Principais terapias biológicas baseadas em moléculas inibidoras e anticorpos monoclonais para tratamento do melanoma

Main biological therapies based on inhibitory molecules and monoclonal antibodies for melanoma treatment

RESUMO As neoplasias de pele do tipo melanoma apresentam alta letalidade e grande risco de metástase. Existem diversas opções de tratamentos convencionais, porém sem um bom prognóstico. Nesse contexto, tem-se estudado terapias biológicas com inibidores de vias de sinalização e anticorpos monoclonais no tratamento de melanoma, buscando resultados mais eficazes. O melhor prognóstico para melanoma ainda está relacionado ao diagnóstico e tratamento precoce. Assim, o presente estudo discorre sobre o uso das terapias biológicas atuais, baseadas em anticorpos monoclonais, no tratamento de pacientes com melanoma. O método utilizado foi revisão sistemática com os descritores melanoma, terapias biológicas e anticorpos monoclonais. Foram incluídos artigos publicados no período de 2008 a 2019, em bases de dados nacionais e internacionais. Como critério de inclusão, foram considerados trabalhos publicados a respeito do tema, preferencialmente de 2008 a 2018, que abordassem assuntos pertinentes à pesquisa. Foram encontrados 145 artigos e selecionados 40 trabalhos, de acordo com a sua relevância. Artigos com mais de 12 anos ou sem associação com o objetivo foram excluídos. Contudo, o estudo das terapias biológicas no tratamento do melanoma pode proporcionar índices maiores de cura e diminuir os riscos de metástase. Entre os inibidores de vias de sinalização intracelulares para tratamento de melanomas têm destaque os inibidores de quinases como BRAF. Entre os anticorpos monoclonais, destacam-se os anticorpos direcionados para as moléculas PD-1 e CTLA-4.

PALAVRAS-CHAVE: MELANOMA. TERAPIA BIOLÓGICA. ANTICORPO MONOCLONAL.

ABSTRACT Melanoma are considered severe due to the high lethality and the great risk of metastasis. There are several options for conventional treatments, but none of them have a good prognosis. In this context, literature studied biological therapies with inhibitors of signaling pathways and monoclonal antibodies in the treatment of melanoma, seeking more effective results. The present study deals with the most used biological therapies and action in the treatment of melanomas. The method used was a literary review in scientific databases. The results show that the best prognosis for melanoma is related to early diagnosis. However, the study of biological therapies in the treatment of melanoma can provide higher rates of cure and decrease the risks of metastasis.

JÉSSICA MARQUES DE SOUZA
CADORINI¹

LUÍSA WAGNER DOS SANTOS¹
THAIS CRISTINA CASIMIRO FER-
NANDES¹

PATRICIA UCELLI SIMIONI^{1,II}
¹ Faculdade de Americana (FAM),
Americana/SP - Brasil

^{II} Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho” (UNESP),
Rio Claro/SP - Brasil

Among inhibitors of intracellular signaling pathways for the treatment of melanomas, inhibitors of kinases such as BRAF have been highlighted. Among the monoclonal antibodies, the antibodies directed to the PD-1 and CTLA-4 molecules stand out.

KEYWORDS: MELANOMA. BIOLOGICAL THERAPY. MONOCLONAL ANTIBODY.

INTRODUÇÃO

O melanoma é um tipo de tumor que se origina nas células produtoras de melanina, os melanócitos. É considerado o mais grave tipo tumoral, devido à sua alta letalidade. No Brasil, o melanoma corresponde a 4% das neoplasias malignas e é o tipo que possui maior índice de metástase. Sua taxa de sobrevida vem aumentando ao longo dos anos graças ao aumento nos casos de detecção precoce.¹⁻⁴ O melanoma maligno está presente em cerca de 80% das mortes relacionadas ao câncer de pele, também é considerado a forma mais agressiva de câncer de pele nos seres humanos.⁵

O melanoma é um tumor de baixa incidência, porém agressivo, com o pior prognóstico e o maior índice de mortalidade. O melanoma tem a aparência de uma pinta ou um sinal na pele em tons escuros (acastanhados ou pretos) que, em geral, sofre alteração de cor e de formato. Também sofre variação de tamanho podendo causar sangramento.^{6,7}

O melanoma maligno é um tumor que se origina nos melanócitos, derivados da crista neural. Em geral, localizado entre células da camada basal da epiderme. O melanoma cutâneo se dissemina na via linfática precocemente e os linfonodos são os sítios mais comuns em metástase. O único meio eficaz para a cura da doença é a excisão cirúrgica, embora a presença de metástases possa dificultar muito a sobrevida do paciente. Esse tipo de tumor pode apresentar metástase a

distância, sendo mais comum em tecido celular subcutâneo, pulmão, fígado e cérebro. Os pacientes com metástase não têm bom prognóstico: normalmente, a sobrevida é de seis meses com tratamento paliativo.⁷⁻⁹

O melanoma pode ser classificado em quatro tipos: melanoma expansivo superficial, ou extensivo superficial (MES), é o tipo de tumor de pele mais frequente, caracterizado por uma lesão elevada, arciforme, com margens irregulares e coloração variável de acastanhada a preta, com ares azuladas e esbranquiçadas, acinzentadas e vermelhas mais frequentes. Está associado às lesões névicas precursoras e representa 70% de todos os melanomas.^{4,10}

Melanoma nodular (MN), é o segundo caso mais comum, representando entre 15% e 30% dos casos. Ocorre com mais frequência entre 50 e 60 anos de idade, no sexo masculino. Apresenta-se como lesão papulosa ou nodular, de cor castanha, preta ou azulada. Ulcerações e sangramento ocorrem, com frequência. Esse tipo de melanoma exibe crescimento vertical e metástase precoce. O melanoma lentiginoso acral (MLA) se encontra presente nas regiões palmoplantares, extremidades digitais, mucosas e semi-mucosas. Sua maior frequência é em indivíduos não caucasianos (35% a 60%). Atinge ambos os sexos e é mais comum a partir dos 70 anos de idade. Nas extremidades digitais, pode se mostrar como lesões acastanhadas, subungueal, melanoníquia estriada, fragmentação longitudinal da lâmina ungueal

e também paroníquia crônica. É o tipo histológico mais agressivo dos melanomas. O melanoma lentigo maligno (MLM) não é muito frequente, estando evidente em apenas 5% dos casos. É mais comum em idosos e surge em áreas de maior exposição solar. Apresenta manchas acastanhadas ou pretas de limites nítidos e formas irregulares, em 90% dos casos está localizada na face, nas mãos e membros inferiores é encontrada em apenas 10%.^{1,4}

Atualmente, tem-se avançado muito no tratamento dos tumores por meio de terapias biológicas, em específico com anticorpos monoclonais.¹¹⁻¹³ Os anticorpos monoclonais utilizados no tratamento do melanoma podem ter diversas vias de ação.⁸

O presente trabalho se justifica frente ao fato que um bom prognóstico para melanoma ainda está relacionado ao diagnóstico e tratamento precoce e adequado. Assim, este estudo discorre sobre o uso das terapias biológicas atuais, baseadas em anticorpos monoclonais, no tratamento de pacientes com melanoma, necessidade de tratamentos de maior eficácia, para melhora da qualidade de vida e do prognóstico desses pacientes. Com isso, o objetivo do estudo foi mostrar o uso das terapias biológicas atuais, fundamentadas em anticorpos monoclonais, no tratamento de pacientes com melanoma.

MÉTODOS

O presente trabalho é uma revisão bibliográfica, sistemática. Foi realizada uma busca de publicações, artigos científicos e institutos governamentais baseadas nos descritores melanoma, terapias biológicas e anticorpos monoclonais, por consulta no Google acadê-

mico, Pubmed e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Foram incluídos artigos publicados no período de 2008 a 2018, na literatura nacional e internacional.

A pesquisa dos artigos teve como critério de inclusão trabalhos publicados sobre o tema, preferencialmente de 2008 a 2019, que abordassem assuntos pertinentes à pesquisa. Foram encontrados 145 artigos, dos quais foram selecionados 40 trabalhos, de acordo com sua relevância parcial para a composição do presente trabalho, dos artigos encontrados no levantamento bibliográfico, ordenados de acordo com cruzamento dos assuntos descritos na publicação. Após análises dos estudos das informações mencionadas, foram selecionados 40 artigos. Artigos com mais de 12 anos foram excluídos da seleção.-

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora as terapias convencionais mais utilizadas no tratamento dos melanomas sejam a quimioterapia citotóxica, a radioterapia e a cirurgia, também se tem usado a hormonioterapia, onde moduladores agem inibindo a ação dos hormônios envolvidos na proliferação e diferenciação celular. Os principais quimioterápicos para o tratamento do melanoma são a dacarbazina e interleucina 2 (IL-2).¹⁴

A cirurgia ainda é o tratamento inicial de escolha em lesões primárias, seguida da biopsia do gânglio sentinela em casos específicos. Quando a biopsia indica que a doença não é somente localizada, deve-se incluir disseção linfática, excisões, ablação com laser, injeções intralesionais de IL-2, eletroquimioterapia e perfusão isolada ou

infusão oxigenada do membro, entre outras. O método de escolha irá depender do tipo e da profundidade da lesão.⁸

Já os modificadores de resposta biológica incluem moléculas biológicas e anticorpos monoclonais, biofármacos com maior crescimento de mercado atualmente. Sua aplicação inclui diagnóstico e tratamento de tumores, doenças cardiovasculares e infecciosas, hipersensibilidades e autoimunidades. Podem ser utilizados com fármacos, direcionando a ação dos últimos para células-alvo específicas e diminuindo assim os efeitos adversos.^{15,16}

Recentemente, o sistema imunológico dos pacientes e sua ativação por meio de terapias biológicas tem sido foco de estudos. As terapias biológicas, incluindo imunoterapia, geralmente são mais fisiológicas e bem toleradas e induzem uma função de memória do sistema de imunidade adaptativa, bem como, ativam especificamente o sistema imunológico contra os tumores, com poucos efeitos colaterais. As terapias biológicas e fisiológicas, que alteram o sistema imunológico podem, portanto, beneficiar o tratamento de tumores.¹⁷

O tratamento dos tumores por meio de imunoterapias, em específico com anticorpos monoclonais,¹¹⁻¹³ incluem inibidores do antígeno 4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) e inibidores do receptor de morte programada 1 (PD-1), além de terapias dirigidas a alvos moleculares, como a via de sinalização da proteína quinase ativadas por mitógenos (mitogen-activated protein kinase, MAPK), inibidores do homólogo oncogene de neuroblastoma viral RAS (neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog, NRAS), inibidores do gene da RAF

quinase do tipo B1 (V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1, BRAF), inibidores da cinase regulada por sinal extracelular mitógeno-ativado (MEK), inibidores da quinase regulada por sinal extracelular (Extracellular Signal-Regulated Kinase, ERK) e inibidores da via do fosfatidilinositol 3-quinase (Phosphatidylinositol-3 kinases, PI3K-Akt).⁸

Com foco nas imunoterapias, estão descritos a seguir, e na Tabela 1, os principais anticorpos monoclonais e moléculas biológicas aplicados para tratamento de melanomas.

Inibidores de CTLA-4

O antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4) é um modulador da resposta de linfócitos T que possui papel na tolerância imune, pois apresenta competição pelo sítio de ligação com as moléculas da família B7, CD80 e CD86. Por exibir maior afinidade pelo receptor que seu competidor CD28, a molécula CTLA-4 induz uma resposta supressora do sistema imune.⁴⁰ O bloqueio da molécula CTLA-4 via inibidores ativa o funcionamento dos linfócitos T, reestabelecendo a ligação das moléculas coestimuladora CD28 e B7.⁴¹

Dessa forma, o tratamento com inibidores de CTLA-4 eleva a capacidade de geração de resposta antitumoral em pacientes portadores de tumores.^{18,42} Entre os anticorpos comerciais que utilizam essa via estão Tremelimumab e Ipilimumab.¹⁹ O anticorpo monoclonal Ipilimumab, uma imunoglobulina (Ig) G1, tem demonstrado benefícios na sobrevida de pacientes com melanoma metastático. Já o Remelimumab, um anticorpo monoclonal IgG2, não revelou os mesmos efeitos em estudos recentes.²⁰

Tabela 1: Terapias biológicas baseadas em biomoléculas para tratamento de melanoma: alvos biológicos e mecanismos de ação.

Denominação	Alvo	Ação	Referências
Inibidores de CTLA-4	Antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA-4)	Bloqueio da molécula CTLA-4 e ativação dos linfócitos T com ligação das moléculas CD28 e B7	18-20
Inibidores de PD-1	Proteína de morte programada-1 (PD-L1)	Ligação de anti-PD-1/PD-1 com aumento da atividade antitumoral dos linfócitos T via mecanismos independentes de CTLA-4	21
Supressores de MAPK	Proteína quinase ativadas por mitógenos (MAPK)	Indução de apoptose, geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e sinalização mediada pela MAPK e quinase alvo de rampicina de mamífero (Akt-m TOR)	22-24
Inibidores de MEK	Proteína quinase ativadora da MAP quinase (MEK) 1 e 2	Atividade inibidora e antiproliferativa nas células do melanoma com resistência adquirida à inibição da MAPK	25-27
Inibidores da via PI3K-Akt	Fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K) / proteína quinase B (Akt)	Redução da angiogênese tumoral e supressão da metástase	28-32
Inibidores de BRAF	RAF quinase do tipo B1	Inibição da progressão tumoral, da evasão de apoptose e da replicação celular não controlada, da neoangiogênese e da metástase	33-35
Inibidores de ERK	Quinase regulada por fatores extracelulares (ERKs)	Supressão da proliferação das células e inibição da ERK	15,36,37
Inibidores de NRAS	Proteína de ligação GDP/GTP autorregulada	Inibição da via de sinalização celular	38,39

Inibidores de PD-1

As células tumorais do melanoma podem expressar o ligante da proteína de morte programada-1 (PD-L1) que se liga à proteína de morte programada 1 (PD-1) em linfócitos T infiltrantes, o que gera uma diminuição da atividade dos linfócitos T.¹⁹ PD-1 faz parte da família CD28, sendo expresso em linfócitos T e B. Essa expressão, seguida da ligação com o receptor PD-L1, leva à apoptose dos linfócitos T. O bloqueio da via PD-1 ativa os linfócitos T e torna a vigilância tumoral mais eficiente.²¹

Dessa forma, os tratamentos com anticorpos monoclonais anti-PD-1 aumentam a atividade antitumoral dos linfócitos T via mecanismos independentes de CTLA-4. Recentemente, ensaios realizados com os anticorpos Nivolumab e Pembrolizumab, os quais inibem a via PD-1, demonstraram aumento na sobrevivência dos pacientes, inclusive aqueles com tratamento anterior realizado com Ipilimumab.²⁰

Via de sinalização MAPK

A via MAPK tem papel significativo no crescimento tumoral e é constantemente alterada em pacientes com melanoma cutâneo metastático.²⁴ Algumas drogas anticâncer aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) com o objetivo de suprimir o crescimento das células cancerosas, pela mediação da ativação de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e expressão de proteínas apoptóticas. A ação se dá por indução de apoptose, geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e sinalização mediada pelas vias MAPK e quinase alvo de rampicina de mamífero (Akt-mTOR). A produção de ROS nas células pos-

sui duas principais fontes, NADPH oxidase e mitocôndrias. Essa produção é um evento chave na mediação da apoptose.⁴³

A ativação sustentada da via de sinalização MAPK tem papel fundamental antiapoptose e carcinogênese.²² O anticorpo Vemurafenib, que atua nessa via, tem sido estudado em terapia combinada com Trametinib para tratamento de melanoma.²³

Inibidores NRAS

Algumas mutações específicas com características clínicas e genéticas exclusivas podem ocorrer em oncogenes múltiplos, incluindo o homólogo do oncogene de neuroblastoma viral RAS (Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog, NRAS), os quais podem ser considerados potenciais alvos terapêuticos. NRAS foi o primeiro oncogene identificado no melanoma e em outros subtipos mutacionais. Tumores com mutação na via NRAS tendem a ter histórico de exposição ultravioleta crônica, além de possuir maior agressividade que outros, atividade mitótica elevada e maior índice de metástases em linfonodos, possuindo por consequência resultados mais desfavoráveis nas terapias e menor sobrevivência global. As mutações NRAS ativam a sinalização intracelular por intermédio de diversos caminhos, após a ativação ocorre a indução para a desregulação do ciclo celular, caminhos pró-sobrevivência e proliferação celular.^{38,39}

As mutações na via NRAS foram constatadas na minoria dos melanomas, principalmente naqueles que não têm mutação BRAF. Essas mutações já tiveram associações com o subtipo nodular do tumor primário e localização na pele danificada. Os tumores com mutação na via NRAS geralmente são mais

agressivos e têm um alto risco de progressão da doença.³⁹

A combinação de inibidores de proteína quinase ativada por mitógeno (MEK) com agentes que inibem o ciclo celular e a via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K-AKT) é uma opção de tratamento viável no futuro por apresentar efeito citotóxico para o tumor. Pacientes cujos tumores tinham mutações no NRAS tiveram melhor resposta à imunoterapia e melhores resultados do que pacientes cujos tumores tinham outros subtipos genéticos, sugerindo que terapias imunológicas – especialmente inibidores do ponto de verificação imune – podem ser particularmente eficazes como opções de tratamento para o melanoma mutante no NRAS.³⁸

Inibidores BRAF

A BRAF é uma proteína quinase serina/treonina que ativa uma sinalização na via proteica ativada por mitógenos (MAPK) / ERK 1. As mutações que ocorrem na BRAF levam à ativação e sinalização da via MAPK, que está diretamente ligada aos diferentes mecanismos de progressão tumoral, inclusive a evasão de apoptose e replicação celular não controlada, neoangiogênese e metástase.³³

O tratamento do melanoma BRAF-mutante tem apresentado resultados relevantes com as terapias direcionadas, como inibidores BRAF usados isoladamente ou em combinação com inibidores MEK. Também estão sendo utilizadas novas terapias que ativam o sistema imune e visam o controle imunológico.²⁴ Os inibidores para o tratamento do melanoma com mutações ocorridas na BRAF são: Sorafenib, Debrafenib e Vemurafenib. O Sorafenib é um inibidor

da via BRAF que sozinho não tem grande eficácia, porém quando administrado com carboplatina e paclitaxel, surgem respostas mais promissoras para os portadores da doença.³⁴ O Dabrafenib e o Vemurafenib auxiliam na inibição da via melhorando o prognóstico dos pacientes.³⁵

Inibidores MEK

As quinases ativadoras da MAP quinase (MEK) estão presentes na grande maioria dos melanomas. A ativação do MEK é a principal causa de resistência aos inibidores da BRAF, os fatores que estão sob regulação e sinalização da MEK.²⁵ Os inibidores das proteínas quinases ativadas por mitógenos MAPK, BRAF e MEK induzem à regressão tumoral na maior parte dos pacientes com melanoma metastático mutante da BRAF. MEK apresenta atividade antitumoral nas células tumorais dos melanomas resistentes. Também pode se dizer que os inibidores de MEK mantêm atividades inibidoras e antiproliferativas de MAPK nas células do melanoma com resistência adquirida à inibição da MAPK.³⁵

A atividade dos inibidores da MEK é suportada principalmente pela especificidade da quinase que é muito alta nos inibidores da MEK alostéricos. A inibição de MEK 1/2 com os inibidores específicos de MEK pode ocasionar um bloqueio na sinalização MAPK de múltiplos oncogêneses. A inibição de MEK pode ser uma forma de tratar o melanoma metastático.²⁶ O Trametinib é a droga imunoterápica que inibe o crescimento das células cancerígenas.²⁷

Inibidores ERK

A via da quinase regulada por sinal extracelular (ERK) está envolvida na proliferação

dos tumores e até mesmo na diferenciação deles, visto o alto nível da proteína p38 dessa via é um regulador de crescimento negativo, que depende de um sinal estimulante para suprimir a proliferação das células e inibe a ERK. Existem evidências que a p38 ativada pode reverter transformações de fibroblastos que foram induzidos pela via RAS, em células epiteliais a uma inibição de p38 por RAS que é necessária na transformação. Algumas evidências mostraram que a fosforilação de p53 por p38 é necessária na atividade de supressão dos tumores.³⁶ Ainda, a proteína p53 está presente nos tumores e responde a muitos níveis de estresse que ocorrem na apoptose. Suas funções reparadoras estão diretamente ligadas à sobrevivência celular. A via ERK tem papel fundamental na progressão do melanoma, quando ativada suas isoenzimas se translocam no núcleo e transmitem sinais mitogênicos que, por sua vez, induzem à fosforilação dos fatores, fazendo transcrições específicas, necessárias para progressão no ciclo celular.¹⁵

As moléculas utilizadas no tratamento de melanomas via inibição da via de sinalização ERK são SCH772984 e BVD-523. Esses últimos se ligam à forma não fosforilada às ERK e são capazes de inibir a ativação e fosforilação dessa proteína pela MEK.^{37,44}

Inibidores da via PI3K-Akt

A via sinalizadora fosfatidilinositide-3 quinase (PI3K) / proteína quinase B (Akt) tem grande importância nas invasões de células cancerosas por meio da regulação da expressão dos fatores transcricionais MMP-2 e 9 e do fator nuclear kappa B (NF- κ B). O NF- κ B está relacionado a elementos chave no desenvolvimento de tumores e na proli-

feração independente de fatores de crescimento.²⁸ A atividade da PI3K é aumentada nos melanomas, devido à função diminuída da fosfatase e do homólogo de tensão (PTEN). O PTEN funciona como regulador negativo do AKT porque evita a fosforilação e sequencialmente inibe a via PI3K.²⁹

A proteína PI3K / AKT está associada ao início da migração, invasão e diferenciação das células endoteliais. Estudos mostraram que a PI3K pode ter papel importante na angiogênese tumoral. A Akt é um alvo fundamental do PI3K durante a angiogênese e regula muitos processos celulares, inclusive a angiogênese tumoral, ocorrendo uma progressão no ciclo celular, crescimento, migração e metabolismo celular. A cascata de sinalização PI3K / Akt desempenha papel fundamental na angiogênese tumoral e com a inibição da sinalização PI3K / AKT ativada na angiogênese para o crescimento tumoral ocorre uma supressão da metástase.³⁰

Nesse contexto, os principais imunossupressores da via PI3K –AKT para o tratamento de melanoma são as moléculas Nilotinib, Imatinib, Dasatinib e Sunitinib. Os inibidores Nilotinib, Imatinib, Dasatinib são também utilizados no tratamento de melanomas lentiginoso acral.^{31,32}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O melanoma é a forma mais grave de tumor, tendo em vista que tem um dos piores prognósticos. Atualmente, a busca de inibidores de vias de sinalização intracelulares é uma das principais ferramentas para tratamento de melanomas, com destaque para os inibidores de quinases e anticorpos mono-

clonais, que tem mostrado relevante potencial terapêutico. Entretanto, até o presente poucos avanços foram obtidos, já que as terapias utilizadas atualmente ainda são limitadas devido às proporções que a doença pode tomar, como no caso de metástase. Entre os anticorpos monoclonais, destacam-se os direcionados para bloqueio das proteínas PD-1 e CTLA-4, relacionadas com a resposta imune antitumoral. Já os principais inibidores em uso com atividade comprovadamente antitumoral são os associados com

vias de sinalização específicas, que agem na inibição das vias de sinalização MAPK, MEK, PI3K-Akt, BRAF, ERK e NRAS, com especial destaque para os inibidores de quinases como BRAF, que tem exibido relevante potencial terapêutico. Embora muitas imunoterapias baseadas em moléculas biológicas estejam em uso na atualidade, novas pesquisas para desenvolvimento de terapias biológicas para o tratamento do melanoma estão em desenvolvimento e necessitam de estudos mais aprofundados.

REFERÊNCIAS

1. Dimatos D., Duarte F., Machado R., Vieira V., Vasconcellos Z., Bins-Ely J., et al. MELANOMA CUTÂNEO NO BRASIL. **Arq Catarinenses Med.** 2009; 38 (1): 14-9. Available from: <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/637.pdf>
2. Sanches M., de Almeida L. Genes e Melanoma. **Rev da Soc Port Dermatologia e Venereol.** 2017; 3. Available from: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/825>
3. Obst R., van Santen H-M, Melamed R., Kamphorst AO, Benoist C., Mathis D. Sustained antigen presentation can promote an immunogenic T cell response, like dendritic cell activation. **Proc Natl Acad Sci.** 2007; 104 (39): 15.460-5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2000557&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. INCA – Instituto Nacional de Câncer. INCA – CÂNCER – Tipo – Pele Melanoma. **Pele – Melanoma.** 2017. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma
5. Weber CEM, Luo C., Hotz-Wagenblatt A., Gardyan A., Kordaß T., Holland-Letz T., et al. miR-339-3p is a tumor suppressor in melanoma. **Cancer Res.** 2016; 76 (12): 3.562-71.
6. Ferreira FR, Costa LFN, Rotta O. Fatores de risco para câncer da pele não melanoma em Taubaté, SP: um estudo caso-controle. **Rev Assoc Med Bras.** 2011; 57 (4): 431-7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0104423011703669>
7. Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Câncer da pele – Sociedade Brasileira de Dermatologia.** 2018. 1. Available from: <http://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/cancer-da-pele/64/>
8. Ferreira L. **Novidades na terapêutica do melanoma.** 2014; Available from: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/31436>
9. Daud A. Current and Emerging Perspectives on Immunotherapy for Melanoma. **Semin Oncol.** 2015; 42: S3-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598057>
10. Oliveira CIC, Alcântara CCS, Lea FNM, Okoba W. **Melanoma ungueal e vitiligo: relato de caso.** Med (Ribeirão Preto Online). 2015; 48 (5): 512. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/112602>
11. Costa D., Santos R., Lima P., A N. **Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais.** EM – IUEM – Instituto Universitário Egas Moniz EM – IUEM – Ciências Farmacêuticas; 2015. Available from: <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/10986>

12. Debbio CB del, Tonon LM, Secoli SR. Monoclonal antibody therapy: a literature review. **Rev gaúch enferm.** 2007; 28 (1): 133-42. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&xprSearch=534906&indexSearch=ID>
13. Baldo BA. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. **Oncoimmunology.** 2013; 2 (10): e 26333. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24251081>
14. Alvarenga ÉC, Caires A., Ladeira LO, Gamero EJP, Andrade LM, Paz MTL, et al. Potenciais alvos terapêuticos contra o câncer. **Cienc Cult.** 2014; 66 (1): 43-8. Available from: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252014000100016&lng=en
15. Moriyama H., Moriyama M., Ninomiya K., Morikawa T. **Inhibitory Effects of Oligostilbenoids from the Bark of Shorea roxburghii on Malignant Melanoma Cell Growth: Implications for Novel Topical Anticancer Candidates.** 2016; 39 (10): 1.675-82.
16. Leda Castilho, Angela Moraes EA. Animal Cell Technology: From Biopharmaceuticals to Gene Therapy. Books MB, editor. **Garland Science;** 2008, 506 p. Available from: <http://www.amazon.com/Animal-Cell-Technology-Biopharmaceuticals-Therapy/dp/041542304X>
17. Schirrmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). **Int J Oncol.** 2019; 54 (2): 407-19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570109/>
18. Olszanski AJ. Current and Future Roles of Targeted Therapy and Immunotherapy in Advanced Melanoma. **J Manag Care Pharm.** 2014; 20 (4): 346-56. Available from: <http://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2014.20.4.346>
19. Friedlander P., Wassmann K., Christenfeld AM, Fisher D., Kyi C., Kirkwood JM, et al. Whole-blood RNA transcript-based models can predict clinical response in two large independent clinical studies of patients with advanced melanoma treated with the checkpoint inhibitor, tremelimumab. **J Immunother Cancer.** 2017; 5 (1): 67. Available from: <http://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-017-0272-z>
20. Yun S., Vincelette ND, Green MR, Wahner Hendrickson AE, Abraham I. Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. **Cancer Med.** 2016; 5 (7): 1.481-91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cam4.732>
21. Jazirehi A., Lim A. PD-1 inhibition and treatment of advanced melanoma-role of pembrolizumab. **American Journal of Cancer Research** 2016; 2.117-2.128. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088280/>
22. Lu X, Li Y, Li X, Aisa HA. Luteolin induces apoptosis in vitro through suppressing the MAPK and PI3K signaling pathways in gastric cancer. **Oncol Lett.** 2017; 14 (2): 1.993-2.000.
23. Fernandes D. **Avaliação do potencial de superação da quimioresistência do melanoma aos inibidores de BRAFV600E (Vemurafenibe) e de MEK (Trametinibe) utilizando terapia.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo; 2018. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9142/tde-04072018-125441/en.php>
24. Boespflug A., Caramel J., Dalle S., Thomas L. Treatment of NRAS – mutated advanced or metastatic melanoma: Rationale, current trials and evidence to date, v. 9. **Therapeutic Advances in Medical Oncology.** 2017; 481-92. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1758834017708160>
25. Kruiswijk F., Hasenfuss SC, Sivapatham R., Baar MP, Putavet D., Naipal KAT, et al. Targeted inhibition of metastatic melanoma through interference with Pin1-FOXM1 signaling. **Oncogene.** 2016; 35 (17): 2.166-77.

26. von Euw E., Atefi M., Attar N., Chu C., Zachariah S., Burgess BL, et al. Antitumor effects of the investigational selective MEK inhibitor TAK733 against cutaneous and uveal melanoma cell lines. **Mol Cancer**. **2012**; 11 (1): 22. Available from: <http://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-4598-11-22>
27. Geng R., Tan X., Zuo Z., Wu J., Pan Z., Shi W., et al. Synthetic lethal short hairpin RNA screening reveals that ring finger protein 183 confers resistance to trametinib in colorectal cancer cells. **Chin J Cancer**. **2017**; 36 (1): 63. Available from: <https://cancercommun.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40880-017-0228-1>
28. Choi E-O, Cho E-J, Jeong J-W, Park C., Hong S-H, Hwang H-J, et al. Baicalein Inhibits the Migration and Invasion of B16F10 Mouse Melanoma Cells through Inactivation of the PI3K/Akt Signaling Pathway. **Biomol Ther (Seoul)**. **2017**; 25 (2): 213-21.
29. Daphu I., Horn S., Stieber D., Varughese JK, Spriet E., Dale HA, et al. In vitro treatment of melanoma brain metastasis by simultaneously targeting the MAPK and PI3K signaling pathways. **Int J Mol Sci**. **2014**; 15 (5): 8.773-94.
30. Yang GW, Jiang JS, Lu WQ. Ferulic acid exerts anti-angiogenic and anti-tumor activity by targeting fibroblast growth factor receptor 1-mediated angiogenesis. **Int J Mol Sci**. **2015**; 16 (10): 24.011-31.
31. Connolly MK, Ayo D., Malhotra A., Hackman M., Bedrosian AS, Ibrahim J., et al. Dendritic Cell Depletion Exacerbates Acetaminophen Hepatotoxicity. **Hepatology**. **2014**; 54 (3): 1-20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.24429%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21574173%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3166555>
32. Huang H., Langenkamp E., Georganaki M., Loskog A., Fuchs PF, Dieterich LC, et al. VEGF suppresses T-lymphocyte infiltration in the tumor microenvironment through inhibition of NF- κ B-induced endothelial activation. **FASEB J**. **2015**; 29 (1): 227-38.
33. Manzini C., Venè R., Cossu I., Gualco M., Zupo S., Dono M., et al. Cytokines can counteract the inhibitory effect of MEK-i on NK-cell function. **Oncotarget**. **2016**; 7 (38): 60.858-71.
34. Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F., Schuchter LM, Flaherty L., Kefford R., et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. **J Clin Oncol**. **2013**; 31 (3): 373-9.
35. Carlino MS, Gowrishankar K., Saunders CAB, Pupo GM, Snoyman S., Zhang XD, et al. Antiproliferative Effects of Continued Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway Inhibition following Acquired Resistance to BRAF and/or MEK Inhibition in Melanoma. **Mol Cancer Ther**. **2013**; 12 (7): 1.332-42. Available from: <http://mct.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1535-7163.MCT-13-0011>
36. Aguirre-ghiso J a, Estrada Y., Liu D., Ossowski L. ERK MAPK Activity as a Determinant of Tumor Growth and Dormancy ; Regulation by p38 SAPK ERK MAPK Activity as a Determinant of Tumor Growth and Dormancy; **Cancer Res**. **2003**; 63: 1.684-95.
37. Wong DJ, Robert L., Atefi MS, Lassen A., Avarappatt G., Cerniglia M., et al. Antitumor activity of the ERK inhibitor SCH722984 against BRAF mutant, NRAS mutant and wild-type melanoma. **Mol Cancer**. **2014**; 13 (1):194.
38. Muñoz-Couselo E., Zamora Adelantado E., Ortiz Vélez C., Soberino-García J., Perez-Garcia JM. NRAS-mutant melanoma: current challenges and future prospect. **Onco Targets Ther**. **2017**; 10: 3.941-7.
39. Heppt M. V., Siepmann T., Engel J., Schubert-Fritschle G., Eckel R., Mirlach L., et al. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine

- care. **BMC Cancer**. 2017; 17 (1): 536. Available from: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3529-5>
40. Alves VSS, Guedes V. ANTI-PD-1 E ANTI-PD-L1: Novas perspectivas para o tratamento de diversos tipos de câncer. **Revista de Patologia do Tocantins**. 2016; 1: 24-43.
41. Silva APS, Coelho P. V., Anazetti M., Simioni PU. Targeted therapies for the treatment of non-small-cell lung cancer: Monoclonal antibodies and biological inhibitors. **Hum Vaccin Immunother**. 2017; 13 (4): 843-53. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2016.1249551>
42. Simioni PUU, Fernandes LGRGR, Gabriel DLL, Tamashiro WMSC. Induction of systemic tolerance in normal but not in transgenic mice through continuous feeding of ovalbumin. **Scand J Immunol**. 2004; 60 (3): 257-66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.0300-9475.2004.01454.x>
43. Lee C-W, Yen F-L, Ko H-H, Li S-Y, Chiang Y-C, Lee M-H, et al. Cudraflavone C Induces Apoptosis of A375.S2 Melanoma Cells through Mitochondrial ROS Production and MAPK Activation. **Int J Mol Sci**. 2017; 18 (7): 1.508.
44. Li BT, Janku F, Patel MR, Sullivan RJ, Flaherty K., Buchbinder EI, et al. First-in-class oral ERK1/2 inhibitor Ulixertinib (BVD-523) in patients with advanced solid tumors: Final results of a phase I dose escalation and expansion study. **J Clin Oncol**. 2017; 35 (15_suppl): 2.508-2.508.

DADOS DOS AUTORES

JÉSSICA MARQUES DE SOUZA CADORINI

Bacharel em biomedicina pela Faculdade de Americana (FAM), Americana/SP – Brasil. Atualmente trabalha na In Vitro Laboratório de Análises Clínicas, Americana/SP – Brasil. monicasenna_16@hotmail.com

LUÍSA WAGNER DOS SANTOS

Bacharel em biomedicina pela Faculdade de Americana (FAM), Americana/SP – Brasil.

THAIS CRISTINA CASIMIRO FERNANDES

Doutora em Biologia Celular e Molecular. Professora titular do curso de Biomedicina, Faculdade de Americana (FAM), Americana/SP - Brasil. -tccfbio@yahoo.com.br

PATRICIA UCELLI SIMIONI

Doutora em Imunologia. Coordenadora do curso de Biomedicina da Faculdade de Americana (FAM), Americana/SP – Brasil. Docente da Pós graduação- Biologia Celular e Molecular da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Rio Claro/SP, Brasil. psimioni@gmail.com; patriciasimioni@fam.br

Submetido em: 20-9-2018

Aceito em: 27-4-2020