

IMUNOTERAPIA E NANOTECNOLOGIA: ASSOCIAÇÃO PROMISSORA NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS

Resumo: O câncer, doença multifatorial, geralmente é tratado principalmente com quimioterapia, a qual pode apresentar como limitações efeitos colaterais e resistência de alguns tipos de tumores, levando à necessidade do surgimento de alternativas inovadoras. Assim, esse trabalho tem como objetivo principal compreender a terapia combinada de imunoterapia e nanotecnologia no tratamento de neoplasias. O estudo foi realizado através de uma revisão integrativa de manuscritos selecionados na plataforma de dados PubMed, utilizando os descritores "Nanomedicine", "Immunotherapy", "Therapeutics" e "Neoplasms", combinados em uma única estratégia de busca utilizando o operador booleano "AND". Foram incluídos trabalhos publicados de 2019 a 2023, disponibilizados gratuitamente e que contemplassem o tratamento combinado, resultando em dezenove artigos para compor esta revisão. Sendo discutidos biomarcadores, nanofármacos, vacinas e nanocarregadores. A terapia combinada emerge como abordagem terapêutica de sucesso. Contudo, há dificuldade de produção em massa, faltam métodos analíticos precisos e equipamentos, sendo necessário mais trabalhos a respeito.
Descritores: Nanomedicina, Imunoterapia, Terapêutica, Neoplasias.

Immunotherapy and nanotechnology: a promising combination in the treatment of neoplasms

Abstract: Cancer, a multifactorial disease, is usually treated mainly with chemotherapy, which can present side effects and resistance in some types of tumors, leading to the need for innovative alternatives. Thus, the main objective of this study is to understand the combined therapy of immunotherapy and nanotechnology in the treatment of neoplasms. The study was carried out through an integrative review of selected manuscripts on the PubMed data platform, using the descriptors "Nanomedicine", "Immunotherapy", "Therapeutics" and "Neoplasms", combined in a single search strategy using the Boolean operator "AND". We included papers published between 2019 and 2023, freely available and covering combined treatment, resulting in nineteen articles to make up this review. Biomarkers, nanopharmaceuticals, vaccines and nanocarriers were discussed. Combination therapy is emerging as a successful therapeutic approach. However, mass production is difficult, precise analytical methods and equipment are lacking, and more work is needed on this subject.
Descriptors: Nanomedicine, Immunotherapy, Therapeutics, Neoplasms.

Inmunoterapia y nanotecnología: asociación prometedora en el tratamiento de neoplasias

Resumen: El cáncer, una enfermedad multifactorial, suele tratarse principalmente con quimioterapia, que puede presentar efectos secundarios y resistencia en algunos tipos de tumores, lo que lleva a la necesidad de buscar alternativas innovadoras. El objetivo principal de este estudio es, por tanto, conocer la terapia combinada de inmunoterapia y nanotecnología en el tratamiento de neoplasias. El estudio se realizó mediante una revisión integradora de manuscritos seleccionados en la plataforma de datos PubMed, utilizando los descriptores "Nanomedicine", "Immunotherapy", "Therapeutics" y "Neoplasms", combinados en una única estrategia de búsqueda mediante el operador booleano "AND". Se incluyeron trabajos publicados entre 2019 y 2023, de libre acceso y que cubrieran tratamientos combinados, resultando diecinueve artículos para conformar esta revisión. Se analizaron biomarcadores, nanofármacos, vacunas y nanotransportadores. La terapia combinada se perfila como un enfoque terapéutico de éxito. Sin embargo, la producción masiva es difícil, faltan métodos analíticos y equipos precisos, y es necesario seguir trabajando sobre este tema.
Descriptores: Nanomedicina, Inmunoterapia, Terapêutica, Neoplasias.

Yasmim Carla Santos Fontes

Discente da Escola de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova, MG, Brasil.
E-mail: yasmimcsfontes@gmail.com

Brenda Mayra Lacerda Beatriz

Discente da Escola de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova, MG, Brasil.
E-mail: brendalacerda10@gmail.com

Letícia Conegundes Brum

Discente da Escola de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova, MG, Brasil.
E-mail: leticbrum@gmail.com

Miriam Aparecida Silva

Discente da Escola de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova, MG, Brasil.
E-mail: miriamsilva.direito@yahoo.com.br

Bruna Soares de Souza Lima

Professora Titular da Escola de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova, MG, Brasil.
E-mail: brunasoaresl@yahoo.com.br
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3199-1455>

Submissão: 02/02/2024

Aprovação: 11/07/2024

Publicação: 16/08/2024



Como citar este artigo:

Fontes YCS, Beatriz BML, Brum LC, Silva MA, Lima BSS. Imunoterapia e nanotecnologia: associação promissora no tratamento de neoplasias. São Paulo: Rev Remecs. 2024; 9(15):156-167. DOI: <https://doi.org/10.24281/rremecs2024.9.15.156167>

Introdução

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA)¹, o câncer abrange doenças distintas, com diferentes graus de malignidade, e que podem ser caracterizadas como células cujo crescimento é agressivo e desordenado, as quais podem invadir os tecidos adjacentes ou até mesmo outros órgãos. Essa patologia é o principal problema de saúde pública mundial hodiernamente, com níveis de incidência e mortalidade elevados e crescentes, principalmente em países com um baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH).

A etiologia do câncer é influenciada por fatores genéticos, pelo envelhecimento, pelos hábitos comportamentais e alimentares, por alterações no ambiente e pela exposição às substâncias contaminantes. Considerando os aspectos supracitados, o diagnóstico e o acompanhamento da doença são fundamentais para o planejamento, monitoramento e realização das intervenções voltadas para o controle da enfermidade².

O tratamento do câncer, apesar de a quimioterapia ser utilizada em larga escala, apresenta limitações. Esse procedimento terapêutico atua não somente nas células tumorais, mas também nas células saudáveis, gerando diversos prejuízos ao paciente. Desse modo, há necessidade do desenvolvimento de alternativas para o tratamento do câncer que sejam efetivas e específicas para as células cancerígenas, para maior sucesso da terapia e redução dos efeitos colaterais³.

Sob essa ótica, pode-se destacar a imunoterapia, alternativa considerada um dos principais avanços no tratamento do câncer, nos últimos anos. Essa forma de terapia baseia-se na melhoria e capacitação do

sistema imunológico do portador da doença para que esse consiga reconhecer e combater as células cancerígenas⁴. O impacto positivo da técnica no tratamento do câncer de colo de útero, que é o quarto tipo de câncer mais comum e a quarta causa mais frequente de morte entre as mulheres no mundo⁵.

Considerando o contexto das inovações em relação ao tratamento do câncer, pode-se ressaltar o desenvolvimento de nanopartículas, as quais são capazes de agir de forma mais específica em células tumorais, considerando o potencial de funcionalização das mesmas. As perspectivas de melhorias tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento do câncer, utilizando a nanomedicina somente foi possível com o aumento do conhecimento sobre a gênese e sobre o comportamento bioquímico e anatomopatológico do tecido tumoral³.

A nanotecnologia, ou bionanotecnologia, consiste na aplicação de dispositivos e/ou materiais em escala atômica ou molecular, que devido a sua estrutura, permitem a manipulação e aplicação de uma terapia para atingir certo efeito. A disseminação da nanotecnologia, devido a sua biodegradabilidade e biocompatibilidade, está presente em nanofármacos e nanotransportadores, há algum tempo. Nesse sentido, considera-se a nanotecnologia como terapia emergente com potencial para revolucionar a terapêutica associada a tumores³.

Considerando as inovações que a imunoterapia e nanomedicina promoveram na área oncológica ao longo dos anos, torna-se necessário promover, maior e melhor, compreensão acerca dos aspectos que envolvem o uso e a eficácia dessas terapias em diferentes neoplasias. Com isso, esse trabalho tem como objetivos compreender a relação entre a

imunoterapia associada à nanotecnologia no tratamento de neoplasias, e demonstrar como as nanopartículas podem ser usadas no tratamento de diversos tipos de câncer.

Material e Método

O estudo foi realizado por meio de uma revisão integrativa da literatura, a fim de esclarecer os aspectos que envolvem a nanomedicina e a utilização da mesma como alternativa nas terapias do câncer.

Estratégia de pesquisa

Primeiramente foi realizada a seleção dos descritores na plataforma DeCS/MeSH (Descritores em Ciência da Saúde - <https://decs.bvsalud.org>), os quais foram, então, combinados em uma única estratégia de busca, utilizando o operador booleano "AND": "Nanomedicine" AND "Immunotherapy" AND "Therapeutics" AND "Neoplasms". A pesquisa foi realizada na plataforma de dados PubMed (U.S. National Library of Medicine) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), e encontrou 155 trabalhos, em 25 de novembro de 2023. Em seguida

foram inseridos os seguintes filtros: textos na íntegra disponíveis de forma gratuita, manuscritos publicados nos últimos 5 anos e artigos em inglês, de modo que 64 estudos foram obtidos.

Características do estudo, seleção dos artigos e critérios de exclusão/inclusão

A inclusão dos estudos baseou-se no seguinte critério: manuscritos que contemplassem a relação entre nanomedicina e imunoterapia no tratamento de neoplasias. Primeiramente, foi procedida a leitura dos títulos dos trabalhos selecionados, e a exclusão dos resultados não correlacionados. Em seguida, foi realizada uma nova seleção, considerando os resumos dos artigos selecionados na etapa anterior. Por fim, as obras remanescentes foram analisadas na íntegra, para elegibilidade dos manuscritos para compor essa revisão.

Resultados

Como citado anteriormente, 64 resultados foram obtidos nas buscas, dos quais 19 foram selecionados, e estão apresentados abaixo seguindo a ordem de aparecimento no momento da pesquisa (Quadro 1).

Quadro 1. Representação dos artigos de revisão selecionados considerando os seguintes aspectos: nome(s) do(s) autor(es), ano de publicação e principais resultados encontrados.

Título	Autor	Ano	Resultados
Combining Nanomedicine and Immunotherapy	Shi Y, Lammers T	2019	Deve-se fazer o uso de biomarcadores para identificar quais células, vias imunossupressoras ou imunoativadoras devem ser visadas para garantir resultados terapêuticos com excelência ⁶ .
Enhancing cancer immunotherapy with nanomedicine	Irvine DJ, Dane EL	2020	Precisam ser criados métodos seguros para direcionar de forma sistêmica estimuladores imunológicos inatos e realizar pesquisas para compreender melhor o uso de materiais poliméricos para direcionar RNA ou DNA para células T e a prática da imunidade treinada ⁷ .
Nanovaccines for cancer immunotherapy	Zhang Y, Lin S, Wang XY, Zhu G	2019	Deve-se realizar pesquisas para adicionar a tecnologia das nano vacinas em vacinas convencionais ⁸ .
Recent progress in nanomedicine for enhanced cancer chemotherapy	Wei G, Wang Y, Yang G, Wang Y, Ju R	2021	Deve-se realizar mais pesquisas acerca do uso, métodos e consequências da quimioterapia combinada ⁹ .
Theranostics in immunology using nanobody derivatives	Lecocq Q, De Vlaeminck Y, Hanssens H, et al	2019	Cada vez mais estudos pré-clínicos avaliaram o uso de nanocorpos para combater com sucesso uma variedade de diferentes modelos de tumores in vivo ¹⁰ .

The EPR effect and beyond: Strategies to improve tumor targeting and cancer nanomedicine treatment efficacy	Shi Y, van der Meel R, Chen X, Lammers T	2020	Destaca-se a integração de nanomedicamentos com imunoterapia como uma estratégia promissora para melhorar os resultados do tratamento do câncer, enfatizando a importância da imagem no direcionamento tumoral ¹¹ .
Engineered Nanoparticles for Cancer Vaccination and Immunotherapy	Aikins ME, Xu C, Moon JJ	2020	O desenvolvimento contínuo e a melhoria das plataformas NP existentes são essenciais para superar desafios e possibilitar uma tradução efetiva dessas terapias para o benefício dos pacientes ¹² .
Enhancing Combined Immunotherapy and Radiotherapy through Nanomedicine	Hagan CT 4th, Mi Y, Knape NM, Wang AZ	2020	A interseção entre imunoterapia contra o câncer, radioterapia e nanotecnologia é potencialmente capaz de produzir avanços que possam ter um impacto clínico significativo com foco contínuo e esforço de pesquisa ¹³ .
Cancer nanomedicine meets immunotherapy: opportunities and challenges	Sun Q, Bai X, Sofias AM, van der Meel R, Ruiz-Hernandez E, Storm G, et al	2020	Destaca-se a sinergia entre nanomedicamentos e imunoterapia como forma de representação expansiva na abordagem terapêutica do câncer, sendo visualizada de forma eficaz em estudos clínicos recentes ¹⁴ .
RNA Nanotechnology-Mediated Cancer Immunotherapy	Lin YX, Wang Y, Blake S, Yu M, Mei L, Wang H, Shi J	2020	A terapêutica baseada em RNA emerge como uma opção vantajosa para a imunomodulação e vacinas contra o câncer, oferecendo seletividade elevada e risco reduzido de acertos fora do alvo em comparação com abordagens convencionais ¹⁵ .
Nanomedicine-mediated alteration of the pharmacokinetic profile of small molecule cancer immunotherapeutics	Van Herck S, De Geest BG	2020	Apesar de a nanotecnologia ter alcançado progresso e diversas vantagens em estudos pré-clínicos, a quantidade de sistemas de entrega em nanoescala é limitada, o que demonstra necessidade de desenvolvimento de sistemas de entrega mais versáteis para uma interpretação clínica simplificada. A limitação da progressão da nanomedicina na clínica pode estar relacionado à nanoformulação, aos regulamentos e ao processo produtivo ¹⁶ .
A tumor-targeting nanomedicine carrying the p53 gene crosses the blood-brain barrier and enhances anti-PD-1 immunotherapy in mouse models of glioblastoma	Kim SS, Harford JB, Moghe M, Slaughter T, Doherty C, Chang EH	2019	Os resultados sugerem que o SGT-53 pode aumentar a eficácia dos ICIs, melhorando os resultados no tratamento de glioblastoma, sendo necessário testar em ensaio clínico a combinação de SGT-53 com agente de bloqueio de ponto de controle imunológico ¹⁷ .
Engineering Nanoparticles to Reprogram the Tumor Immune Microenvironment for Improved Cancer Immunotherapy	Saeed M, Gao J, Shi Y, Lammers T, Yu H	2019	Os estudos reforçaram a ideia de que há evidências circunstanciais de que as nanopartículas manipuladas tendem a recrutar células imunes no tumor, superando a anergia dos linfócitos T do tumor utilizando bloqueio de vias de imunossupressão. A programação dessas células possibilita também a melhoria da eficácia antitumoral, torna-se previsível que a interação mediada por nanopartículas terá impacto significativo na clínica contra o câncer, sendo necessária melhor compreensão dos mecanismos subjacentes do sistema imune e da segurança no uso de nanopartículas, visando evitar toxicidade ¹⁸ .
Applications of Magnetite Nanoparticles in Cancer Immunotherapies: Present Hallmarks and Future Perspectives	Song Q, Javid A, Zhang G, Li Y	2021	O uso de nanopartículas magnéticas mostrou grande eficácia antitumoral com menores efeitos colaterais em estudos experimentais, consagrando-se como futura abordagem terapêutica de sucesso, agindo inclusive em metástases e recorrências de tumor. Contudo, há alta dificuldade de produção em massa, falta de métodos analíticos precisos e equipamentos para aplicação ¹⁹ .
Cancer therapy with iron oxide nanoparticles:	Soetaert F, Korangath P, Serantes D, Fiering	2020	Ressalta-se a qualidade e eficiência da nanopartícula de óxido de ferro na terapia de hipertermia contra câncer e anemia

Agents of thermal and immune therapies	S, Ivkov R		ferropriva ²⁰ .
A Novel P53 Nanomedicine Reduces Immunosuppression and Augments Anti-PD-1 Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer in Syngeneic Mouse Models	Kim SS, Harford JB, Moghe M, Doherty C, Chang EH	2022	Foi observado que o SGT- 53, além de produzir resposta eficaz contra o câncer, também atua reduzindo as células supressoras e aumentando a atividade das células T citotóxicas ²¹ .
A paradigm shift in cancer nanomedicine: from traditional tumor targeting to leveraging the immune system	Sofias AM, Combes F, Koschmieder S, Storm G, Lammers T	2021	O uso racional da nanotecnologia é capaz de auxiliar no câncer, ajudando o sistema imune restaurar o equilíbrio imunológico a nível de todo o corpo ²² .
Development of Facile and Versatile Platinum Drug Delivering Silicasome Nanocarriers for Efficient Pancreatic Cancer Chemo-Immunotherapy	Liu X, Jiang J, Chang CH, Liao YP, Lodico JJ, Tang I, Zheng E, Qiu W, Lin M, et al	2021	Mostrou-se a eficácia da injeção intravenosa de silicossoma, evidenciando uma melhoria na resposta quimioterápica do tumor e uma redução significativa na toxicidade da medula óssea. Além disso, mostrou-se, também, a eficácia da resposta quimioimunoterápica após a administração de anticorpo anti-PD1 ²³ .
Caspase-cleavable peptide-doxorubicin conjugate in combination with CD47-antagonizing nanocage therapeutics for immune-mediated elimination of colorectal cancer	Lee NK, Choi JU, Kim HR, Chung SW, Ko YG, Cho YS, Park SJ, Lee EJ, Kim SY, Kim IS, Byun Y	2021	São demonstrados benefícios imunológicos conferidos por conjugado peptídico dextrorubicina clivável por caspases MPD-1 ²⁴ .

Discussão

Pode-se destacar, primeiramente, o uso racional da nanotecnologia é capaz de auxiliar no câncer, ajudando o sistema imune a restaurar o equilíbrio imunológico a nível de todo o corpo, podendo ser exemplificado pelo fato de que a quimioterapia combinada é evidenciada em muitos estudos devido à sua eficácia frente às formas terapêuticas não combinadas. Um exemplo disso é a sinergia entre radioterapia e imunoterapia, levando em consideração que a radioterapia não apenas trata doenças locais, mas também aprimora a imunoterapia, regula positivamente o MHC I, aumenta a disponibilidade de novos antígenos e libera citocinas²².

Dessa forma, a nano terapêutica é apontada como um meio de potencializar ambos os tratamentos para melhorar os efeitos finais e a interseção entre

imunoterapia contra o câncer, sendo a radioterapia e a nanotecnologia reconhecidas como uma área fascinante da ciência, com a expectativa de que avanços nesse campo possam ter um impacto clínico significativo com foco contínuo e esforço de pesquisa¹³.

Entretanto, apesar da quimioterapia ser uma das modalidades mais importantes de tratamento do câncer atualmente, os quimioterápicos convencionais geralmente induzem efeitos colaterais graves devido à sua baixa meia-vida no sangue e à rápida distribuição em tecidos e órgãos saudáveis. Nesse sentido, é preciso explorar e desenvolver métodos mais eficientes, com o intuito de melhorar a quimioterapia, como por exemplo, reunir uma combinação de diferentes métodos de tratamento baseados na nanomedicina para alcançar um tratamento eficaz do câncer, realizar estudos sobre segurança clínica,

farmacocinética, bioestabilidade e efeitos terapêuticos globais. Em resumo, a nanotecnologia é uma ferramenta eficaz para melhorar a quimioterapia do câncer, mas ainda há um longo caminho a ser percorrido, sendo necessário enfrentar desafios antes que a utilização clínica generalizada possa ser alcançada⁹.

Ademais, foi observado a sinergia entre nanomedicamentos e imunoterapia como forma de representação expansiva na abordagem terapêutica do câncer. Isso pode ser visto, por meio de estudos que evidenciaram a nanoimunoterapia por uma notável eficácia terapêutica em estudos pré-clínicos, e por também ter apresentado resultados positivos em ensaios clínicos recentemente concluídos ou em andamento. Contudo, desvendar todo o potencial dessa combinação desafiadora demanda uma imersão nas complexidades inerentes ao design de nanomateriais e à elaboração estratégica de ensaios clínicos. Com isso, torna-se crucial enfrentar tais questões com meticulosidade, visando desbravar os caminhos da nanoimunoterapia, permitindo sua aplicação mais ampla e, conseqüentemente, uma apreciação generalizada de seus benefícios, ressaltando que esses avanços não apenas ampliam o horizonte terapêutico, mas também prometem contribuir substancialmente para a oferta de opções de tratamento mais robustas, desenhadas para atender às necessidades dos pacientes em busca de soluções inovadoras e eficazes¹⁴.

Em continuidade, existem atualmente diversos desafios que impactam a execução clínica da imunoterapia, desta forma, precisam ser criados métodos seguros para direcionar de forma sistêmica estimuladores imunológicos inatos, como STING ou

agonistas de TLR para tumores, uma vez que, embora esses agentes demonstrem uma atividade antitumoral potente quando administrados por via intratumoral em modelos pré-clínicos, tal via de administração não garante evitar a distribuição sistêmica e subsequente toxicidade dos compostos utilizados nos estimuladores imunológicos inatos, além disso, a forma intratumoral pode impedir a ação direta dos agentes sobre a doença disseminada⁷.

Ademais, o uso de materiais poliméricos para direcionar RNA ou DNA para células T foi recentemente relatado, entretanto, a eficácia da transferência *in vivo* permanece mínima e ainda não se sabe se mRNAs de vida curta ou DNAs transposons de integração aleatória são a solução certa. No entanto, o impacto potencial de um meio seguro e eficaz para a entrega de genes a linfócitos ou outras células imunitárias *in vivo* não podem ser subestimadas⁷.

Por fim, a prática da imunidade treinada que é caracterizada pela hiperresponsividade das células mieloides a estímulos inatos, induzidos através de reprogramação epigenética e metabólica, tem sido nomeada como uma potencial estratégia para o combate ao câncer, pois a capacidade das nanopartículas de atingir a medula óssea e as células mieloides faz com que abordagens baseadas em nanomedicina para a execução dessa tarefa pareçam atraentes⁷.

Por conseguinte, em relação à aplicação da nanomedicina, nanocorpos são estruturas que bloqueiam as interações proteína-proteína essenciais, redirecionam as células efetoras ou atuam como conjugados nanocorpo-droga, bem como traçadores para imagens moleculares. Além disso, suas

características como tamanho pequeno, estabilidade, afinidade e facilidade de engenharia em construções multifuncionais têm um papel central na investigação científica no campo da engenharia de anticorpos. Assim, cada vez mais estudos pré-clínicos avaliaram o uso de nanocorpos para combater com sucesso uma variedade de diferentes modelos de tumores *in vivo*. Relacionado a isso, apesar de diversos avanços no âmbito pré-clínico terem ocorrido, para que a imunoterapia evolua progressivamente, deve ser feito o uso de biomarcadores para identificar quais células, vias imunossupressoras ou imunoativadoras devem ser visadas para garantir resultados terapêuticos com excelência. Com a realização dessa ideia, será possível praticar o desenvolvimento de nanomedicamentos imunomoduladores, executar a tradução clínica dos nanomedicamentos em geral e contribuir para o estabelecimento de melhores tratamentos para pacientes com câncer^{6,10}.

Destarte, outro uso da nanotecnologia foi desenvolvido utilizando uma abordagem de carregamento de medicamento eficaz e simples a fim de se permitir a entrega de medicamentos por um nanocarreador de silicossoma. Mostrou-se a eficácia da injeção intravenosa de silicossoma, evidenciando uma melhoria na resposta quimioterápica do tumor e uma redução significativa na toxicidade da medula óssea. Também foi observada a eficácia da resposta quimioimunoterápica após a administração de anticorpo anti- PD1²³.

Levando em consideração que o modo como as nanopartículas adentram os tumores é complexo, está sendo discutida a importância do efeito de maior permeabilidade e retenção (EPR) nas células humanas. Por isso, foi observada a necessidade de utilizar

métodos capazes de quantificar esse efeito sugerindo o uso de imagens não invasivas para estratificação de pacientes. Com isso, diversas abordagens foram discutidas visando aprimorar a eficácia dos nanomedicamentos, incluindo correlacionar tratamentos farmacológicos e físicos, direcionar ativamente, fazer uso de materiais de nanocarregadores sensíveis a estímulos e combiná-los com a imunoterapia¹¹.

Além das abordagens tradicionais de direcionamento tumoral, destacam-se estudos que exploraram transcitose e nanopartículas ultrapequenas para melhorar a eficiência. Somado a isso, os autores abordaram a preparação do microambiente tumoral, enfatizando estratégias físicas e fisiológicas para remodelar o ambiente tumoral. Isso é realizado por meio do direcionamento ativo, o qual utiliza ligantes específicos para tumores, como anticorpos e peptídeos, tornando-se uma estratégia complementar ao direcionamento passivo baseado no EPR¹¹.

Também é estudada a combinação de nanomedicamentos para tratamento do câncer, ressaltando sinergias entre diferentes agentes terapêuticos. Com isso, destaca-se que a integração de nanomedicamentos com imunoterapia é uma estratégia promissora para melhorar os resultados do tratamento do câncer, enfatizando a importância da imagem no direcionamento tumoral e na nanomedicina translacional, destacando os avanços em sistemas farmacológicos guiados por imagem e técnicas de imagem quantitativa¹¹.

Destaca-se, ainda, que a imunoterapia avança no sentido da terapia combinada. Tal concepção nova já faz parte dos ensaios clínicos, visto que a maioria dos

estudos relacionados a terapia imune utiliza tal combinação. Enquanto os resultados do tratamento das células CAR-T têm potencial para melhora se associados com inibição dos pontos de controle, tumores resfriados imunes não respondem bem à tal inibição. Com base nisso, terapias que utilizam combinação que aumenta a infiltração de linfócitos T efetores apresentam resultados terapêuticos positivos¹⁶.

Além disso, vale discorrer acerca da heterogeneidade intertumoral e variações entre pacientes, uma vez que, tumores heterogêneos não devem ser tratados de forma semelhante e a escolha da imunoterapia combinada correta deve se relacionar ao tipo de expressão e citocinas encontradas no tumor, sendo necessário para isso biomarcadores facilmente detectáveis. Além disso, cabe ressaltar que a exposição sistêmica a tratamentos que modulam o sistema imune pode acarretar graves reações, até mesmo morte¹⁶.

Na última década, houve o desenvolvimento de estratégias como conjugação e encapsulamento que permitem alterar a farmacocinética das terapias. Ademais, apesar de a nanotecnologia ter alcançado progresso e diversas vantagens em estudos pré-clínicos, a quantidade de sistemas de entrega em nanoescala é limitada, o que demonstra necessidade de desenvolvimento de sistemas de entrega mais versáteis para uma interpretação clínica simplificada. A limitação da progressão da nanomedicina na clínica pode estar relacionado à nanoformulação, aos regulamentos e ao processo produtivo. Somado a isso, a acumulação de macromoléculas em tumores é conhecida, mas pode ser melhorada usando direcionamento, mas isso gera dificuldades

relacionadas ao processo de produção e questões de regulação. Ademais, nanomedicamentos são considerados multicomponentes, uma novidade na área médica mais complexa do que as terapias de agente único¹⁶.

Além disso, para questões de qualidade geral, o nanocarreador precisa ser analisado quanto a composição do polímero, capacidade de carga, densidade de ligante e automontagem, o que pressiona o processo de produção. Pode-se até mesmo reproduzir em escala laboratorial, mas dificilmente a produção em grande escala é possível devido a mecanismos complexos em cada etapa de produção, sendo necessários esforços de todos os ramos, precisando-se considerar, à medida que surgem novos materiais, a relação entre complexidade e simplicidade. Enquanto o assunto se estabiliza e cresce, podem ser possíveis alterações regulatórias que abram portas para mais terapias associadas à nanomedicina¹⁶.

Em continuidade, os estudos reforçam a ideia de que o sistema imune pode ser herói ou vilão, além de haver evidências circunstanciais de que as nanopartículas manipuladas tendem a recrutar células imunes no tumor, superando a anergia dos linfócitos T do tumor utilizando bloqueio de vias de imunossupressão, a programação dessas células possibilita também a melhoria da eficácia antitumoral¹⁸.

É previsível que a interação mediada por nanopartículas terá impacto significativo na clínica contra o câncer, sendo necessária melhor compreensão dos mecanismos subjacentes do sistema imune e da segurança no uso de nanopartículas, visando evitar toxicidade. Além disso, as respostas

falhas e autoimunes, a ausência de antígenos específicos do tumor e variação na expressão dos pontos de controle, além da falta de resposta limitada a bloquear pontos de controle são importantes desafios para a imunoterapia na oncologia¹⁸.

Tais limitações expõem urgente necessidade de terapias combinadas para atingir ao mesmo tempo vias imunossupressoras e imunoestimuladoras para bons resultados terapêuticos, sendo necessário melhor entendimento de mecanismos associados a células tumorais que escapam da imunidade e respostas antitumorais imunes deletérias para derrotar neoplasias malignas. Embora o sucesso aclamado de nanopartículas no combate a tumores malignos seja, em alguns casos, exagerado, é previsível um futuro em que haverá derrota da metástase tumoral de forma corriqueira¹⁸.

Além disso, apesar de diversas abordagens terem sido discutidas, torna-se um desafio traduzir resultados de animais para humanos, sendo a escolha do modelo animal humanizado e a escolha de nanocarreadores corretos crucial para promoção da imunoterapia antineoplásica mediada por nanopartículas¹⁸.

Por fim, a biossegurança e a difícil reprodução do nanovetor atrapalham a tradução clínica da imunoterapia contra neoplasias baseada em nanopartículas, porém, ao considerar todo o exposto, pode-se melhorar substancialmente a taxa de sobrevivência a neoplasias malignas com a ampliação do espectro de resposta de pacientes com tumores malignos à imunoterapia¹⁸.

Outro aspecto a ser destacado é o fato da terapêutica baseada em RNA, incluindo siRNA, microRNA e mRNA, estar emergindo como uma opção

vantajosa para a imunomodulação e vacinas contra o câncer, oferecendo seletividade elevada e risco reduzido de acertos fora do alvo em comparação com abordagens convencionais, como proteínas, anticorpos e terapia baseada em células. Isso pode ser compreendido devido à versatilidade e à amplitude das funções regulatórias da terapêutica baseada em RNA na imunoterapia superam significativamente outras terapias baseadas em proteínas ou anticorpos, já que a capacidade de desencadear respostas imunes contra o câncer mais rápidas e eficazes, sem a necessidade de uma penetração profunda no tumor, destaca-se como uma vantagem notável sobre as nanomedicinas tradicionais contra o câncer¹⁵.

Além disso, estudos apontaram que explorando o potencial dessas terapêuticas de RNA, diversas plataformas de entrega baseadas em nanopartículas têm sido extensivamente investigadas, desde nanomateriais à base de lipídios até sistemas poliméricos, inorgânicos e bioinspirados. Essas nanopartículas não apenas transportam cargas terapêuticas para células ou tecidos-alvo, mas também desempenham funções regulatórias cruciais na imunoterapia baseada em RNA¹⁵.

Apesar do sucesso em estudos pré-clínicos, a tradução dessas aplicações para a clínica enfrenta desafios substanciais, destacando-se questões de estabilidade e segurança *in vivo*, como citotoxicidade e estimulação imunológica indesejável, as quais representam obstáculos que demandam abordagens cuidadosas. Por isso, a otimização da biocompatibilidade, biodegradabilidade e direcionamento celular eficiente são cruciais para superar esses desafios. Por isso, a combinação de nanoimunoterapia, mediada por RNA, com

tratamentos convencionais, como quimioterapia e imunoterapias atuais, revela um horizonte promissor para aprimorar a eficácia do tratamento do câncer no futuro clínico¹⁵.

Por conseguinte, o uso de hipertermia associada a nanopartículas pode eliminar diretamente células tumorais, melhorando também a resposta imune. Porém, é necessária extensa pesquisa devido a desafios de alta complexidade, como interação nanobiológica com o corpo, além de entraves técnicos, fisiológicos e específicos do tumor, incluindo comportamento de fuga do sistema imune e a dificuldade em aumentar a imunidade desejada sem aumentar efeitos colaterais graves, sendo ainda importante pontuar as dificuldades das moléculas magnéticas de burlar o sistema imune e barreiras do corpo limitando sua atuação a local alvo¹⁹.

Assim, como foram encontrados resultados promissores na imuno-oncoterapia em sinergia com nanopartículas magnéticas, acredita-se que haja potencial de exploração de partículas magnéticas com resultados clínicos satisfatórios¹⁹.

Nesse viés, o potencial de interação e modificação da biologia imune do câncer pela nanotecnologia e o estudo aprofundado dessa combinação que pode levar a tratamentos mais eficazes contra a doença, porém, os produtos aprovados e a eficácia comprovada ainda são mínimos. Ainda se tratando de nanopartículas com potencial para tratamento com hipertermia, após investimentos pré-clínicos, ressaltou-se a qualidade e eficiência da nanopartícula de óxido de ferro, a qual mostrou-se segura e confiável na terapia de hipertermia contra câncer e anemia por deficiência de ferro, e até mesmo no diagnóstico da doença.

Também foi observado o sucesso clínico do ferro injetável diante da sua interação com o sistema imune inato e evidencia um estudo que aduz que esta potente nanopartícula pode induzir respostas imunes antitumorais²⁰.

Além disso, como forma alternativa da prática em questão, de acordo com Kim et al.¹⁷ (2019) a inserção do gene wtp53 funcional através da terapia gênica p53 direcionada ao tumor (SGT-53) pôde aumentar o bloqueio do ponto de controle imunológico anti-PD-1, convertendo tumores de glioblastoma que não respondiam (tumores frios imunologicamente) em tumores responsivos à terapia imunitária anti-PD-1. Os resultados sugerem que o SGT-53 aumentou a eficácia terapêutica, melhorando os resultados no tratamento de glioblastoma, sendo necessário testar em ensaio clínico a combinação de SGT-53 com agente de bloqueio de ponto de controle imunológico¹⁷.

Destarte, visando melhorar os resultados dos pacientes com câncer de pulmão, demonstra-se benéfico, mas não totalmente eficaz, o uso de inibidores do ponto de controle imunológico (ICIs). Para que essa terapia se torne mais eficiente, estuda-se a hipótese de uma terapia genética P53 através de uma nanomedicina direcionada ao tumor – SGT-53 – com o objetivo de aumentar a imunoterapia anti-morte celular programada (PD1). Isso pode ser observado com estudos experimentais em camundongos, os quais mostraram que a restauração da função normal do P53 potencializando o PD1, inibindo o crescimento do tumor, além de agirem como prolongadores de sobrevivência dos animais testados. Assim, além de produzir respostas eficazes

contra o câncer, o SGT-53 reduz as células supressoras e aumenta a atividade das células T citotóxicas²¹.

Os resultados demonstram a capacidade do uso de MPD-1, indutor da morte celular imunogênica de células de câncer colorretal, por meio de experimentos em camundongos. Essa eficácia acerca da influência do MPD-1 sobre o CDI foi confirmada pelos marcadores representativos Western Blot e ELISA, resultando na concretização dos benefícios imunológicos trazidos pelo conjugado peptídeo dexorrubicina clinável por caspases MPD-1²⁴.

Como complementariedade ao uso da imunoterapia associada à nanotecnologia no tratamento de neoplasias, emerge como foco central de prevenção, o uso de vacinas contra o câncer, que tem um enorme potencial para promover respostas imunes específicas com autoimunidade adversa mínima, melhorando a imunossupressão local e entrando em sinergia com outras abordagens imunoterapêuticas. Porém, é necessário que desafios que a imunoterapia enfrenta atualmente sejam superados, como baixas taxas de resposta e a ocorrência de eventos adversos relacionados ao sistema imune⁸.

De forma análoga, as nanovacinas são projetadas para aumentar a imunogenicidade dos antígenos tumorais e podem ser baseadas em antígenos isolados ou em células tumorais inteiras, apresentando esses antígenos em seu estado nativo, o que resulta em respostas amplificadas das células T antitumorais. Além disso, os autores destacam como as nanopartículas podem ser aplicadas para entregar quimioterápicos de forma direcionada. Entretanto, apesar dos progressos, há desafios importantes na tradução clínica dessas terapias¹².

As nanovacinas, por exemplo, demonstraram eficácia em pesquisas, mas enfrentam dificuldades na aplicação clínica devido à falta de compreensão das correlações entre o comportamento da nanovacina, a biologia do paciente e a heterogeneidade da doença⁸, além de questões envolvendo biossegurança, desafios regulamentares, analíticos, e de fabricação, levando à conclusão acerca da necessidade de criar-se uma padronização¹². Ainda assim, são uma opção promissora para elevar o potencial das vacinas contra o câncer.

Conclusão

Conclui-se, desse modo, que devido ao grande crescimento no âmbito das pesquisas, o uso de nanopartículas mostrou grande eficácia antitumoral com menores efeitos colaterais em estudos experimentais, consagrando-se como futura abordagem terapêutica de sucesso, agindo inclusive em metástases e recorrências de tumor.

Contudo, há alta dificuldade de produção em massa, falta de métodos analíticos precisos e equipamentos para aplicação, tornando-se de suma importância que sejam elaborados mais trabalhos acerca do assunto.

Referências

1. Instituto Nacional do Câncer. O que é câncer? Rio de Janeiro. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>>.
2. Santos M, et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil: 2023-2025. Rev Bras Cancerologia. 2023; 69.
3. Rodrigues POP, Claudiano ARF, Araújo EPQ. Nanotecnologia aplicada ao tratamento do Câncer. Observatorio de la Economía Latinoamericana. 2023; 21:10501-10513.
4. Ferreira MCM, et al. Detecção precoce e prevenção do câncer do colo do útero:

conhecimentos, atitudes e práticas de profissionais da ESF. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2020; 27:2291-2302.

5. Júnior ATF, et al. Imunoterapia: uma revisão sobre os novos horizontes no combate ao câncer. *Rev Medicina*. 2020; 99:148-155.

6. Shi Y, Lammers T. Combining nanomedicine and immunotherapy. *Accounts of Chemical Research*. 2019; 52:1543-1554.

7. Irvine DJ, Dane EL. Enhancing cancer immunotherapy with nanomedicine. *Nature Reviews Immunology*. 2020; 20:321-334.

8. Zhang Y, et al. Nanovaccines for cancer immunotherapy. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2019; 11:1559.

9. Wei G, et al. Recent progress in nanomedicine for enhanced cancer chemotherapy. *Theranostics*. 2021; 11.

10. Lecocq Q, et al. Theranostics in immunoncology using nanobody derivatives. *Theranostics*. 2019; 9:7772.

11. Shi Y, et al. The EPR effect and beyond: Strategies to improve tumor targeting and cancer nanomedicine treatment efficacy. *Theranostics*. 2020; 10(17).

12. Aikins ME, Xu C, Moon JJ. Engineered nanoparticles for cancer vaccination and immunotherapy. *Accounts of chemical research*. 2020; 53(10):2094-2105.

13. Hagan IVCT, et al. Enhancing combined immunotherapy and radiotherapy through nanomedicine. *Bioconjugate Chemistry*. 2020; 31:2668-2678.

14. Sun Q, et al. Cancer nanomedicine meets immunotherapy: opportunities and challenges. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020; 41:954-958.

15. Lin YX, et al. RNA nanotechnology-mediated cancer immunotherapy. *Theranostics*. 2020; 10(1):281.

16. Van Herk S, De Geest BG. Nanomedicine-mediated alteration of the pharmacokinetic profile of small molecule cancer immunotherapeutics. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020; 41:881-894.

17. Kim SS, et al. A tumor-targeting nanomedicine carrying the p53 gene crosses the blood-brain barrier and enhances anti-PD-1 immunotherapy in mouse models of glioblastoma. *International Journal of Cancer*. 2019; 145:2535-2546.

18. Saeed M, et al. Engineering nanoparticles to reprogram the tumor immune microenvironment for improved cancer immunotherapy. *Theranostics*. 2019; 9:7981-8000.

19. Song Q, et al. Applications of magnetite nanoparticles in cancer immunotherapies: present hallmarks and future perspectives. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12.

20. Soetaert F, et al. Cancer therapy with iron oxide nanoparticles: agents of thermal and immune therapies. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2020; 163:65-83.

21. Kim SS, et al. A novel P53 nanomedicine reduces immunosuppression and augments anti-PD-1 therapy for non-small cell lung cancer in syngeneic mouse models. *Cells*. 2022; 11:3434.

22. Sofias AM, et al. A paradigm shift in cancer nanomedicine: From traditional tumor targeting to leveraging the immune system. *Drug Discovery Today*. 2021; 26:1482-1489.

23. Liu X, et al. Development of facile and versatile platinum drug delivering silicasome nanocarriers for efficient pancreatic cancer chemo-immunotherapy. *Small*. 2021; 17:2005993.

24. Lee NK, et al. Caspase-cleavable peptide-doxorubicin conjugate in combination with CD47-antagonizing nanocage therapeutics for immune-mediated elimination of colorectal cancer. *Biomaterials*. 2021; 277:121105.