

RESPOSTA ANTITUMORAL MEDIADA POR CÉLULAS T PÓS INFECÇÃO POR SARS-CoV-2**T-CELL-MEDIATED ANTITUMOR RESPONSE POST SARS-CoV-2 INFECTION***Thayná Camargo Garcia¹, Mariana Rodrigues Davanso²***Resumo**

O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus, causador da infecção conhecida como COVID-19, que surgiu em Dezembro de 2019 em Wuhan, China. Em março de 2020 a ONU declarava situação de pandemia, o vírus já havia se espalhado para todos os continentes. Trata-se de um vírus de alta transmissibilidade e capaz de causar desde sintomas leves até insuficiência respiratória aguda, sendo transmissível mesmo antes de haver sintomas, apresentando altas taxas de internamento com necessidade de terapia intensiva e mortalidade entre pacientes idosos e com comorbidades pré-existentes. Pacientes oncológicos se tornaram motivo de preocupação mundial devido ao risco que apresentam frente a infecções em geral, sendo que até mesmo tratamentos com quimioterápicos e radioterapias foram adiados, de maneira a preservar esses pacientes, mas relatos de ativação do sistema imune, gerando resposta antitumoral pós infecção por SARS-CoV-2 passaram a nos fazer questionar de que maneira a Covid-19 poderia atuar sobre a progressão do câncer, já que em contrapartida, as taxas de mortalidade de pacientes oncológicos devido à Covid-19 foram alarmantes. Com base em estudos anteriores, conseguimos compreender que o SARS-CoV-2 pode além de causar toda a patogenia relacionada a Covid-19, provocar uma resposta imunológica intensa, que pode até mesmo abranger células tumorais. Este trabalho também nos faz entender a necessidade de termos mais estudos voltados a esclarecer esses eventos e todos os mecanismos envolvidos nesta resposta, de forma a nos fazer progredir em termos de imunoterapias. Este trabalho de revisão busca esclarecer os mecanismos imunes por trás de uma possível ativação oncolítica pós infecção por SARS-CoV-2, analisando a patogenia associada ao vírus e casos correlatos, utilizando artigos originais e de revisão datados dos últimos 10 anos, buscados em bancos de pesquisa, que nos ajudam a compreender os mecanismos por trás desses casos.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, Covid-19, Citocinas, Pacientes oncológicos, Linfócitos T.

Abstract

SARS-CoV-2 is a beta-coronavirus, causing the infection known as COVID-19, which emerged in December 2019 in Wuhan, China. In March 2020 the UN declared a pandemic situation, the virus had already spread to all continents. It is a highly transmissible virus capable of causing from mild symptoms to acute respiratory failure, being transmissible even before there are symptoms, with high rates of hospitalization requiring intensive care and mortality among elderly patients and with pre-existing comorbidities. Cancer patients have become a matter of worldwide concern due to the risk they present to infections in general, and even chemotherapy and radiotherapy treatments have been postponed in order to preserve these patients, but reports of immune system activation, generating post antitumor response SARS-CoV-2 infection started to make us question how Covid-19 could act on cancer progression, since in contrast, the mortality rates of cancer patients due to Covid-19 were alarming. Based on previous studies, we were able to understand that SARS-CoV-2 may, in addition to causing all the pathogenesis related to Covid-19, provoke an intense immune response, which may even include tumor cells. This work also makes us understand the need for further studies aimed at clarifying these events and all the mechanisms involved in this response, in order to make progress in terms of immunotherapies. This review work seeks to clarify the immune mechanisms behind a possible oncolytic activation after SARS-CoV-2 infection, analyzing the pathogenesis associated with the virus and related cases,

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); thaycamargo_@hotmail.com

² Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); mariana.davanso@utp.br

using original and review articles dated from the last 10 years, searched in databases. that help us understand the mechanisms behind these cases.

Keywords: SARS-CoV-2. Covid-19. Cytokines. Cancer patients. T lymphocytes.

1 Introdução

Os primeiros casos de pneumonia causados por um novo coronavírus surgiram em dezembro de 2019, em Wuhan na China. A Covid-19, doença causada pelo SARS-CoV-2, causou até março de 2021 2,53 milhões de mortes em todo o mundo. Apresentando sintomatologia diversa, observou-se que nos casos mais graves havia resposta imune intensa e desproporcional, gerando um quadro inflamatório de origem no local da infecção, mas podendo se disseminar por todo o corpo, gerando lesão tecidual e podendo levar pacientes a quadros de insuficiência respiratória. Logo se percebeu que portadores de comorbidades pré-existent apresentavam maiores riscos de desenvolver as formas graves da doença, como é o caso de pacientes oncológicos, que são suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2 devido ao sistema imune já debilitado, podendo apresentar evolução desfavorável (CAO, 2020; PACES, 2020; BURGIO, 2021; TOOR, 2021; DETORRE, 2021).

Após meses de enfrentamento ao SARS-CoV-2 e à sua patogenia, logo se percebeu que a COVID-19 possuía pontos em comum com a progressão do câncer, levantando questionamentos sobre como uma patologia poderia influenciar sobre os mecanismos da outra. Em 2021 começaram a surgir relatos de casos de pacientes oncológicos com aparente remissão induzida pela infecção por SARS-CoV-2, de forma temporária ou de forma permanente, o vírus parecia ter afetado o curso da doença (DETORRE, 2021; PASIN, 2020; CHALLENGOR, 2021; SOLLINI, 2021).

Este trabalho tem como principal objetivo analisar de que forma a patogenia relacionada à infecção por SARS-CoV-2 pode influenciar em uma possível ativação de resposta antitumoral em pacientes oncológicos, avaliando casos correlatos e conceitos de imunoterapias, afim de elucidar os mecanismos envolvidos nessa resposta.

2 Metodologia

Este estudo foi baseado em uma revisão bibliográfica utilizando publicações em bancos de artigos científicos disponíveis nos portais SCIELO, NCBI, GOOGLE ACADÊMICO e revistas eletrônicas. Foram consultados artigos originais e de revisão sobre o tema Resposta Imune por células T na Covid-19 em pacientes oncológicos, através dos seguintes descritores: *SARS-CoV-2*, *Covid-19 and cancer*, *cancer remission T cell*, *Resposta antitumoral células T*, *Covid-19 citocinas*. O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre agosto a novembro de 2021 e a revisão contou com trabalhos dos últimos dez anos.



3 Discussão

3.1 SARS-CoV-2 e Covid-19

SARS-CoV-2 trata-se de um coronavírus que desencadeia doença grave, com intensa reposta inflamatória. Foi primeiramente descrito em novembro de 2019 em Wuhan, China, sendo notificado à OMS em dezembro de 2019. Em março de 2020 foi declarado estado de pandemia, o vírus já havia se espalhado por todos os continentes. Os coronavírus são vírus que sempre estiveram em contato com os seres humanos e causadores de infecções do trato respiratório superior. No entanto, somente em 2002 um coronavírus passou a gerar preocupação, com casos de infecções respiratórias graves causadas pelo vírus SARS-CoV, que rapidamente se espalharam pelo globo, causando 774 mortes em 27 países. Dez anos mais tarde mais um coronavírus chama a atenção do mundo com infecções do trato respiratório, tratava-se então do MERS-CoV, que teve início no Oriente Médio, se espalhando para vários continentes e posteriormente ocasionando 858 mortes em 27 países. Em ambas as infecções, foram relatados sintomas como febre, tosse seca e falta de ar, com pneumonia frequentemente relatada (KHAN, 2021; ADIL, 2020).

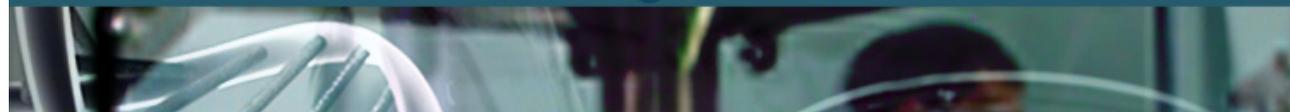
SARS-CoV-2 é um betacoronavírus, que apresenta semelhança e ligação direta com dois coronavírus e com o próprio SARS-CoV, utilizando inclusive o mesmo receptor, a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2), para adentrar as células do hospedeiro (PEDERSEN, 2020).

Uma das hipóteses sugeridas é a de que o SARS-CoV-2 apresenta tropismo pelo epitélio pulmonar, sendo que o seu domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína S se liga à ACE-2, assim como no caso do SARS-CoV. De acordo com a OMS, 19,80% dos casos apresentam sintomas leves ou moderados, 13,1% desenvolvem a forma grave da doença e 6,1% necessitam de terapia intensiva. Os sintomas mais comuns são febre, tosse e fadiga, embora possam surgir outros sintomas, menos comuns, como perda de olfato e paladar. O risco de desenvolvimento de doença grave é maior em pacientes acima de 60 anos e pacientes com comorbidades como hipertensão, diabetes e doenças oncológicas. Embora a patogênese da Covid-19 ainda não seja totalmente compreendida, acredita-se que após adentrar as células através da ACE-2, o vírus realiza intensa replicação viral intracelular, até que a célula hospedeira sofra lise e libere partículas virais, que infectam mais células, ativando assim o sistema imunológico inato e adaptativo (ADIL, 2020).

Diferentemente do que ocorre nos casos de MERS e SARS-CoV, nas infecções causadas por SARS-CoV-2 a gravidade da doença não se dá pelo aumento expressivo na viremia, mas sim por uma desregulação do sistema imune (PEDERSEN, 2020).

3.2 Resposta Imune

Para que uma resposta imunológica seja devidamente montada é necessário que o patógeno seja eliminado e que uma rede de estímulos, incluindo citocinas e apresentação de antígeno seja desencadeada, para que as células T possam se diferenciar. Quando esses sinais não funcionam

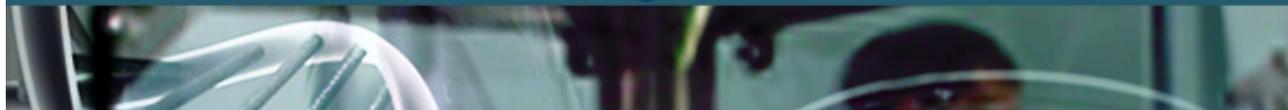


como deviam, a resposta primária pode ser exacerbada ou ineficaz, causando (em ambos os casos) patologia no paciente, assim como atrapalhando resposta de memória. Resposta primária ineficaz devido à infecção não resolvida pode resultar em linfócitos exauridos, devido aos sinais específicos que recebem, acabam perdendo sua função de maneira progressiva e permanente. Já em respostas extremas, pode acabar gerando lesão tecidual e até mesmo uma “tempestade de citocinas”. Resposta mediada por células T requer ativação de linfócitos CD4 e CD8 específicos, rápida expansão clonal e diferenciação em linhagens efetoras (JARJOUR, 2021).

O equilíbrio entre imunidade inata e adaptativa vem se mostrando como um fator determinante na progressão da Covid-19, tendo a resposta inata um papel importantíssimo na regulação, ativação e qualidade da resposta adaptativa. As infecções por SARS-CoV-2 são caracterizadas por uma grande resposta inflamatória chamada de “tempestade de citocinas”, sendo caracterizada pela produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias secretadas por macrófagos e células CD4 (IL-1, IL-8, IL-6, IL-1B, IL-17 e TNF-a), gerando conseqüentemente desregulação de células CD8, além da diminuição na produção de Interferon I (IFN-I), que apresenta uma resposta muito baixa ou tardia. Esta “tempestade de citocinas” pode resultar em danos teciduais em diversos órgãos (rins, coração, fígado, etc.) principalmente nos pulmões, resultando em infiltração de neutrófilos e macrófagos, ocasionando danos alveolares. Foi observado que os níveis de citocinas e a contagem de linfócitos CD4 e CD8 se mostra inversamente proporcional em pacientes infectados, principalmente em pacientes graves, corroborando com estudos anteriores que indicavam que a “tempestade de citocinas” atua inibindo a resposta adaptativa frente ao SARS-CoV-2 (CAO, 2020; COMBADIÈRE, 2020).

Altos níveis de citocinas pró-inflamatórias tem a capacidade de diminuir a citotoxicidade de células *natural killer* (NK) e aumentar a expressão de NKG2A. Através da ACE-2 o SARS-CoV-2 é capaz de infectar células NK suprimindo assim suas funções. Em outras infecções por vírus RNA de patogenias respiratórias, foi comprovado que após infectar células NK, além de acabar com suas funções o vírus promovia a apoptose das mesmas (PASIN, 2020).

Quadros de neutrofilia e linfopenia com diminuição em células CD4, CD8 e células NK, assim como em monócitos vêm sendo observados em pacientes com quadros graves de Covid-19, bem como uma diminuição na quantidade de células dentríticas plasmocitóides que são especializadas em infecções virais e produzem os Interferons-I (IFN-I). Em células TCD4, observou-se também a diminuição na expressão de IFN-g, quadro este que costuma ser indicativo de gravidade da doença e costuma ter um pior prognóstico. Esses dados corroboram com outros estudos que já relatavam que além da diminuição na contagem total de linfócitos (CD4 e CD8), os que sobrevivem apresentam perfis funcionais exauridos. O SARS-COV-2 tem a capacidade de afetar diversos órgãos, além da infecção primária nos pulmões, incluindo órgãos linfoides, o que explicaria os quadros de linfopenia em pacientes graves, já que pode levar à uma atrofia da polpa branca do baço, associado com o excesso de citocinas pró-inflamatórias que pode também resultar em necrose de linfonodos, como observado em exames de necropsias (CAO, 2020; COMBADIÈRE, 2020; PEDERSEN, 2020).



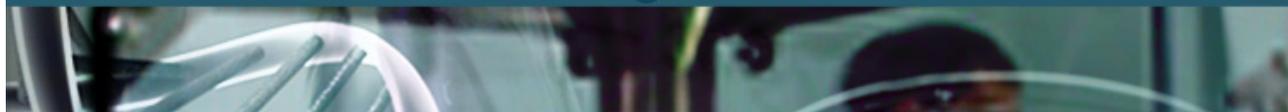
3.3 Pacientes Oncológicos e Covid-19

Segundo relata Burgio *et al.* (2021), apesar da grande quantidade de estudos relacionados à Covid-19, pouco se fala sobre o impacto que a infecção por SARS-CoV-2 causa em pacientes oncológicos e diretamente em tumores após a recuperação da Covid-19.

O sistema imunológico apresenta um importante papel em doenças tumorais, embora ainda não esteja totalmente elucidado o seu papel no desenvolvimento e progressão da doença. O sistema imune não consegue direcionar sua resposta para as massas tumorais, muitas vezes por uma reprogramação celular que torna células efetoras pró-tumorais, por escape molecular onde as células cancerígenas escondem seus epítomos ou até mesmo uma combinação de mecanismos que fazem com que o sistema imunológico seja incapaz de impedir o crescimento e a disseminação dos tumores. Esse tem sido o maior desafio no que diz respeito às imunoterapias, que visam estimular o sistema imunológico do paciente a reconhecer as células tumorais e eliminá-las de forma eficaz. Entretanto, com os recentes avanços, como tratamentos com inibidores de *checkpoint* e com células T-Car, ficou claro que o sistema imune é sim capaz de atuar em uma resposta antitumoral, tendo as células T um papel importante nessa resposta. Alguns estudos propuseram a inoculação de agentes infecciosos com a intenção de ativar o sistema imune, de forma a combater o patógeno e as células tumorais. Recentemente a hipótese de que infecções virais poderiam atuar diretamente na progressão tumoral foi reconsiderada (BURGIO, 2021; VERMAELEN, 2019).

Segundo relata Newmann (2020), a aplicação de injeções intratumorais da vacina contra a gripe sem adjuvantes podem causar resposta em tumores não-responsivos e resistentes às terapias, tornando-os responsivos e suscetíveis, através de resposta mediada por células TCD8, mostrando que uma infecção onde o vírus encontra os alvos pelos quais possui tropismo, induz uma resposta tão intensa que pode ser até mesmo direcionada às células tumorais. Este estudo suporta a ideia de que infecções virais podem em alguns casos aumentar a resposta imune de forma a abranger o tumor.

Segundo relato de Challenor e Tucker (2021), paciente do sexo masculino foi encaminhado ao setor de hematologia com linfonodos palpáveis e emagrecimento progressivo. Paciente estava recebendo hemodiálise por insuficiência renal em estágio terminal, secundária à nefropatia por IgA. Paciente estava sem medicação imunossupressora há três anos, desde que recebeu um transplante renal que foi mal-sucedido. Após biópsia de linfonodo foi confirmado o diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, positivo para o vírus Epstein-Barr (EBV). Exame de Tomografia Computadorizada (PET/CT) demonstrou que paciente se encontrava em estágio IIIa da doença (FIGURA 1). Logo após o diagnóstico, paciente foi internado com falta de ar e chiado e foi diagnosticado com pneumonia causada por SARS-CoV-2. Infecção se confirmou com exame de rt-PCR positivo. Após 11 dias de tratamento, paciente recebeu alta, sem administração de corticosteroide ou imunoquimioterápicos. Após quatro meses, os linfonodos palpáveis que antes se apresentavam no paciente haviam diminuído e a PET/CT revelou diminuição generalizada da linfadenopatia e da captação metabólica



(FIGURA 1), com diminuição também na carga viral de EBV.

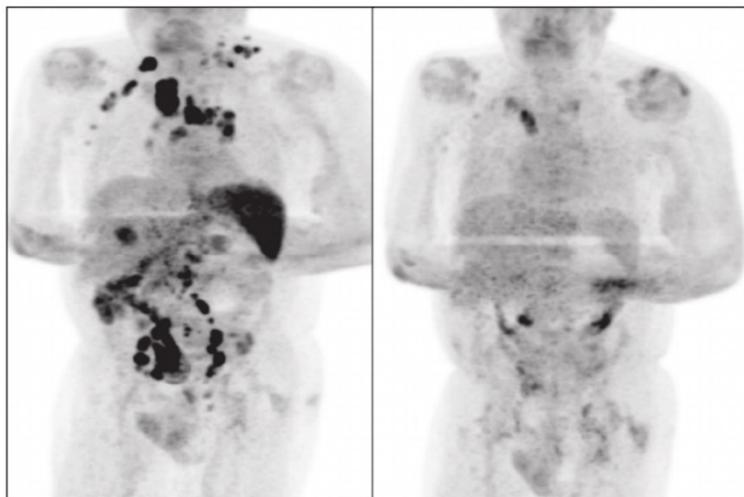
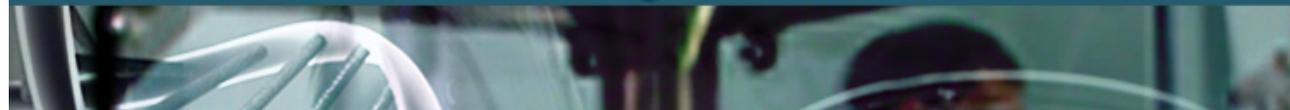


Figura 1– Tomografia Computadorizada: diagnóstico e pós-Covid-19.
Fonte: Challenor e Tucker, 2021, p. 415.

Sollini (2021) relata que paciente de 61 anos de idade com linfoma folicular, ao fim do tratamento realizou tomografia computadorizada que apontou pneumonia bilateral sugestiva de Covid-19, confirmado com rt-PCR. As imagens da tomografia mostravam a diminuição de lesão em nódulo linfático para-aórtico, consistente com resposta parcial por R-bendamustina. As imagens feitas após a recuperação da infecção por SARS-CoV-2 mostraram aumento no tamanho e avidéz da lesão no linfonodo para-aórtico, sugestivo de doença progressiva. Durante e após a infecção, paciente se manteve assintomático. Após biópsia, a malignidade foi excluída, sendo este achado confirmado por uma tomografia de varredura que demonstrou resposta metabólica completa.

A infecção por SARS-CoV-2 provou desencadear uma resposta imunológica. Neste paciente, o vírus pode ter primeiro induzido um “fenômeno de exacerbação” local- como normalmente observado em pacientes recebendo imunoterapia - finalmente resultando em um “efeito abscopal”. Este relatório sugere uma estreita interação entre a infecção, inflamação e biologia tumoral por COVID-19 (SOLLINI, 2021, p. 1).

Segundo relato de Ottaiano *et al.* (2021), homem de 65 anos, passou por hemicolecotomia em 2019, apresentando resultado de adenocarcinoma microssatélite estável (MSS) com metástase hepática. Após 7 meses de quimioterapia, foi obtida estabilização da progressão da doença, mas sem alterações no tamanho das lesões. O último ciclo de quimioterapia foi realizado em Outubro de 2020. Após os ciclos de quimioterapia, paciente desenvolveu Covid-19 grave com recuperação em Novembro de 2020, quando por TC foi observada resposta completa com regressão das lesões hepáticas. Paciente 2, homem de 58 anos submetido a hemicolecotomia em fevereiro de 2019, revelando adenocarcinoma MSS mutado, apresentando também três lesões metastáticas no fígado, irrissecáveis, que foram tratadas por 6 meses antes de operação, seguido por múltiplas

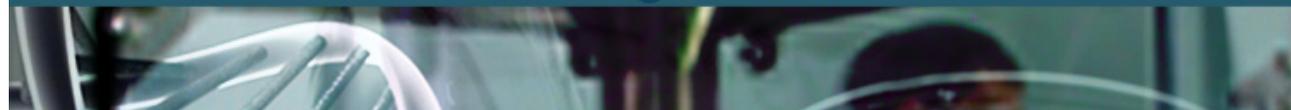


metastases em novembro. Paciente recusou tratamento com quimioterápicos após operação e em agosto de 2020 TC mostrou progressão das lesões hepáticas em segmento VI e VII, simultaneamente paciente desenvolveu Covid-19 com sintomas leves. Em dezembro de 2020, TC mostrava redução da lesão em segmento VII e desaparecimento da lesão em segmento VI. Paciente 3, mulher de 60 anos passou por hemicolectomia em março de 2019, revelando adenocarcinoma MSS seguindo com 6 meses de tratamento quimioterápico. Em junho de 2020 TC apresentava metástases confirmadas por tomografia por emissão de pósitrons, que mostraram nódulo no pulmão direito e diversos nódulos no peritônio. Após tratamento realizado em 6 ciclos, TC realizada em setembro apresentou estabilização na evolução da doença, no mesmo período recebeu também confirmação de infecção por SARS-CoV-2 leve com recuperação em outubro. Após melhora da Covid-19, nova TC apresentava redução nas lesões pulmonar e peritoniais de forma inesperada (OTTAIANO, 2021).

Segundo relato de Kandeel *et al.* (2021), mulher de 63 anos de idade, apresentou sintomas característicos em junho de 2020 testou positivo para SARS-CoV-2. Durante exames de rotina foi constatado no hemograma a presença de blastos e hemoglobina de 7,3 g/dL. A paciente apresentou evolução moderada, com o desenvolvimento de pneumonia. O aspirado medular apresentou 53% de blastos com características hemofagocíticas e displasia em série eritróide e mielóide. Os blastos foram diagnosticados como mielóides com fenótipo de diferenciação monocítica, paciente foi diagnosticada com Leucemia Mielóide Aguda (LMA), decidindo, no entanto, adiar tratamento até se recuperar da Covid-19. Em 4 de agosto, após recuperação de Covid-19, o hemograma apresentava hemoglobina de 8,7 g/dL, sem presença de blastos. Aspirado de medula apresentava contagem de 3% de blastos com displasia explícita em trilinear e cariótipo normal. As investigações foram repetidas três vezes e paciente foi diagnosticada com citopenia refratária à síndrome mielodisplásica com displasia trilinear. Paciente 2, homem de 28 anos de idade, diagnosticado e tratado pra LLA-T desde 2015, em janeiro de 2021 testou positivo para Covid-19. Paciente apresentava linfadenopatia cervical múltipla e pneumonia com infecção moderada. No hemograma foi observado quadro de linfocitose com 30% de blastos e hemoglobina de 10,2 g/dL. Imunofenotipagem indicava recidiva. Paciente decidiu repetir investigações após recuperação da infecção por SARS-CoV-2. Após duas semanas paciente apresentava rt-PCR negativo. Em Março de 2021 a linfadenopatia cervical desapareceu e nenhuma célula atípica foi encontrada. Paciente foi monitorado, sem apresentar recidiva.

Ambos os casos foram acompanhados até julho de 2021 e os pacientes não desenvolveram leucemia. Nos dois casos relatados, em aproximadamente um mês após infecção por SARS-CoV-2 com diagnóstico de LMA (caso 1) e recidiva de LLA (caso 2), evidências de leucemia começaram a desaparecer, persistindo apenas características mielodisplásicas no caso 1 (KANDEEL, 2021).

Segundo Pasin *et al.* (2020), paciente com diagnóstico de linfoma de células NK/T associado ao vírus Epstein-Barr e anemia hemolítica auto-imune, que se mostrou resistente à diversos imuno-quimioterápicos foi hospitalizado, recebendo a confirmação de infecção por SARS-CoV-2.

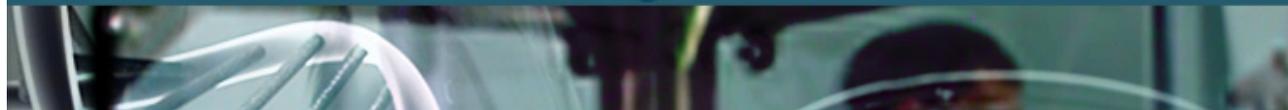


Mesmo com piora no quadro geral e sem administração de medicação antirretroviral, paciente não apresentava piora no quadro de pneumonia provocado pela Covid-19. De forma inesperada, no 11º dia houve melhora constante e espontânea nos parâmetros hematimétricos que permaneciam críticos, havendo até mesmo redução no número de leucócitos e células NK. A melhora clínica sugeriu um quadro de remissão do linfoma NK com a infecção por SARS-CoV-2, como se houvesse desencadeado uma resposta oncolítica no paciente. No entanto no 34º dia, após a recuperação da Covid-19 confirmada através de exame de rt-PCR, houve a recidiva do linfoma e recorrência do quadro de anemia hemolítica auto-imune, com aumento nas dosagens de EBV-DNA plasmático (PASIN, 2020).

Este caso sugere, que a infecção por SARS-CoV-2 pode ter de alguma forma contribuído para uma remissão temporária neste caso de linfoma, levando em consideração os dados clínicos e laboratoriais, inclusive a redução de EBV-DNA plasmático.

O mimetismo molecular de células humanas com vírus gera uma resposta imune com células citotóxicas e anticorpos específicos contra o vírus, gerando, no entanto, reatividade cruzada com as células do hospedeiro, podendo causar doença autoimune e até mesmo trombose generalizada. Se as moléculas mimetizadas se encontrarem na superfície das células tumorais, podem se tornar então o foco do sistema imunológico, gerando, portanto, uma resposta antitumoral. O mimetismo molecular pode estar envolvido na patogenia da infecção por SARS-CoV-2. Proteínas de choque térmico / chaperones moleculares (Hsp / MolChaps) estão entre as moléculas que compartilham epítomos antigênicos com proteínas virais. Embora sejam consideradas moléculas intracelulares, podem ser liberados por células que estão passando por forte estresse ou morrendo, como no caso do câncer e possuem capacidade de se ligar a peptídeos derivados de células, que quando entregues às células dendríticas (DCs), pode resultar em apresentação cruzada e indução de imunidade através de células T efectoras. Células tumorais, apresentam aumento de Hsp60, Hsp70 e Hsp90 exibindo-os em sua superfície, estando também disponíveis para células ativadas pelo SARS-CoV-2 (BURGIO, 2021; VERMAELEN, 2019).

Outro ponto a se levar em consideração é de que os pneumócitos alveolares de tipo 2, célula alvo do SARS-CoV-2, apresentam níveis muito baixos de ACE-2 expressos nas suas membranas, nos levando a crer que o SARS-CoV-2 depende de um co-receptor para facilitar a sua entrada nas células, podendo inclusive o NRP-1 (receptores de neuropilina-1 de superfície celular) atuar como potencializador de ACE-2, promovendo a interação com o vírus, já que é expresso em diversos tecidos, levantando a hipótese de que o SARS-CoV-2 poderia infectar células tumorais que expressam ACE-2/NRP1. Com o aumento de liberação de citocinas no local, células do sistema imune poderiam ser atraídas para o microambiente tumoral, o que poderia explicar uma resposta antitumoral. Outra hipótese é de que o SARS-CoV-2 pode atuar como um vírus oncolítico, destruindo células tumorais e liberando o antígeno associado a tumor dessas células, estimulando o sistema imune contra as células neoplásicas causando assim a regressão da doença (OTTAIANO, 2021; KANDEEL, 2021).



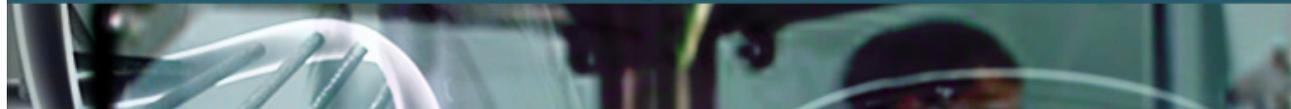
Conclusão

O SARS-CoV-2 é capaz de causar desde sintomas gripais leves até insuficiência respiratória aguda e trouxe muita preocupação com a população que não tem a capacidade de defesa imunológica frente ao patógeno. Devido ao potencial imunossupressor dos quimioterápicos, diversos tratamentos foram adiados e até mesmo interrompidos, o que trouxe imenso receio com os prognósticos desses pacientes. Com o surgimento de casos de remissão pós-Covid 19, além da surpresa também surgiram dúvidas sobre os mecanismos envolvidos nessa resposta inesperada, levando em consideração as altas taxas de mortalidade de pacientes oncológicos por Covid-19.

Com base em toda a pesquisa realizada e nos relatos de casos, podemos concluir que o SARS-CoV-2 é capaz de ativar o sistema imunológico e promover uma resposta antitumoral, possivelmente por reação cruzada, como levantado anteriormente. No entanto, ainda não é possível afirmar de que maneira este fenômeno ocorre, embora algumas hipóteses já tenham sido levantadas com base em estudos anteriores, que podem nos direcionar neste entendimento. Salientamos a necessidade de mais estudos voltados a elucidar de que maneira isso acontece e através de quais mecanismos o sistema imune se torna capaz de reconhecer as células tumorais e combatê-las, sendo este o ponto mais desafiador para o desenvolvimento de imunoterapias. Compreendendo a natureza desses eventos, é possível progredir ainda mais na busca por terapias eficazes, aumentando as possibilidades de tratamento e ajudando assim, na clínica e no prognóstico de milhares de pacientes.

Referências

- ADIL, Tanveer MD, *et al.* SARS-CoV-2 and the pandemic of Covid-19. *Postgrad Med. Journal*, ed. 97, p. 110-116, 2021.
- BURGIO, Stefano; *et al.* SARS-CoV-2 in patients with câncer: possible role of mimicry of human molecules by viral proteins and the resulting anti-cancer immunity. *Cell Stress and Chaperones*, vol. 26, 611-616, 2021.
- CAO, Xuetao. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nature Reviews Immunology*, Abril 2020, ed. 20, 269-270, 2020.
- CHALLENGER, Sarah; TUCKER, David. SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin Lymphoma. *British Journal of Haematology*, vol. 192, ed. 3, 415-415, 2021.
- COMBADIÈRE, Béhazine. Adaptive immunity against SARS-COV-2. *Med Sci (Paris)*, vol. 36: 908-913, 2020.
- DETORRE, Gino M. *et al.* Systemic pro-inflammatory response identifies patients with câncer with adverse outcomes from SARS-CoV-2 infections: the OnCovid Inflammatory Score. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 9 (6), 1-22, 2021.
- JARJOUR, Nicholas; MASOPUST, David; JAMESON, Stephen C. T-cell memory: understanding Covid-19. *Immunity*, vol. 54, capítulo 1, 14-18, 2021.
- KANDEEL, Eman Z.; *et al.* Could COVID-19 induce remission of acute leucemia? *Hematology*, vol. 26 (1), 870 – 873, 2021.
- KHAN, Mujeeb, *et al.* COVID-19: A Global Challenge With Old History. *Epidemiology and Progress So Far. Molecules*, ed. 26 (1): 39, p. 1-25, 2021.



NEWMANN, Jenna; *et al.* Intratumoral injection of the seasonal flu shot converts immunologically cold tumors to hot and serves as an immunotherapy for câncer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (PNAS), vol. 117 (2), 1119-1128, 2020.

OTTAIANO, Alessandro; *et al.* Unexpected tumor reduction in metastatic colorectal câncer patients during SARS-CoV-2 infection. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, vol. 13, 1-5, 2021.

PACES, Jan; *et al.* COVID-19 and the immune system. *Physiological Research*, 69, 379-388, 2020.

PASIN, Federico, *et al.* Oncolytic effect of SARS-CoV2 in a patient with NK lymphoma. *Acta Biomedica*, vol. 91 (03), Agosto 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7716983/?report=classic>>.

PEDERSEN, Savannah F; HO, Ya-Chi. SARS-CoV-2: a storm is raging. *The Journal of Clinical Investigation*, 130 (5), 2202-2205, 2020.

SOLLINI, Martina, *et al.* Complete remission of follicular lymphoma after SARS-CoV-2 infection: from de “flare phenomenon” to the “abscopal effect”. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, ed. 48, 2652-2654, 2021.

TOOR, Salman; *et al.* T-cells responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Immunology*, 162 (01), 30-43 2021.

VERMAELEN, Karim. Vaccine Strategies to Improve Anti-cancer Cellular Immune Responses. *Frontiers in Immunology*, vol. 10: 8, 2019.