



AVANÇOS TECNOLÓGICOS A FAVOR DA SAÚDE: IMUNOTERAPIA BACTERIANA CONTRA O CÂNCER

Sophia Santos Marinho¹
Matheus Fleury Alves²
Rayssa Fernanda Bezerra²
Bruno Debona Souto³

Resumo: O câncer causa uma a cada seis mortes no mundo, somando 10 milhões de óbitos por ano. As terapias antitumorais convencionais têm se concentrado na inibição do crescimento tumoral, deixando a margem o papel direto do sistema imune. Dentre as diversas pesquisas terapêuticas, a imunoterapia é um campo emergente, especificamente, a bacterioterapia, uma alternativa promissora derivada dos avanços da bioengenharia. O presente trabalho objetiva evidenciar o grande potencial terapêutico da imunoterapia bacteriana em auxílio as terapias convencionais para dispor de melhores condições e benefícios contra o câncer. Realizou-se uma revisão bibliográfica com os descritores “*Immunotherapy*”, “*Bioengineering*” e “*Bacteria*” na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com seleção de artigos em língua portuguesa e inglesa, do período de 2019 a 2023. Uma das maiores barreiras terapêuticas antitumoral consiste na restrição significativa da imunidade por causa da hipóxia e do microambiente criado pelo tumor, assim ao utilizar das bactérias que atingem diretamente as células tumorais ou modificam o microambiente imunossupressor utilizando da capacidade inerente de mobilidade, quimiotaxia, evasão do sistema imune e indução da imunidade antitumoral, resulta em aumento da vigilância imunológica e diminuição da imunossupressão, além de auxiliar os quimioterápicos convencionais a alcançarem as células tumorais. Dentre os agentes mais promissores para esse tipo de terapia, está a *Salmonella*. No entanto, apesar dos diversos benefícios diretos e indiretos, ainda são encontradas algumas dificuldades que devem ser superadas, por se tratar de um campo de estudo novo, que necessita de maior aprofundamento, para então aproveitar o potencial da imunoterapia bacteriana.

¹ Discente da UNIFIMES – sophia.smarinho@academico.unifimes.edu.br.

² Discentes da UNIFIMES.

³ Docente da UNIFIMES.



Palavras-chave: Imunoterapia. Tecnologia. Câncer. Bactéria. Bioengenharia.

INTRODUÇÃO

O câncer causa uma a cada seis mortes no mundo, contando com cerca de 10 milhões de óbitos por ano. As terapias convencionais e tradicionais contra o câncer têm se concentrado na inibição do crescimento tumoral, deixando de lado o grande papel do sistema imune na morte dessas células cancerígenas. Sendo assim, nos últimos tempos houve uma maior procura por alternativas em busca de cura, regressão ou aumento da sobrevida. Dentre as diversas pesquisas de tratamentos contra o câncer, a imunoterapia é um campo emergente que se apresenta com grande abrangência e com resultados promissores. Dentro desse campo, a imunoterapia baseada em bactérias e seus componentes e derivados tem demonstrado evidências de modulação da resposta imune por meio de várias vias celulares e moleculares (GUPTA, *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2023).

A relação entre o câncer e microbiota humana existe desde os tempos antigos, contudo não se estudava sobre imunoterapia bactéria contra o câncer até o século XIX. Sabe-se que William B. Coley já havia utilizado a bacterioterapia como base de tratamento acerca de mais de 100 anos atrás, e desde então uso de bactérias vivas atenuadas tornou-se uma alternativa promissora para combater o câncer (GUPTA, *et al.*, 2021). Assim, pelos avanços da bioengenharia pode-se utilizar dessa modalidade de terapia que atinge diretamente as células tumorais ou modifica o microambiente imunossupressor utilizando da capacidade inerente das bactérias de mobilidade, quimiotaxia, evasão do sistema imune e indução de reação inflamatória. O objetivo deste trabalho é evidenciar o grande potencial terapêutico da imunoterapia bacteriana em auxílio as terapias convencionais para dispor de melhores condições e benefícios contra o câncer (ZHOU *et al.*, 2023).

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática de literatura, consistindo em atividades de busca, identificação, compilação, análise e interpretação de artigos. Foram utilizados para a pesquisa os descritores “*Immunotherapy*”, “*Bioengineering*” e “*Bacteria*”,



previamente buscados no banco de Descritores em Ciências da Saúde (DeSC). Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos presentes no banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), de língua portuguesa e inglesa dos últimos cinco anos (período de 2019-2023), cujos temas envolvessem sobre os benefícios e limitações no campo da bacterioterapia contra o câncer. Foram encontrados quinze artigos de língua inglesa. Destes foram excluídos aqueles artigos que não estavam disponibilizados na íntegra devido a necessidade de acesso pago.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma das maiores barreiras contra a cura do câncer consiste na restrição significativa da imunidade antitumoral por causa da hipóxia e do microambiente criado pelo tumor. Ainda assim, essa hipóxia causada pelos vasos sanguíneos mal organizados criam um nicho único para o florescimento de bactérias anaeróbicas. Além disso, estudos revelam que as bactérias ativam as células imunológicas também por sua característica de capacidade motora natural, que lhes permite se afastar do ambiente da vasculatura e penetrar nas regiões tumorais com hipoxemia para então se proliferarem dentro dele. Uma vez colonizado, as bactérias se expandem dentro do microambiente tumoral imunoprivilegiado (TME) para induzir imunidade antitumoral, aumentando a vigilância imunológica e diminuindo a imunossupressão. Isso resolveria parte do problema dos quimioterápicos, que atingem principalmente as bordas externas vascularizadas do tumor, mas não no seu centro. (GUPTA *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2023; NGUYEN *et al.*, 2023).

Outro benefício dessa terapia consiste na possibilidade de mudar o código genético das bactérias para que expressem proteínas terapêuticas e antígenos associados a tumores (TAAs) ou de transportar moléculas quimioterápicas. Isso também tem a capacidade de reduzir os efeitos colaterais das terapias tradicionais. Ainda outra possibilidade compreende a produção e liberação de medicamentos dentro das células tumorais através das bactérias. Ademais, não apenas as bactérias, mas também os componentes bacterianos se comportam como adjuvantes imunológicos. Como exemplo há a flagelina bacteriana, com potencial de aumentar a ativação das células imunológicas devido a sua capacidade de conexão física com os antígenos. Bem como é capaz de induzir respostas Th1 e suprimir Tregs, inibindo o crescimento tumoral de forma independente. (ZHOU *et al.*, 2023).



Dentre os agentes mais promissores pesquisados para essa imunoterapia há a *Salmonella*, a qual possui forte potencial para induzir morte direta às células tumorais e remodelar o TME. Como exemplo, o ligante 1 de morte programada pelo tumor (PD-L1) pode ser regulado negativamente por ela, alterando a tolerância imunológica do tumor, sendo um mecanismo que teve resultados positivos no tratamento contra o câncer colorretal. Outra modificação foi a programação da expressão de flagelina B na *Salmonella typhimurium*, melhorando ainda mais o controle imunológico do tumor através de um mecanismo dependente de TLR. Outro agente que vem sendo estudado, é uma mistura de 4 cepas de *Clostridium* sendo utilizado para otimizar a terapia anti-PD-1 que, ao colonizá-los separadamente, concluiu-se que poderiam ser empregados de forma independente como agentes imunoterapêuticos para o melanoma e câncer colorretal (ZHOU *et al.*, 2023).

Em termos práticos, já foram listados mais de 50 ensaios clínicos completos de bactérias vivas para o tratamento de várias malignidades de acordo com o que foi disponibilizado pelo *National Institutes of Health*. Em dados obtidos de um ensaio clínico recente de fase I, feito com 22 pacientes com câncer gastrointestinal metastático em um período de 5 semanas de estudo, observou-se após a administração oral de *Salmonella* que expressa IL-2 humana (potente imunostimulador) um aumento significativo do número de células *natural killer* (NK) e NKT circulantes. (NGUYEN *et al.*, 2023)

Em um outro estudo, feito com camundongos carcinoma de cólon CT26, TNBC com metástase 4T1 e tumores de melanoma B16, observou-se que a administração de ClyA que expressa K-12 em *E. coli* diminuiu significativamente as taxas de crescimento do tumor inicialmente, mas, mais tarde, o crescimento do tumor progrediu. No entanto, este resultado pode ser melhorado fornecendo doses subsequentes de tratamento ou combinando-o com outras terapias. Posteriormente, a *E. coli* foi utilizada como substituto para a produção de uma toxina do *Staphylococcus aureus* chamada α -hemolisina, uma proteína capaz de lisar ou destruir as membranas de células vermelhas do sangue, causando a liberação de hemoglobina. Neste estudo foi observado que, dentro de 24 horas, essa proteína foi liberada e resultou em 93% de morte celular, com redução massiva do tamanho do tumor mamário 4T1, restando apenas 9% de tecido viável. Apesar destes resultados serem promissores, ainda faltam pesquisas mais incisivas no que tange as implicações do uso destes medicamentos. (GUPTA *et al.*, 2021)



No entanto, ainda são encontradas algumas dificuldades que devem ser superadas. Dentre elas, é necessário controlar cuidadosamente os fatores de virulência para evitar uma resposta imunológica excessiva do hospedeiro, sem eliminar a atividade antitumoral das bactérias. Para tanto, estudos estão sendo conduzidos na *Salmonella Typhimurium* cepa VNP20009, onde a exclusão de genes de virulência, como o gene *msbB*, altera a estrutura do lipídio do LPS, induzindo a produção de TNF. Isso pode promover uma resposta antitumoral em células cancerígenas, reduzindo simultaneamente a toxicidade e os riscos para o hospedeiro. Além disso, para alcançar a cura, frequentemente é necessária uma abordagem de terapia combinatória, uma vez que um único agente anticancerígeno pode não ser suficiente. (ZHOU *et al.*, 2023; GUPTA *et al.*, 2021).

Outras advertências em relação à essa terapia consistem não adequação de opção terapêutica para pacientes que estiveram em uso certos tipos de quimioterapia, pois estes podem suprimir o sistema imunológico a ponto de não pode responder suficientemente à colonização bacteriana. Outra preocupação está na possibilidade de bactérias vivas se alojarem nos implantes médicos, como válvulas cardíacas artificiais e dispositivos implantados, tornando-se potenciais fontes de infecção. Por sim, há também preocupações com a resistência a múltiplos medicamentos em bactérias usadas em terapias de câncer baseadas em bactérias, o que representa uma séria ameaça à saúde pública. (GUPTA *et al.*, 2021).

Outro fator limitante desse tipo de terapia é a falta de padronização na fabricação e nos processos de reparação que torna as bactérias propensas à heterogeneidade. E mesmo havendo uma padronização, ainda deve-se pesquisar sobre a quantidade ideal de antígeno nas vacinas bacterianas. Ao mesmo tempo, é preciso superar algumas barreiras como o baixo rendimento de extração, a complexidade no processo de fabricação e a necessidade de equipamentos de desinfecção avançados para que seja possível tonar as terapias bacterianas viáveis economicamente. (ZHOU *et al.*, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, é notório que a junção entre terapia convencional e microbiana é extremamente promissora na área de tratamento aos pacientes oncológicos, visto que, o cerne



da terapia microbiana ao utilizar cepas não patogênicas de micróbios e selecioná-los para alvos específicos conjuntamente com a abordagem padrão de alta eficácia contribui para o sucesso do tratamento.

Ademais, a flexibilidade genética dos microrganismos permite ajustar a terapia de forma personalizada para alcançar resultados citotóxicos máximos, contribuindo para o alcance da eficácia desejada ao se iniciar o tratamento.

Por conseguinte, o campo da bacterioterapia contra o câncer ainda é relativamente novo, e há a necessidade de estudos científicos adicionais para superar as limitações e efeitos colaterais associados a esse tratamento inovador. Portanto, é essencial que a comunidade científica inicie ensaios clínicos adicionais para investigar e aproveitar o potencial que a terapia de câncer baseada em bactérias proporciona.

REFERÊNCIAS

GUPTA, K.H. *et al.* Bacterial-Based Cancer Therapy (BBCT): Recent Advances, Current Challenges, and Future Prospects for Cancer Immunotherapy. **Vaccines (Basel)**, v.9, n.12, 2021. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3390/vaccines9121497>>. Acesso em: 26 set. 2023.

NGUYEN, D.H. *et al.* Bioengineering of bacteria for cancer immunotherapy. **Nat Commun**, v.14, n.1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39224-8>>. Acesso em: 26 set. 2023.

ZHOU, M. *et al.* Bacteria-based immunotherapy for cancer: a systematic review of preclinical studies. **Frontiers in immunology**, vol. 14, 2023. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1140463>>. Acesso em: 26 set. 2023.