

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

Imunoterapias

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Imunoterapias

Estimulação Imune Inespecífica

Produtos microbianos (p. ex., bacilo Calmette-Guérin, *Propionibacterium acnes*, glucanas fúngicas, levamisol)

Carboidratos complexos (glicanos)

Citocinas (interferons, fator de necrose tumoral, interleucina-2, interleucina-4)

Matadores ativados por linfocinas (células *natural killer*, linfócitos T, linfócitos infiltrantes do tumor)

Imunização Passiva

Anticorpos monoclonais contra antígenos tumorais (sozinhos ou conjugados com toxinas)

Imunização Ativa

Células tumorais modificadas quimicamente

Vacinas de DNA contra antígenos relacionados em outras espécies

Vacinações contra vírus oncogênicos (leucemia felina, doença de Marek)

Imunoterapias Tumoriais: Contexto Histórico



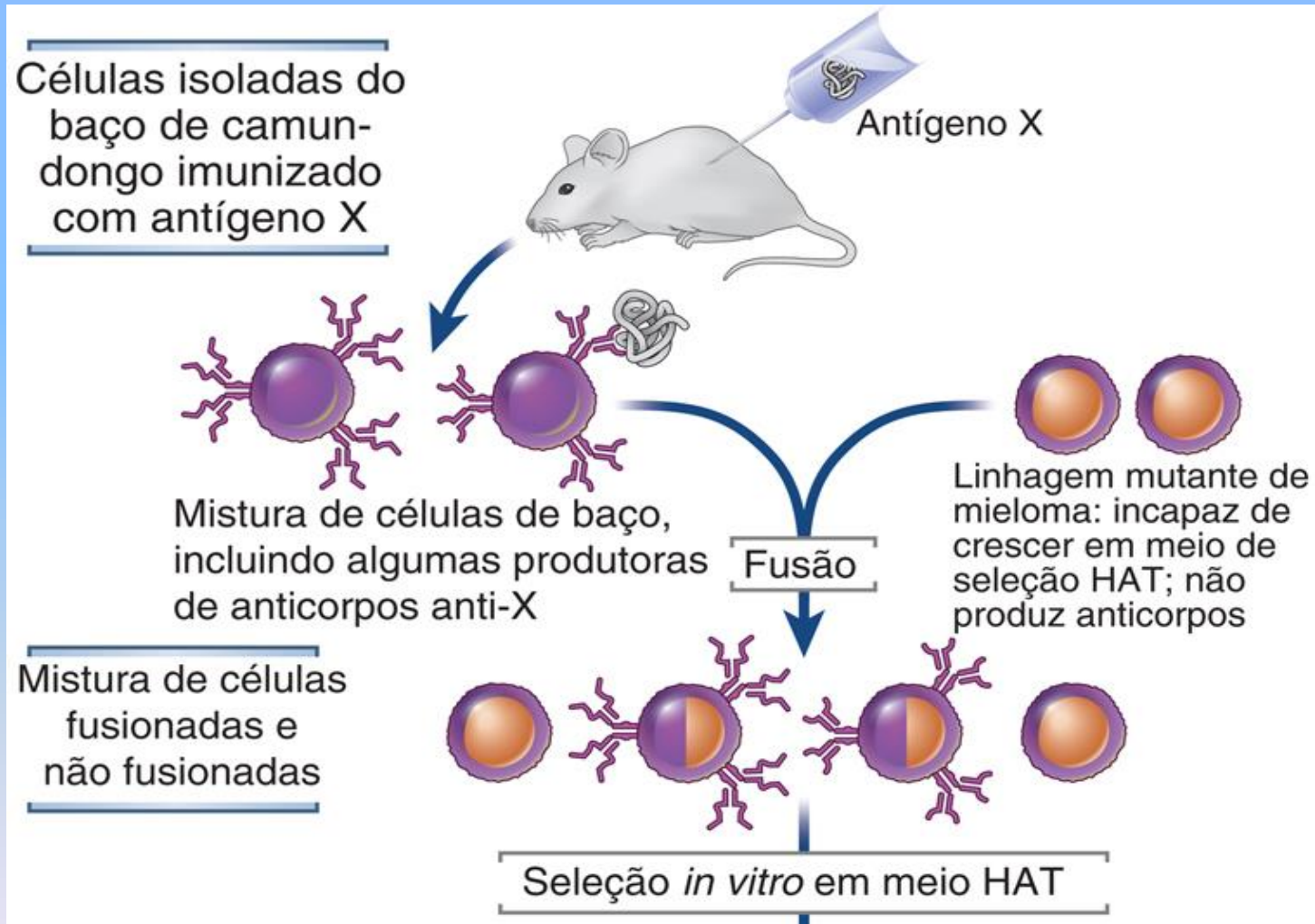
- Dr William Coley - “Father of Immuno-therapy,” – 1891

- *Pacientes com diagnóstico de sarcoma que desenvolveram erisipela causada por Streptococcus pyogenes*
- *“Toxina mista de Coley”: ele injetou bactérias nesses tumores e observou que esses sarcomas retrocederam, pois isso causou uma resposta imune levando a remissão completa e durável para pacientes com várias doenças malignas, incluindo sarcoma, linfoma e câncer testicular.*

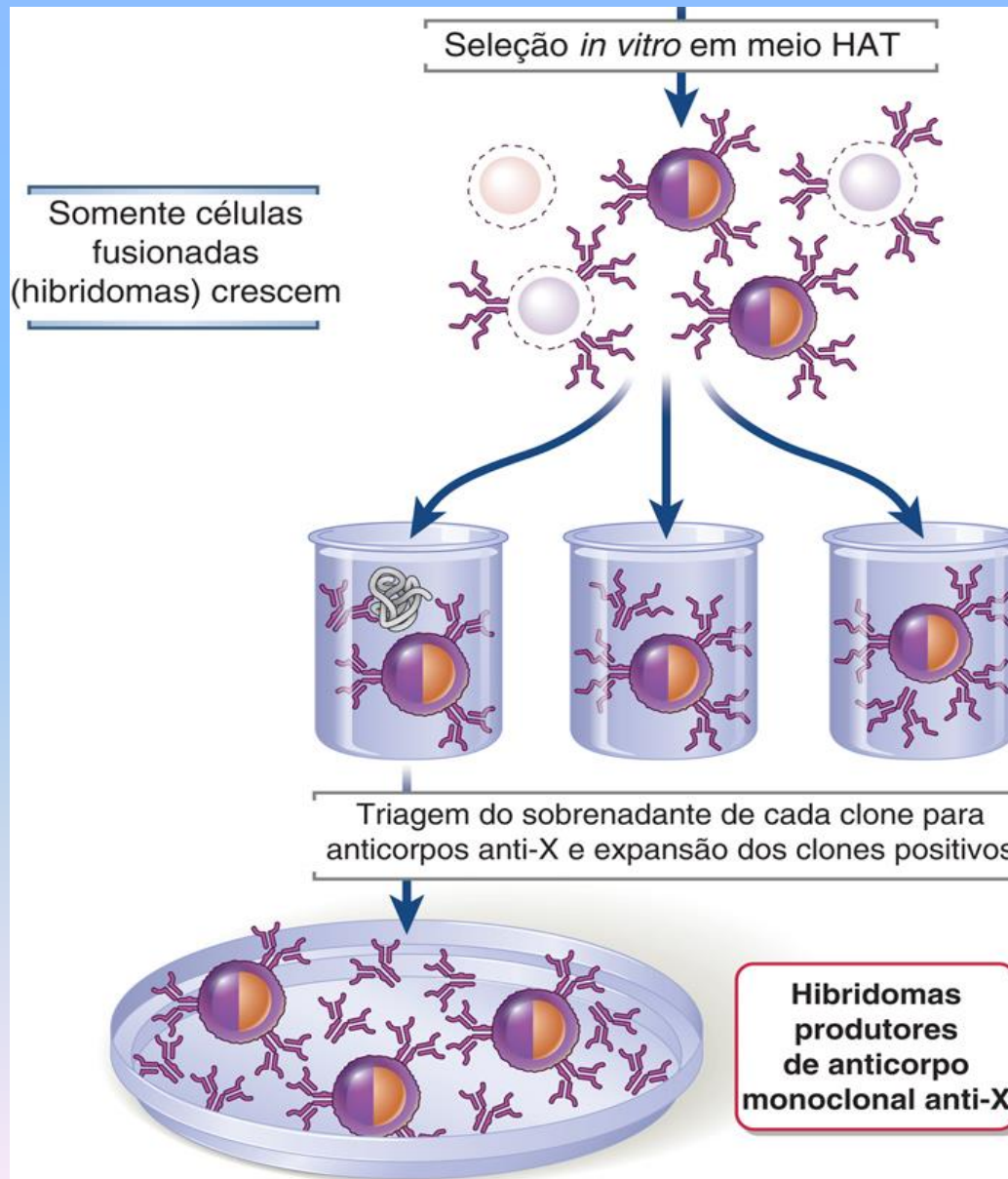
Antígenos Tumoriais – Terapias Antígeno-Específicas

Tipo de Antígeno	Exemplos
Produtos de oncogenes e genes supressores de tumor mutados	Ras mutado (10% dos carcinomas humanos; p53 mutado (50% dos tumores humanos
Produtos de oncogenes não mutados, mas superexpressos	HER2/Neu (carcinomas de mama e outros)
Formas mutadas de genes celulares não envolvidos na tumorigênese	Várias proteínas de melanoma (reconhecidas por CTLs)
Produtos de genes que são silenciosos na maioria dos tecidos normais	Antígenos câncer-testículo expressos em melanomas e carcinomas (são normalmente expressos em testículos)
Proteínas não oncogênicas normais superexpressas em células tumorais	Tirosinase, gp100, MART em melanomas
Produtos de vírus oncogênicos	Proteínas E6 e E7 do papilomavírus (carcinoma de colo de útero) Proteína EBNA-1 do EBV (linfoma associado ao EBV, carcinoma nasofaríngeo)
Antígenos oncofetais	Antígeno carcinoembrionário (vários tumores); alfa-fetoproteína
Glicolípídeos e glicoproteínas	GM2, GD2 nos melanomas
Antígenos de diferenciação tecido-específicos	Antígeno específico da próstata (carcinomas de próstata); CD20 em linfomas de células B

Anticorpos Monoclonais



Anticorpos Monoclonais



Anticorpos Monoclonais

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984



Photo from the Nobel Foundation archive.

Niels K. Jerne

Prize share: 1/3



Photo from the Nobel Foundation archive.

Georges J.F. Köhler

Prize share: 1/3



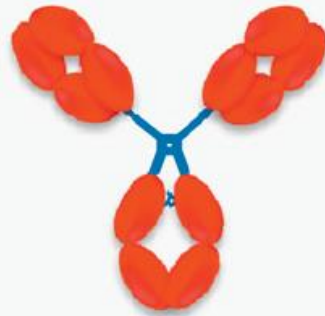
Photo from the Nobel Foundation archive.

César Milstein

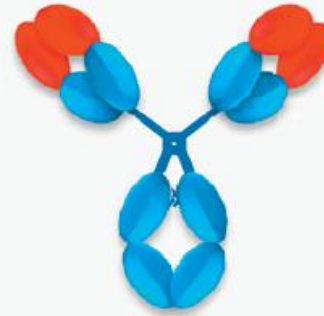
Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984 was awarded jointly to Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler and César Milstein "for theories concerning the specificity in development and control of the immune system and the discovery of the principle for production of monoclonal antibodies."

Anticorpos Monoclonais – Nomenclatura



Murine
(-omab)



Chimeric
(-ximab)



Humanized
(-zumab)



Human
(-umab)

Anticorpos Monoclonais – Usos Clínicos

Anticorpos disponíveis para terapia em 2003:

Box 5 Monoclonal antibodies approved by the US Food and Drug Administration

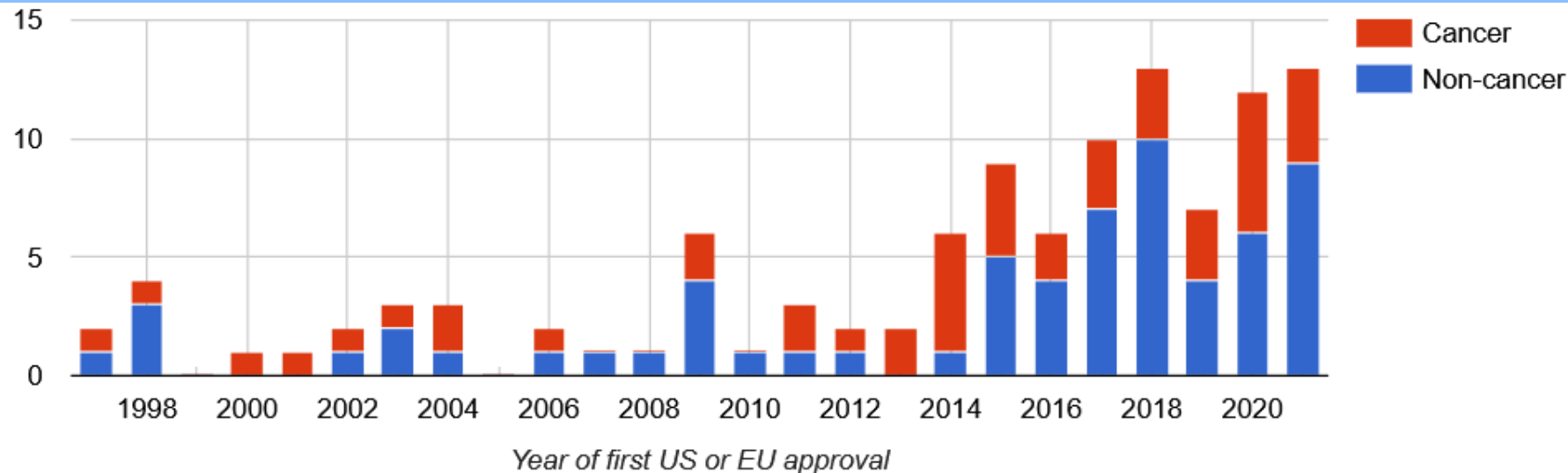
Product	Type	Target of action	Condition	Approved
Muronomab-CD3 (Orthoclone OKT3)	Mouse	CD3 antigen on T cells	Transplant allograft rejection	1986
Abciximab (ReoPro)	Chimeric	Glycoproteins IIb and IIIa on activated lymphocytes	Cardiovascular disease	1994
Daclizumab (Zenapax)	Humanized	CD25 (IL-2R α , Tac) on activated lymphocytes	Transplant allograft rejection	1997
Rituximab (Rituxan)	Chimeric	CD20 on B lymphocytes	Non-Hodgkin lymphoma	1997
Basiliximab (Simulect)	Chimeric	CD25 (IL-2R α) on activated lymphocytes	Transplant allograft rejection	1998
Palivizumab (Synagis)	Humanized	F protein on respiratory syncytial virus	Respiratory syncytial virus	1998
Infliximab (Remicade)	Chimeric	TNF- α	Rheumatoid arthritis, Crohn disease	1998
Trastuxumab (Herceptin)	Humanized	HER2 oncoprotein	Metastatic breast cancer	1998
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	Humanized, toxin-linked	CD33 on leukemic blasts	Acute myelogenous leukemia	2000
Alemzutumab (Campath 1H)	Humanized	CD52 on B, T and NK cells and monocytes	Chronic lymphocytic leukemia	2001
Ibritumomab tiuxetan (Zevalin)	Chimeric, radionuclide-linked	CD20 on B lymphocytes	Non-Hodgkin lymphoma	2002

Anticorpos Monoclonais – Usos Clínicos

Anticorpos disponíveis para terapia em 2017:

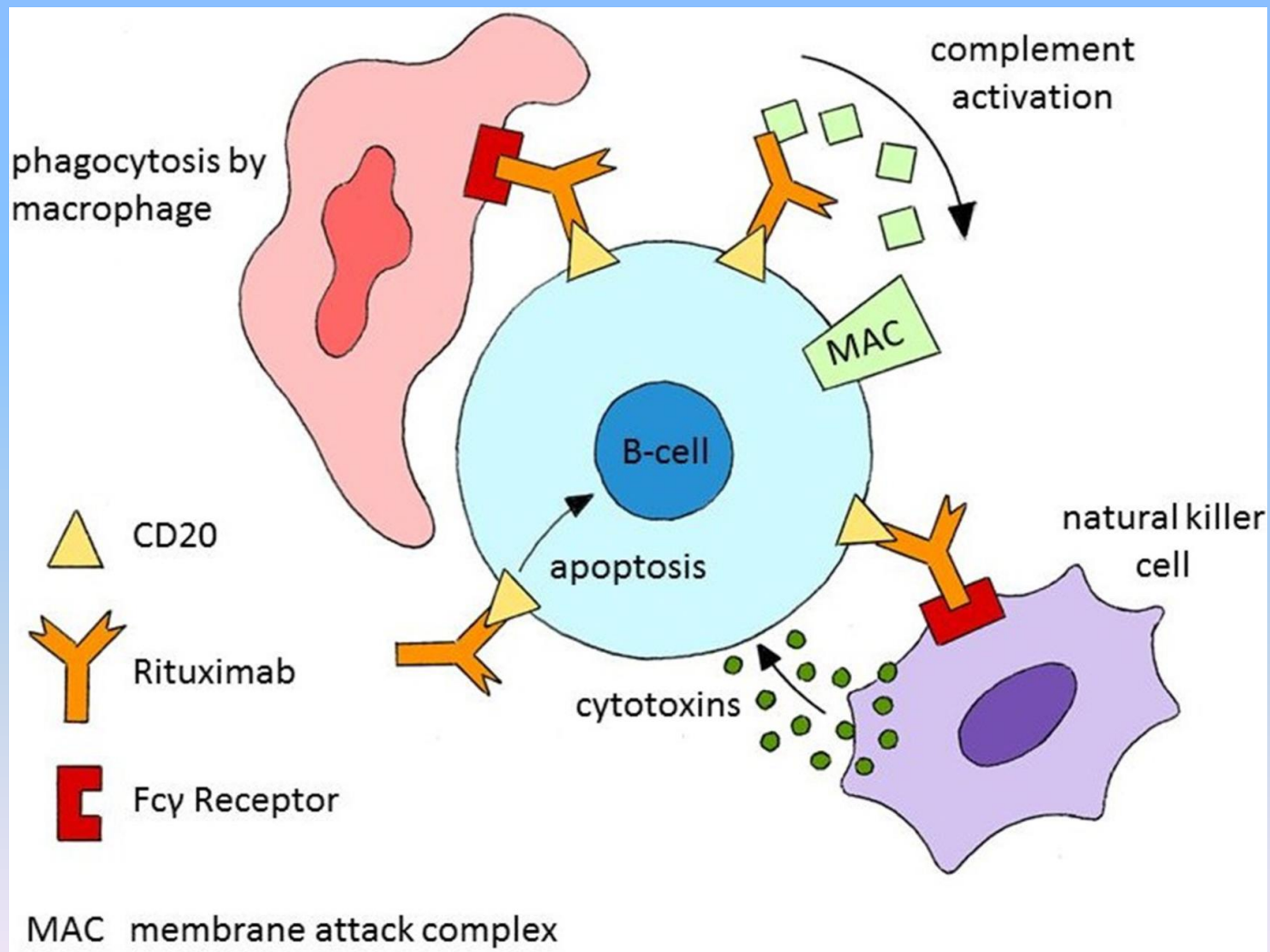
Trade name	International Non-proprietary Name (INN)	Company	Target	Type	Year of first EU EMA approval	Year of first FDA approval	Cell line	Therapeutic indication(s)
Amjevita®	Adalimumab	Amgen Europe	TNFα	Human IgG1	2017	2016	CHO	Arthritis; juvenile rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; rheumatoid colitis; ulcerative Crohn's disease; psoriasis; spondylitis; ankylosing
Zinplava™	Bezlotoxumab	Merck Sharp & Dohme Limited	C. difficile toxin B	Human monoclonal antitoxin antibody	2017	2016	CHO	Enterocolitis; pseudomembranous
Bavencio®	Avelumab	Merck Sharp & Dohme Limited	PD-L1	Human IgG1/k	Not approved	2017	CHO	Metastatic Merkel cell carcinoma
Dupixent®	Dupilumab	Regeneron Pharmaceuticals Inc	IL-4Rα	Human IgG4	Not approved	2017	CHO	Asthma; dermatitis
Imfinzi®	Durvalumab	Astrazeneca UK	PD-L1	Human IgG1/k	Not approved	2017	CHO	Metastatic urothelial carcinoma
Ocrevus™	Ocrelizumab	Genentech (Roche)	CD20	Humanized IgG1k	Not approved	2017	CHO	Multiple sclerosis
Siliq	Brodalumab	Valeant Pharmaceuticals international	IL-17RA	Human IgG2/k	Not approved	2017	CHO	Psoriasis
Cinqair™	Reslizumab	Teva Pharmaceuticals Limited	IL-5	Human IgG4/k	2016	2016	NSO	Asthma
Lartruvo	Olaratumab	Eli Lilly	PDGFR-α	Human IgG1	2016	2016	CHO	Sarcoma
Darzalex®	Daratumumab	Janssen-Cilag	CD38	Human IgG1/k	2016	2015	CHO	Multiple myeloma

Número de Terapias com Anticorpos Aprovadas nos Estados Unidos e União Européia (1997-2021)



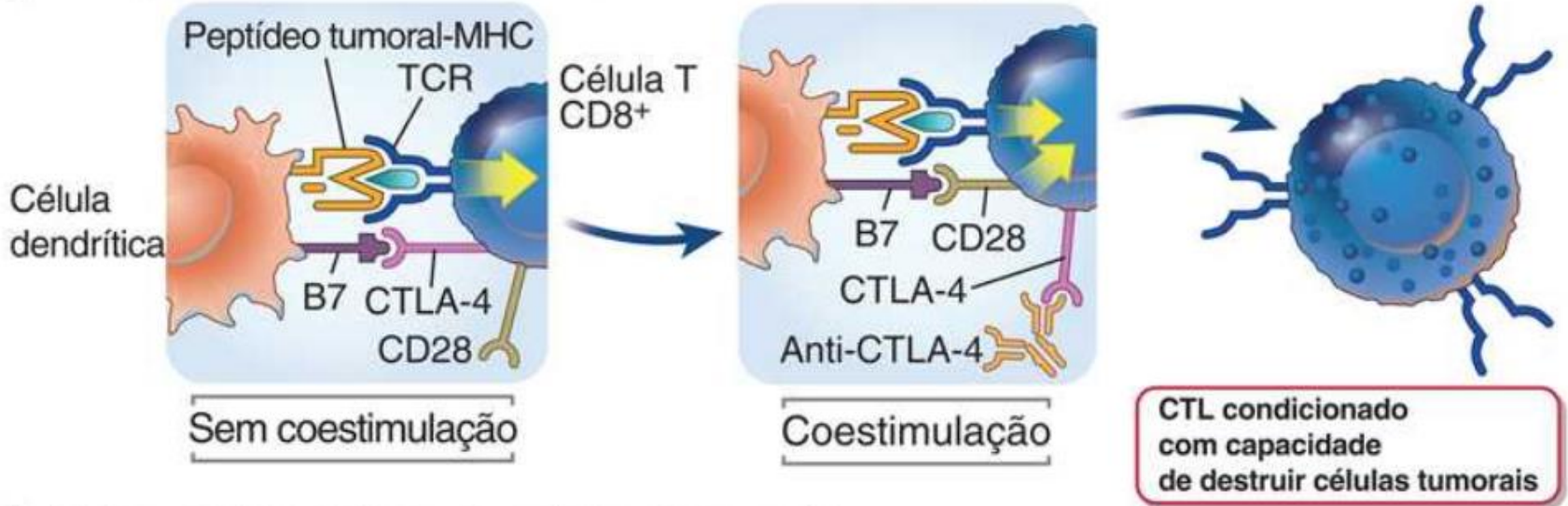
Anticorpos Monoclonais: Exemplos de Mecanismos de Ação

Ex.: Rituximab (anti-CD20)

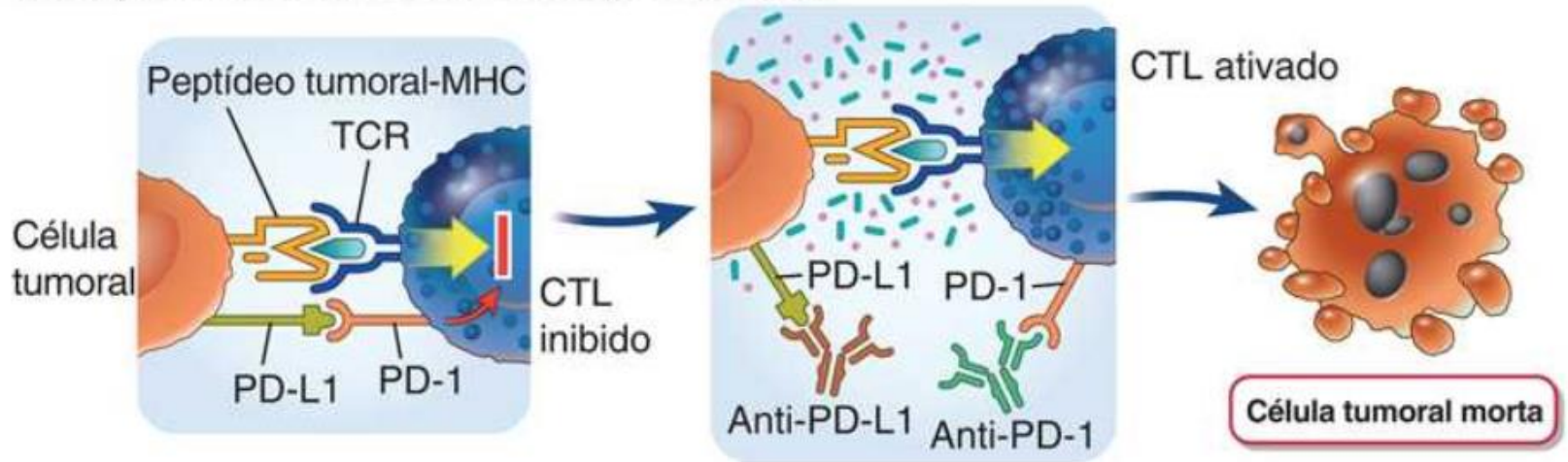


Bloqueio de Pontos de Controle

A Indução de resposta imune antitumoral no linfonodo



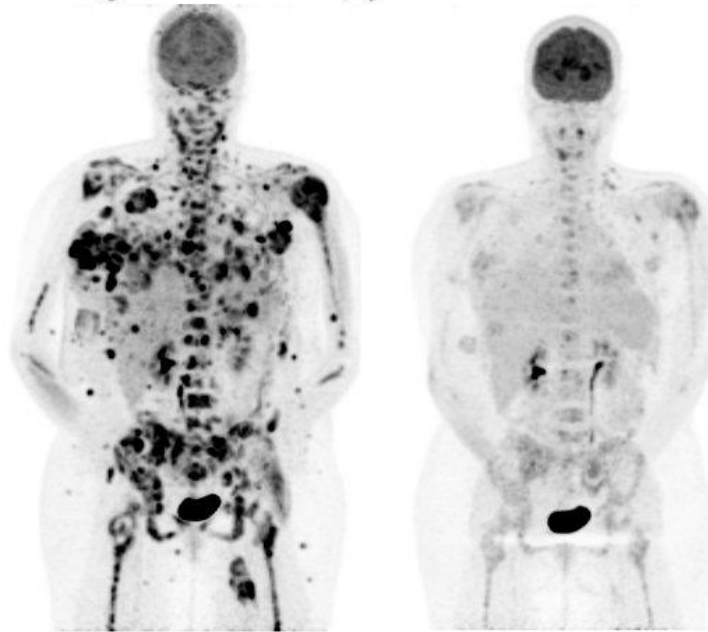
B Killing CTL-mediado de células tumorais



Anticorpos Monoclonais: Efeitos Clínicos

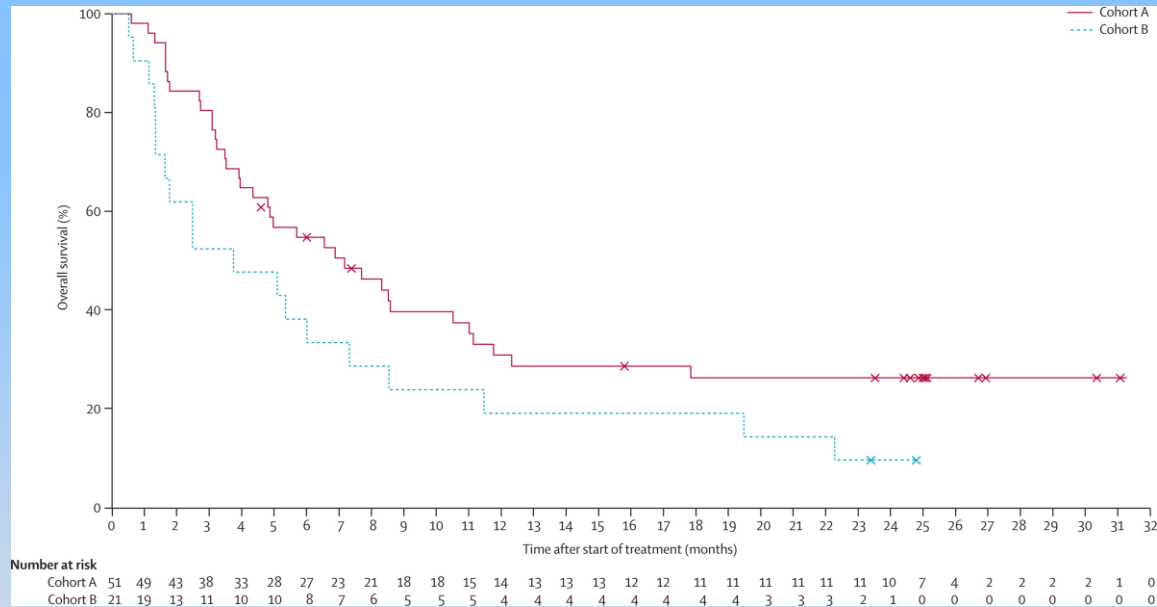
Ex.: Impilimumab (anti-CTLA-4)

Targeted Therapy for Melanoma



Widespread mets on PET

After PLX4032



Bloqueio de Pontos de Controle



HOSPITAL
SÍRIO-LIBANÊS

Anvisa aprova imunoterapia da MSD para melanoma

Publicado em 05/10/2016

<https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/imprensa/noticias/Paginas/Anvisa-aprova-imunoterapia-da-MSD-para-melanoma.aspx>

notícia | quarta-feira, 07 de Junho de 2017

ANVISA aprova nova imunoterapia para o tratamento de câncer de pulmão

A nova indicação do uso de pembrolizumabe (Keytruda) tem como base os resultados do estudo KEYNOTE-010 que reduziu em 29% o risco de morte por qualquer causa nesta população quando comparado à quimioterapia padrão.

<http://www.vilhenasilva.com.br/noticia/anvisa-aprova-nova-imunoterapia-para-o-tratamento-de-cancer-de-pulm-o->

Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud

James P. Allison

Prize share: 1/2



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud

Tasuku Honjo

Prize share: 1/2

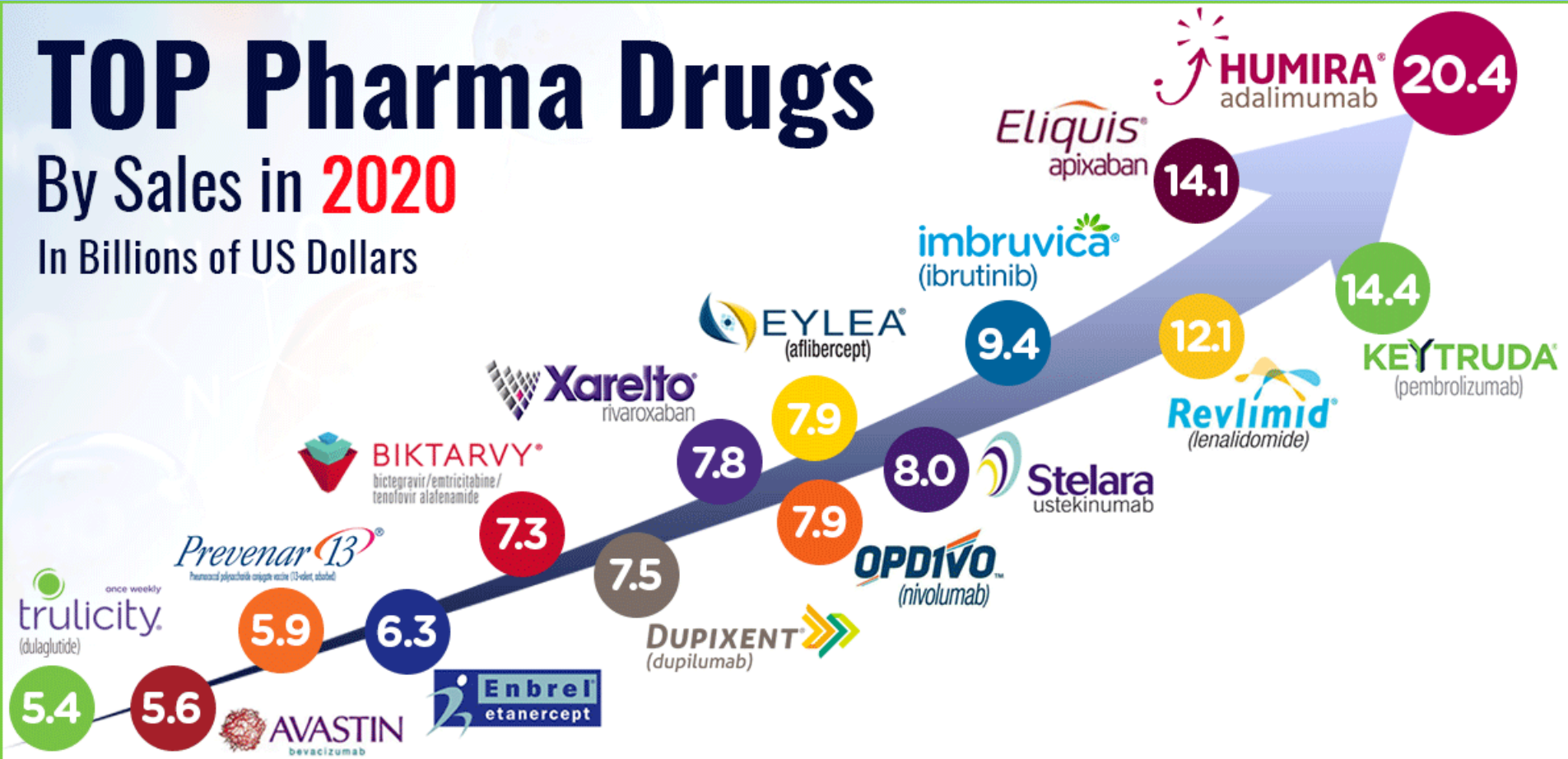
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>

Imunobiológicos: a nova fronteira

TOP Pharma Drugs

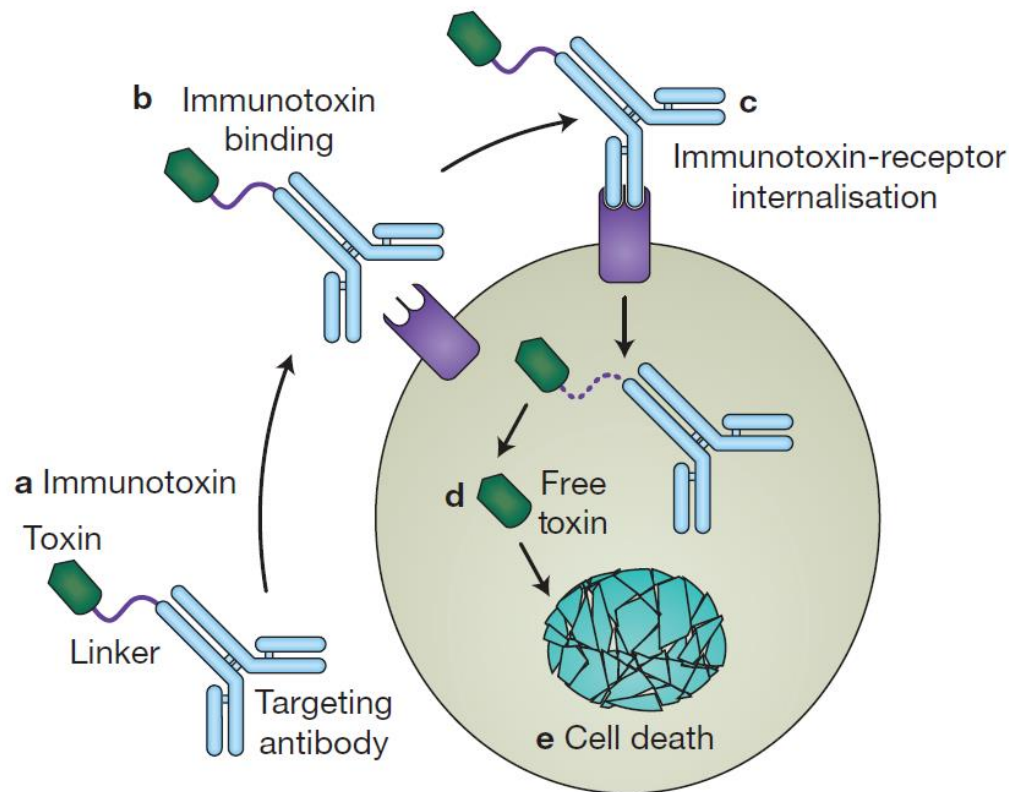
By Sales in **2020**

In Billions of US Dollars



www.pharmacompass.com

Terapia Baseada em Imunotoxina



Immunotoxin targeting in leukaemia

Expert Reviews in Molecular Medicine 2009 Published by Cambridge University Press

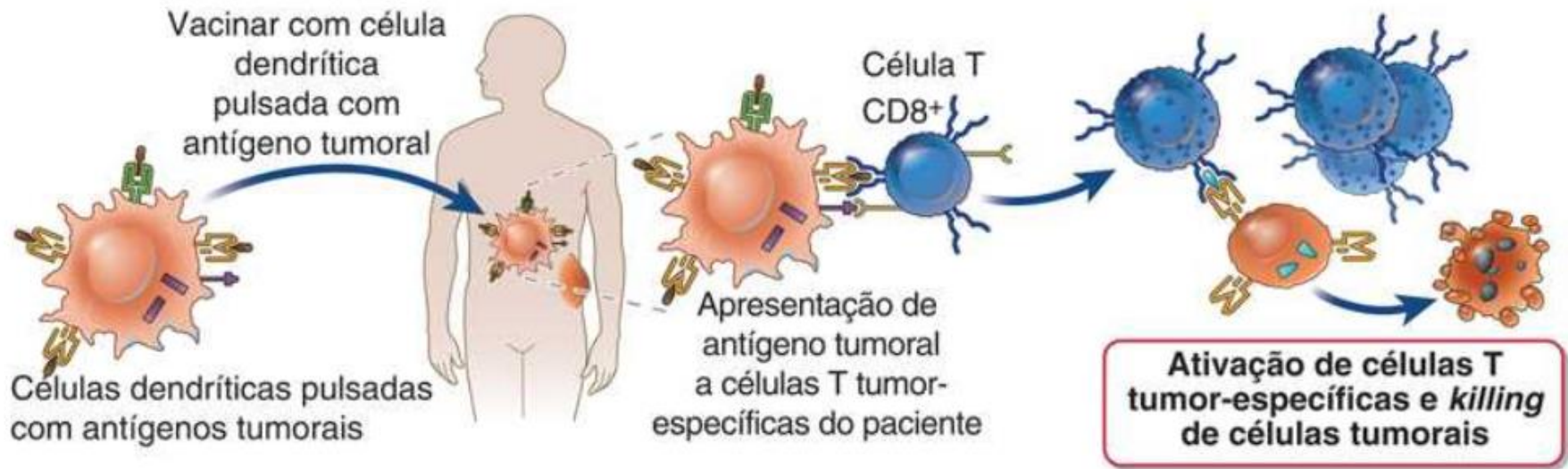
<http://www.expertreviews.org/>

expert reviews
in molecular medicine

Antibody-based therapy of leukaemia

Accession information: doi:10.1017/S1462399409001215; Vol. 11; e29; September 2009
© Cambridge University Press 2009

Terapias com Células Dendríticas



Terapias com Células Dendríticas

SCIENTIFIC AMERICAN™



[Subscribe](#) [News & Features](#) [Blogs](#) [Multimedia](#) [Education](#) [Citizen Science](#) [Topics](#)

[Home](#) » [Web Exclusives](#) »

[Web Exclusives](#) | [Health](#)

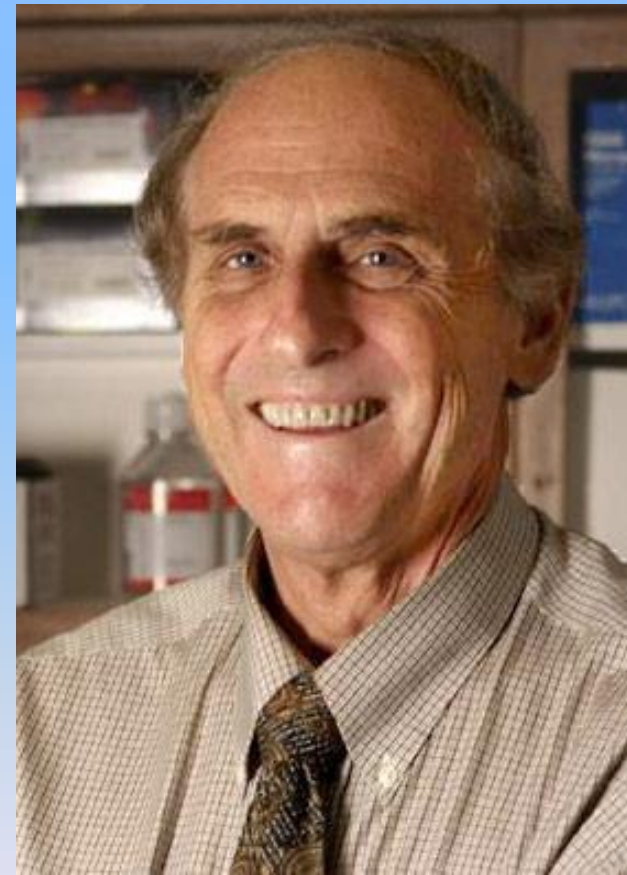
[Tweet](#) 5

[Like](#) 93

2011 Nobel Laureate Ralph Steinman Explains Discovery of Cells Used for Cancer Treatment [Video]

Announced as a prize winner just after his death from pancreatic cancer, Steinman conducted research on dendritic cells that formed the foundation of his own personalized therapies

By [Katherine Harmon](#) | December 20, 2011 | 1



Ralph M. Steinman
1943-2011

<http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=steinman-nobel-laureate-explains-discovery-dendritic-cells>

Terapia de Célula T com Receptor Antigênico Quimérico (chimeric antigen receptors - CARs)

- ***Terapia adotiva usando células T do próprio paciente transfectadas para expressar receptores antigênicos quiméricos (CARs, do inglês “chimeric antigen receptors”)***
- ***Os CARs - receptores produzidos por engenharia genética, com sítios de ligação antígeno tumoral específicos codificados por genes variáveis de imunoglobulina (Ig) recombinante e caudas citoplasmáticas contendo domínios de sinalização tanto do TCR como dos receptores de coestimulação.***

