

 <https://doi.org/10.56344/2675-4827.v4n3a2023.31>

Perspectivas da imunoterapia como tratamento promissor para as síndromes mielodisplásicas

Perspectives of immunotherapy as a promising treatment for myelodysplastic syndromes

Giovana Girardi Ticotosti¹, Marcela Bocalete Balieiro, Thálita Cristina de Sousa Beine, Carolina Bojkian Soares², Ana Carolina Costa da Silva³

INTRODUÇÃO

As Síndromes Mielodisplásicas são um grupo de distúrbios hematológicos que se caracterizam por uma produção inadequada de células precursoras sanguíneas na medula óssea, podendo, dessa maneira, repercutir em alterações em todas as linhagens celulares (MONTALBAN-BRAVO; GARCIA-MANERO, 2017). Apesar de representarem um grupo heterogêneo de patologias, possuem em comum o defeito clonal em células progenitoras e a maior incidência em idosos. A hematopoiese inefetiva gera citopenias no sangue periférico que em cerca de $\frac{1}{3}$ dos casos pode evoluir para Leucemia Mielóide Aguda (LMA) (SILVA; NASCIMENTO, 2018). As SMD têm uma frequência na população de 3 a 5 a cada 100.000 habitantes, entretanto, após os 70 anos, há um aumento para 50 a cada 100.000 habitantes. A incidência continua a aumentar conforme a idade. Desse modo, o envelhecimento da população associado ao aumento da expectativa de vida traz consigo uma elevação na manifestação dessas enfermidades (BORJAS-GUTIÉRREZ *et al.*, 2017). Os atuais

¹ Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo. Contato: giovanagticotosti@hotmail.com

² Acadêmica do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, São Paulo.

³ Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo. Contato: anacarolina.hematologia@gmail.com

tratamentos podem provocar efeitos adversos graves, como desenvolvimento de doenças autoimunes e, mesmo assim, não produzirem a resposta desejada. Com o intuito de melhorar os resultados do tratamento, estão sendo realizados estudos e pesquisas contínuas para avaliar terapias combinadas que envolvam HMAs em conjunto com terapias direcionadas ou imunoterapia (LEE *et al.*, 2021).

OBJETIVOS

O objetivo do presente artigo foi reunir informações a respeito dos tratamentos utilizados para as Síndromes Mielodisplásicas, identificando e analisando as terapêuticas já existentes com as possíveis inovações da imunoterapia. Neste artigo, daremos foco aos usos e implicações do Magrolimabe como uma Imunoterapia em ascensão para o tratamento das Síndromes Mielodisplásicas.

METODOLOGIA

Foram realizadas pesquisas nas plataformas Biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Center for Biotechnology Information (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com os descritores “Myelodysplastic”, “Syndrome” e “Immunotherapy” e restringiram-se os resultados a partir do ano de 2018 até 2023. Foram encontrados 620 resultados, dos quais foram selecionados 65 ensaios clínicos randomizados e desse número, excluíram-se 4 artigos que não estavam de acordo com a temática abordada.

DISCUSSÃO

Atualmente, os tratamentos utilizados para as SMD variam conforme as características etiológicas e do próprio paciente (BORJAS-GUTIÉRREZ *et al.*, 2017). O Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) é a ferramenta de prognóstico mais comumente usada para prever o risco de transformação leucêmica e sobrevida global. Pacientes com MDS de baixo risco (LR-MDS) são tratados em grande parte com cuidados de suporte e agentes visando melhorias na anemia (LEE

et al., 2021). Entretanto, há terapias baseadas no emprego de agentes estimulantes da eritropoiese, terapia imunossupressora (IST), agentes hipometilantes e lenalidomida. Tais tratamentos, entretanto, podem provocar efeitos adversos, como o desenvolvimento de doenças auto-imunes (BORJAS-GUTIÉRREZ *et al.*, 2017). Os agentes hipometilantes (HMAs), como a azacitidina e a decitabina, são amplamente utilizados como tratamento de referência em pacientes com Síndrome Mielodisplásica (SMD) de alto risco (HR-MDS). Embora esses agentes sejam capazes de induzir respostas em aproximadamente 40-60% dos pacientes, a resistência aos medicamentos, tanto primária quanto secundária, é relativamente comum (LEE *et al.*, 2021).

Em outros casos, a única alternativa curativa que pode ser empregada é o transplante alogênico de células hematopoiéticas, o qual é responsável por inúmeros efeitos adversos e riscos ao paciente (BEHELEN *et al.*, 2022). São alvos atuais de pesquisa os receptores PD-1 e seus ligantes, expressos em altos níveis nas SMD. Desta forma, utilizou-se o anticorpo monoclonal Pembrolizumabe para bloquear tal receptor, obtendo-se respostas positivas quanto à eficácia e também segurança de tal terapia (GARCIA-MANERO *et al.*, 2016). O Ipilimumabe é um outro anticorpo monoclonal humano anti-CTLA-4. Quando tal anticorpo foi utilizado em monoterapia, apesar de comprovar sua segurança, não foi capaz de provar sua eficácia em pacientes com SMD refratários a terapia com HMA (ZEIDAN *et al.*, 2018). Contudo, quando utilizado em associação a azacitidina, demonstrou eficácia e segurança satisfatórias (GARCIA-MANERO *et al.*, 2018). Outro alvo na pesquisa para SMD é a proteína de membrana CD47, uma vez que ela é encontrada em altos níveis em células monoclonais de pacientes com SMD, principalmente em pacientes com piores prognósticos (JIANG *et al.*, 2013). Ela é capaz de se ligar na membrana de macrófagos e células dendríticas, diminuindo sua potencial atividade fagocitária e, assim, enfraquecendo o sistema imune inato (JIANG *et al.*, 2013). Dessa forma, o anticorpo monoclonal anti-CD47, Magrolimabe, foi estudado diante seu potencial atividade de bloquear a ação de tal proteína. Ficou demonstrado que quando associado a Azacitidina, apresenta resultados promissores ao evitar evolução para leucemia aguda (HADDAD; DAVER, 2021).

CONCLUSÃO

Em virtude da falta de tratamentos curativos e do caráter insidioso das Síndromes Mielodisplásicas, torna-se evidente e premente a necessidade do surgimento de novas abordagens terapêuticas capazes de controlar a progressão das doenças. Dessa forma, as Imunoterapias emergem como técnicas alternativas e complementares com potencial promissor, como a terapia com o Magrolimabe que impediu a evolução de SMD para Leucemia Aguda. Contudo, são necessários novos estudos para a melhor elucidação de como tais terapias se comportam clinicamente.

Palavras-chave: Myelodysplastic; Syndrome; Immunotherapy; Magrolimab.

Conflitos de interesse: Os autores não possuem conflitos de interesse a divulgar.

REFERÊNCIAS

MONTALBAN-BRAVO, G.; GARCIA-MANERO, G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, v. 93, n. 1, p. 129–147, 7 dez. 2017. <https://doi.org/10.1002/ajh.24930>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.24930>. Acesso em 11 jun. 2023.

SILVA, E.B; NASCIMENTO, J.A. The diagnosis of myelodysplastic syndromes: literature review. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 315-320, nov. 2018. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.201800665>. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/o-diagnostico-das-sindromes-mielodisplasticas-revisao-da-literatura/>. Acesso em: 11 jun. 2023.

BORJAS-GUTIÉRREZ, C.; DOMÍNGUEZ-CRUZ, M. D.; GONZÁLEZ-GARCÍA, J. R. La citogenética de los síndromes mielodisplásicos y su impacto como factor pronóstico. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, v. 55, n. 4, p. 481–489, 15 ago. 2017. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal/4577/457751260023/457751260023.pdf>

LEE, P. et al. Molecular Targeted Therapy and Immunotherapy for Myelodysplastic Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 19, p. 10232, 23 set. 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms221910232>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/19/10232>. Acesso em 15 jun. 2023.

BEELEN, D. W. et al. Treosulfan compared with reduced-intensity busulfan improves allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes of older acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients: Final analysis of a prospective

randomized trial. **American Journal of Hematology**, v. 97, n. 8, p. 1023–1034, 8 jun. 2022. <https://doi.org/10.1002/ajh.26620>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26620>. Acesso em 15 jun. 2023.

GARCIA-MANERO, Guillermo et al. Pembrolizumab, a PD-1 Inhibitor, in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS) after Failure of Hypomethylating Agent Treatment. **Blood**, [S.L.], v. 128, n. 22, p. 345-345, 2 dez. 2016. **American Society of Hematology**. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v128.22.345.345>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/128/22/345/98218/Pembrolizumab-a-PD-1-Inhibitor-in-Patients-with>. Acesso em: 10 jun. 2023.

ZEIDAN, Amer M. *et al.* A Multi-center Phase I Trial of Ipilimumab in Patients with Myelodysplastic Syndromes following Hypomethylating Agent Failure. **Clinical Cancer Research**, [S.L.], v. 24, n. 15, p. 3519-3527, 31 jul. 2018. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-3763>. Disponível em: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/24/15/3519/80995/A-Multi-center-Phase-I-Trial-of-Ipilimumab-in>. Acesso em: 06 nov. 2023.

GARCIA-MANERO, Guillermo *et al.* A Phase II Study of Nivolumab or Ipilimumab with or without Azacitidine for Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS). **Blood**, [S.L.], v. 132, n. 1, p. 465-465, 29 nov. 2018. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-99-119424>. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/465/262217/A-Phase-II-Study-of-Nivolumab-or-Ipilimumab-with>. Acesso em: 05 jun. 2023.

JIANG, Huijuan *et al.* CD47 is expressed abnormally on hematopoietic cells in myelodysplastic syndrome. **Leukemia Research**, [S.L.], v. 37, n. 8, p. 907-910, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2013.04.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0145212613001185?via%3Di> hub. Acesso em: 07 jun. 2023.

HADDAD, Fadi; DAVER, Naval. Targeting CD47/SIRP α in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: preclinical and clinical developments of magrolimab. **Journal Of Immunotherapy And Precision Oncology**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 67-71, 1 maio 2021. Innovative Healthcare Institute. <http://dx.doi.org/10.36401/jipo-21-x2>. Disponível em: <https://meridian.allenpress.com/innovationsjournals-JIPO/article/4/2/67/465074/Targeting-CD47-SIRP-in-Acute-Myeloid-Leukemia-and>. Acesso em: 01 jun. 2023.