, n. 1, p. e0146325, 2016.

HUANG, L. et al. The Impact of T Cell Vaccination in Alleviating and Regulating Systemic Lupus Erythematosus Manifestation. **Journal of Immunology Research**. 2016.

HUGHES, Paul E.; CAENEPEEL, Sean; WU, Lawren C. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer. **Trends in immunology**, v. 37, n. 7, p. 462-476, 2016.

IWAI, Yoshiko et al. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. **Journal of Biomedical Science**, v. 24, n. 1, p. 26, 2017.

KEE, D.; MCARTHUR, G. Immunotherapy of melanoma. **Eur J Surg Oncol**. J. 2016.

KEIR, Mary E. et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 26, p. 677-704, 2008.

KOHLHAPP, Frederick J.; KAUFMAN, Howard L. Molecular pathways: mechanism of action for talimogene laherparepvec, a new oncolytic virus immunotherapy. **Clinical Cancer Research**, v. 22, n. 5, p. 1048-1054, 2016.

MAHMUD, Shawn A.; MANLOVE, Luke S.; FARRAR, Michael A. Interleukin-2 and STAT5 in regulatory T cell development and function. **Jak-stat**, v. 2, n. 1, p. e23154, 2013.

MEIER, Florian MP et al. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. **Immunotherapy**. 2013.

MARSHALL, Rachel et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer—An Unheralded Opportunity?. **Clinical Oncology**, v. 29, n. 4, p. 207-217, 2017.

MELLERO, I. et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. **Nat. Rev. Clin. Oncol**. 11, 509-524. 2014.

MENON, Smitha; SHIN, Sarah; DY, Grace. Advances in Cancer Immunotherapy in Solid Tumors. **Cancers**. 2016.



- MORENO TORRES, Irene; GARCÍA-MERINO, Antonio. Anti-CD20 monoclonal antibodies in multiple sclerosis. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 17, n. 4, p. 359-371, 2017.
- NOUROZ, Faisal et al. Natural killer cells enhance the immune surveillance of cancer. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, v. 17, n. 2, p. 149-154, 2016.
- PERICA, Karlo et al. Adoptive T cell immunotherapy for cancer. **Rambam Maimonides medical journal**, v. 6, n. 1, 2015.
- RIDER, Peleg; CARMI, Yaron; COHEN, Idan. Biologics for Targeting Inflammatory Cytokines, Clinical Uses, and Limitations. **International Journal of Cell Biology**, v. 2016, 2016.
- ROBERT, Caroline et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. **New England journal of medicine**, v. 372, n. 4, p. 320-330, 2015a.
- ROBERT, Caroline et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 26, p. 2521-2532, 2015b.
- ROSENBERG, S.A. Raising the Bar: The Curative Potential of Human Cancer Immunotherapy. **Science Translational Medicine**. v. 4, i. 127 127ps8.2012.
- ROSENBERG, S.A.; RESTIFO, N.P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. **Science**. 3;348(6230):62-8. 2015.
- ROVIELLO, G. et al. Is still there a role for IL-2 for solid tumors other than melanoma or renal cancer?. **Immunotherapy**, v. 9, n. 1, p. 25, 2017.
- SANLORENZO, Martina et al. Melanoma immunotherapy. **Cancer biology & therapy**, v. 15, n. 6, p. 665-674, 2014.
- SNYDER, Alexandra et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 23, p. 2189-2199, 2014.
- SOSMAN, J.; ATKINS, Michael B.; ROSS, Michael E. Immunotherapy of advanced melanoma with immune checkpoint inhibition. **UpToDate, Waltham, MA**, 2014.
- TEIXIDÓ, Cristina et al. Predictive factors for immunotherapy in melanoma. **Annals of translational medicine**, v. 3, n. 15, 2015.
- TOPALIAN, S.L et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. **Journal of Clinical Oncology**. 2014.
- VISIONI, A.; SKITZKI, J. Technical Considerations for the Generation of Adoptively Transferred T Cells in Cancer Immunotherapy. **Cancers**. 2016.
- WEBER, Jeffrey et al. A Phase III study (CheckMate 238) of adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage IIIb/c or stage IV melanoma (MEL) in patients (pts) at high risk for recurrence. **Journal for immunotherapy of cancer**, v. 3, n. Suppl 2, 2015.
- WINGERCHUK, Dean M.; CARTER, Jonathan L. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2014. p. 225-240.