

ANTICORPOS MONOCLONAIS: IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS NO CÂNCER

Maria Lúcia da Silva Cordeiro ¹, Natasha Lorena Ferreira da Silva ¹, Michelle Rossana Ferreira Vaz ², Franklin Ferreira de Farias Nóbrega ³.

¹ Discentes de graduação do curso de Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos-UFCG

² Docente Adjunto. Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido, Universidade Federal de Campina Grande. *Correspondência: Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido da Universidade Federal de Campina Grande (CDSA-UFCG), Rua Luiz Grande, CEP 58540-000, Sumé, Paraíba. E-mail: Michelle.rossana@ufcg.edu.br.

³ Docente Adjunto. Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido, Universidade Federal de Campina Grande. *Correspondência: Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido da Universidade Federal de Campina Grande (CDSA-UFCG), Rua Luiz Grande, CEP 58540-000, Sumé, Paraíba. E-mail: franklin.ferreira@ufcg.edu.br.

RESUMO

A baixa seletividade dos métodos convencionais para diagnóstico e terapia de neoplasias, bem como o fato de muitas vezes não alcançarem o sucesso terapêutico desejado constitui uma das principais dificuldades para a prática oncológica. Diante disso, a biotecnologia através da melhor compreensão da biologia do câncer, possibilitou o desenvolvimento de novas e efetivas opções de biofármacos com ação em sítios específicos nas células tumorais, os mesmos, representam um grande avanço na terapêutica médica contra o câncer. Dentre esses novos medicamentos, destacam-se os anticorpos monoclonais que atualmente representam uma nova opção terapêutica utilizada no tratamento de tumores. O objetivo desta revisão remete-se a apresentação do uso clínico dos anticorpos monoclonais empregados no tratamento do câncer. Assim, buscou-se identificar os anticorpos monoclonais disponíveis no mercado e descrever seus aspectos farmacológicos. Atualmente existe uma série de anticorpos monoclonais aprovados para uso clínico, destes, foram identificados nove que vem sendo utilizados na terapêutica do câncer, são eles: Panitumumabe, Cetuximabe, Trastuzumabe, Bevacizumabe, Rituximabe, Gemtuzumabe ozogamicina, Nimotuzumabe, Alemtuzumabe, Ibritumomabe tiuxetano. A tecnologia de produção de anticorpos monoclonais recombinantes possibilitou a obtenção de anticorpos menos imunogênicos e mais específicos, diminuindo as reações adversas e aumentando sua eficácia. Assim, combinações apropriadas de anticorpos com fármacos que combatem o câncer e as construções como os anticorpos completamente humanos representam um importante passo no tratamento bem sucedido de neoplasias.

Descritores: anticorpos, monoclonais, biofármacos, câncer.

MONOCLONAL ANTIBODIES: THERAPEUTIC IMPLICATIONS IN THE CANCER

ABSTRACT

The low selectivity of the common ways of diagnostic and treatment of neoplasias, and the fact that they constantly do not achieve the desired effects is one of the main difficulties to the oncologic practice. Therefore, the biotechnology, with the better comprehension of the cancer biology, permitted the development of new and effective options of biopharmaceuticals with action in specific sites in tumor cells, represent a great advancement in the medical therapeutic against the cancer. Among these new drugs, stand out the monoclonal antibodies, that nowadays represents a new therapeutic option in the treatment of tumors. The objective of this revision is to present the clinical use of the monoclonal antibodies available in the market and describe its pharmacological aspects. Currently there are a number of monoclonal antibodies approved for clinical. Of these, nine that have been used in the therapeutic of the cancer were identified. They are: Panitumumab, Cetuximab, Trastuzumab, Bevacizumab, Rituximab, Gemtuzumab ozogamicina, Nimotuzumab, Alemtuzumab, Ibritumomab tiuxetano. The technology for the production of recombinant monoclonal antibodies permitted to obtain less immunogenic, reducing the adverse reactions and improving the efficacy. Thus, appropriate combination of antibodies

with drugs that combat the cancer and constructions as the antibodies completely human represent an important step in the successful treatment of cancer.

Keywords: antibodies, monoclonal antibodies, biopharmaceuticals, cancer.

INTRODUÇÃO

O prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1901 de acordo com Nobelpris (1), foi resultado do primeiro indício da utilização de anticorpos, promovido pelo médico alemão Emil Adolf Von Behring em conjunto com Shibasaburo Kitasato, os mesmos utilizaram imunoglobulinas para neutralizar a toxina diftérica, momento este que gerou uma grande mudança no pensamento científico da época. No entanto, a resposta imunológica de um antígeno é policlonal, e a partir daí surge a ideia de se criar uma substância que se ligasse somente as células de interesse como, por exemplo, as células cancerígenas de um paciente.

Muito embora o tratamento do câncer tenha apresentado suas evoluções, grande parte de suas modalidades terapêuticas, em especial, a quimioterapia e a radioterapia causam efeitos colaterais nos portadores da doença, tanto em suas células cancerosas quanto nas suas células normais, fato este, que determina a busca de ações terapêuticas que sejam menos agressivas ao paciente, e de forma mais eficiente que atinja apenas as células tumorais, causando assim menores danos a saúde do mesmo (8). Entre os medicamentos com este perfil, destacam-se os anticorpos monoclonais.

Anticorpos e derivados de anticorpos constituem 20 % dos produtos biofarmacêuticos hoje em desenvolvimento. Apesar dos problemas iniciais na utilização de anticorpos murinos, avanços na biologia molecular associados à tecnologia de hibridomas possibilitaram resultados promissores nas pesquisas envolvendo esses produtos. Atualmente, são utilizados na terapia de muitas doenças como uma alternativa viável (2).

Os anticorpos monoclonais apresentam distintas aplicações como, por exemplo, transplantes, composição de conjuntos reativos para diagnósticos, grande variedade de doenças autoimunes e se mostram de forma relevante no tratamento do câncer (3).

O emprego de fármacos à base de anticorpos recombinantes está se fixando de forma consistente e relevante. A tecnologia de humanização de anticorpos monoclonais integra-os a uma nova classe de medicamentos, os biofármacos. Estes são direcionados ao tratamento de doenças de significativa importância na medicina como câncer, artrite reumatóide, asma, síndrome da imunodeficiência adquirida, na prevenção de infecções bacterianas e na rejeição de transplante de órgãos. Portanto, o enorme

potencial econômico agregado a essa nova classe de drogas é extremamente vasto, induzindo à busca da auto-suficiência tecnológica para a sua produção.

Deste modo, tem-se nesses anticorpos uma grande capacidade de redução de reações adversas para o paciente, juntamente com a perspectiva de sucesso para o tratamento de doenças como o câncer. Logo, este trabalho apresenta a definição, função, propriedades, características e atuação no caso de neoplasias, dos anticorpos monoclonais como uma fonte promissora no mercado de anticorpos terapêuticos.

Anticorpos Monoclonais e Atividade Farmacológica

A descoberta de recursos para síntese de anticorpos é sem dúvidas uma das maiores vitórias das ciências biológicas neste século. Primordialmente pelos benefícios que estes causam e podem causar a humanidade. Os mesmos podem ser definidos como, proteínas que reconhecem antígenos de maneira específica e com um alto grau de afinidade (4).

Uma das classes de anticorpos é a dos monoclonais, que são advindos de um único linfócito B que é selecionado artificialmente e replicado inúmeras vezes como um clone, em função disso, o mesmo só se liga a um epítipo de uma única forma, fato este que promove tal especificidade e característica relevante no tratamento de câncer.

A tecnologia de hibridomas, que são células viáveis que surgem da fusão de duas células com características genéticas distintas, possibilitou a produção de anticorpos monoclonais (mAbs), uma vez que células não tumorais não são capazes de proliferar continuamente *in vitro*. Esses anticorpos são direcionados a um epítipo específico do antígeno por serem produzidos por um único clone de célula B fusionado a uma linhagem de mieloma, que são células neoplásicas (tumorais), onde estas apresentam competência de reprodução indefinida, podendo assim, serem cultivadas *in vitro* por prolongados períodos de tempo (5).

Segundo Guido Lenz (6), para a produção de anticorpos monoclonais tem-se inicialmente a imunização do animal com o antígeno que irá induzir a produção de anticorpos de interesse, posteriormente tem-se a retirada dos linfócitos B do baço do animal (essas células apresentam baixa taxa de reprodução *in vitro*, porém são altamente excretoras de anticorpos) que produziram o anticorpo desejado, para em seguida haver a fusão com células de mieloma. Como resultado desta fusão surgem os hibridomas imortalizados, que são células que apresentam características genéticas de ambas células utilizadas na fusão, ou seja, se reproduzem de forma indefinida como o mieloma e secretam anticorpos contra o antígeno utilizado como imunizante, como os linfócitos B (7). Para a seleção é utilizado um meio de cultura que permite o crescimento

apenas dos hibridomas, onde estes são colocados em placas de cultura, com densidades diferentes por poço fazendo com que as células de cada poço sejam clone de apenas um hibridoma. Desta forma é possível produzir os anticorpos de interesse em grande quantidade (6).

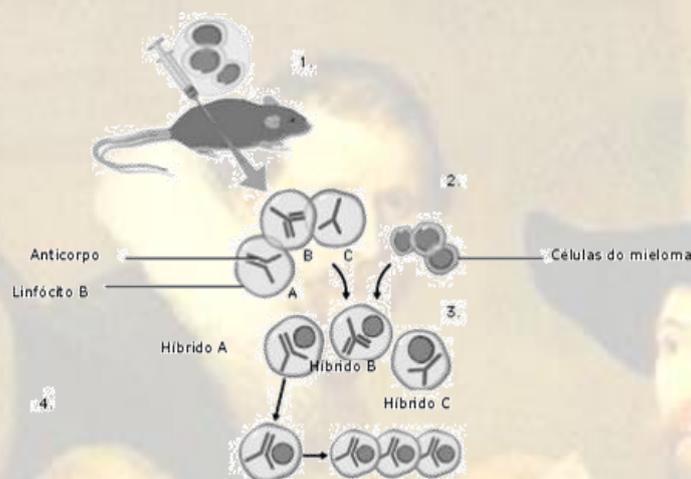


Figura 1. Técnica de hibridização celular somática: 1. Células tumorais são injetadas no camundongo para estimular a produção de linfócitos B, que produzem em diferentes tipos de anticorpo anti-tumor. 2. Células do mieloma são coletadas. 3. Linfócitos B são fundidos com as células do mieloma para produzir células híbridas produtoras de anticorpos imortalizados. 4. Híbridos que produzem o anticorpo necessário são selecionados e clonados para produzir quantidades ilimitadas de anticorpo monoclonal (8).

Os anticorpos monoclonais subdividem-se em três classes, os murinos, quiméricos e humanizados. Os anticorpos monoclonais de camundongos recebem a nomenclatura de murinos e são vistos pelo sistema imune como estranhos e o organismo humano produz HAMA (anticorpos humanos anticorpos de camundongo) causando rápida eliminação e lesão nos rins, logo um dos maiores problemas na utilização de anticorpos monoclonais em seres humanos é a reação imunogênica gerada pelo organismo do paciente devido a presença de moléculas murinas, em seu organismo. De acordo com Roque (2), na década de 80 cientistas objetivavam tornar os anticorpos monoclonais mais humanizados e assim diminuir as reações imunogênicas causadas pelo organismo humano. Então com o auxílio de técnicas da biologia molecular juntamente com a técnica dos hibridomas foi possível conduzir as primeiras tentativas de reduzir o potencial imunogênico de tais anticorpos.

Com o auxílio da engenharia genética foi possível produzir anticorpos híbridos humano-camundongo na tentativa de reduzir o problema do HAMA, então estes foram denominados de anticorpos quiméricos ou quimerizados. Corroborando, Santos (8) o anticorpo quimérico é o anticorpo que apresenta combinação da região variável do anticorpo de camundongo com a região constante do anticorpo humano. Porém essas

moléculas ainda eram imunogênicas e geravam reação imunológica aos seres humanos.

Então com o objetivo de eliminar ou minimizar ao máximo essas respostas imunológicas no hospedeiro propôs-se a humanização dos anticorpos. Roque (2) afirma que os protocolos mais modernos de humanização indicam o transplante de CDRs murinas para cadeias variáveis da estrutura da molécula de um anticorpo humano. E como resultado tem-se uma molécula que possui afinidade e especificidade características da original murina para o antígeno alvo, porém com uma mínima porção de murina em sua composição (9). O anticorpo humanizado apresenta somente as regiões hipervariáveis do anticorpo de camundongo e o restante da molécula de anticorpo humano. Assim, tem-se uma molécula que apresenta as características humanas possíveis sem que haja a perda da sua atividade biológica original e de interesse.

Anticorpos Monoclonais para Uso Terapêutico

Uma grande inovação da indústria biotecnológica é a produção de anticorpos monoclonais, os mesmos, são de extrema importância na área médica uma vez que seu emprego como fármacos está se estabelecendo de forma consistente. Estes novos medicamentos alvo específicos compõem uma nova classe chamada biofármacos que são medicamentos obtidos por alguma fonte ou processo biológico. Segundo Basso (10), os biofármacos podem ser derivados diretamente da natureza, ou mais comumente, de organismos modificados geneticamente para produzir o princípio ativo de interesse.

Os imunoterápicos constituem atualmente o maior número de moléculas em desenvolvimento para a composição de novos biofármacos. Santos *et al* (8), nos leva a compreender que os anticorpos monoclonais, como terapia alvo, têm alta especificidade com poucos efeitos colaterais. Os anticorpos monoclonais são moléculas investigadas para o tratamento de um grande número de patologias, podem ser aplicados intactos ou acoplados a outra molécula, e atualmente são utilizados na terapia de muitas doenças como alternativa viável (2).

Atualmente, estão sendo desenvolvidos medicamentos dirigidos a alvos específicos na regulação da resposta imune para uma grande variedade de patologias. Aguilon *et al* (11), afirma que existe um número crescente de anticorpos monoclonais aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) sendo utilizados como agentes terapêuticos, especialmente em doenças autoimunes e inflamatórias. Segundo Marques (12), estes biofármacos são direcionados ao tratamento de doenças de significativa

importância na medicina como câncer, artrite reumatóide, asma, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), na prevenção de infecções bacterianas e na rejeição de transplante de órgãos.

Como descrito pela Associação Médica Brasileira (13), os anticorpos monoclonais são empregados de forma eficaz contra as seguintes patologias: inibição da agregação plaquetária; artrite reumatóide; psoríase; leucemia linfocítica crônica de células B; sepse; rejeição aguda renal; câncer; transplante; esclerose múltipla; osteoporose; hemoglobinúria paroxística noturna; alopecia; epidermólise bolhosa; vitiligo; leucemia mieloide aguda; linfoma cutâneo e não cutâneo de células T; tratamento do linfoma não Hodgkin de células B; melanoma; rejeição de transplante de órgãos sólidos; câncer de ovário; asma; atopias; câncer de ovário; contra o Vírus Sincicial Respiratório; linfoma não Hodgkin folicular; câncer de mama.

Do ponto de vista de Hon (3), os anticorpos monoclonais são direcionados ao tratamento de doenças de significativa importância na medicina, como o câncer (no diagnóstico e tratamento de tumores e metástases), focos ocultos de infecção, infecções e condições clínicas diversas tais como sépsis, rejeição de transplantes, SIDA e doenças auto-imunes do sistema nervoso como a glomerulonefrite por IgA, púrpura trombocitopênica idiopática, doença de Graves, anemia hemofílica auto-imune, glomerulonefrite membranosa, artrite reumatóide, asma, lúpus eritematoso sistêmico.

Como caracteriza Santos *et al* (8), os anticorpos monoclonais de uso terapêutico aprovados pela FDA são os seguintes: Muronomab-CD3 (Orthoclone OKT3®); Abciximab (ReoPro®); Daclizumab (Zenapax ®); Rituximab (Rituxan®); Basiliximab (Simulect®); Palivizumab (Synagis®); Infliximab (Remicade®); Trastuzumab(Herceptin®); Gemtuzumabozogamicin (Mylotarg®); Alemtuzumab(Campath 1H®); Ibritumomabtiuxetan (Zevalin ®); Adalimumab (Humira®); Alefacept (Amevive®); Tositumomab (Bexxar®); Etanercept (Enbrel®); Efalizumab (Raptiva®); Omalizumab (Xolair®); Bevacizumab (Avastin ®).

Anticorpos Monoclonais no Tratamento do Câncer- Aspectos farmacológicos

Embora ainda desempenhem um papel de grande importância no tratamento do câncer, a quimioterapia e a radioterapia convencional apresentam o grave inconveniente de serem formas terapêuticas com baixo índice de especificidade. Desta forma, promovem uma destruição celular extensa comprometendo além das células tumorais as células normais, resultando em uma elevada incidência de complicações e efeitos colaterais que afetam de forma negativa o paciente.

Diante do exposto, o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas tem se intensificado, objetivando a condução de um tratamento mais específico as células doentes, preservando as normais. Entre os medicamentos com este perfil estão os anticorpos monoclonais, que constituem uma forma de imunoterapia. A mesma, tem se constituído como uma importante arma no tratamento do câncer, especialmente de pacientes terminais e com metástases tendo em vista que a capacidade do anticorpo carregando um agente terapêutico se ligar especificamente ao antígeno de uma determinada célula ou tecido tumoral tem sido uma grande ferramenta da indústria farmacêutica para aumentar a ação do fármaco e minimizar seus efeitos colaterais (14).

Numerosos estudos clínicos têm demonstrado resultados bastante promissores para a utilização de produtos baseado na ação de anticorpos monoclonais para o tratamento de diversos tipos de tumores visto que são direcionados contra antígenos tumorais de diferentes tecidos e órgãos como Linfomas de Células T, tumores sólidos como câncer colorretal, câncer de ovário, próstata, pâncreas, pulmão, hepatocelular, renal, de mama, glioma do sistema nervoso central ou câncer leptomenigeal, meduloblastoma, câncer de cabeça e pescoço e carcinoma medular de tireóide (15).

Anticorpos Monoclonais Empregados na Terapêutica do Câncer

Cetuximabe (Erbix®)

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano/murino que se liga à porção extracelular do receptor para o fator de crescimento epidérmico (EGFR) impedindo que ocorra a fosforilação do EGFR e a consequente cadeia de eventos bioquímicos que resultariam em estímulo à proliferação celular, como afirmam Vieira e Di Sena (16). Este anticorpo monoclonal está disponível em muitos países, e foi aprovado no Brasil para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço localmente avançado, em combinação com radioterapia. O mesmo é ainda utilizado para tratamento do câncer colorretal, associado ou não ao irinotecano.

Panitumumabe (Vectibix®)

O panitumumabe é um anticorpo humanizado que assim como o cetuximabe, reconhece fator de crescimento epidérmico (EGFR) impedindo a ocorrência da proliferação das células tumorais (17). O mesmo está disponível no Brasil, e é empregado no tratamento de pacientes com câncer colorretal. O panitumabe é o primeiro anticorpo monoclonal completamente humano no mercado e possui como

grande vantagem o fato de causar reações adversas menores do que os demais medicamentos, além de aumentar a eficiência da quimioterapia.

Trastuzumabe (Herceptin®)

Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado com a função de ligar-se à porção extracelular do receptor do fator de crescimento epidermóide humano (HER-2) para o fator de crescimento epidérmico (EGF). Este anticorpo apresenta um crescente papel no tratamento do câncer de mama, pois como a amplificação destes receptores está relacionada a um pior prognóstico em tumores malignos da mama, o objetivo deste anticorpo é inativar tais receptores de forma a melhorar a resposta terapêutica, tanto em tratamentos isolados com o trastuzumab ou em associação à quimioterapia convencional, conforme já demonstrado em diversos estudos clínicos (18). O mesmo é aplicado com sucesso no câncer mamário metastático bem como no câncer mamário em estágios iniciais. Este medicamento pode ainda ser utilizado para o tratamento do cancro gástrico metastático, em associação com cisplatina e capecitabina ou 5-fluorouracilo.

Bevacizumabe (Avastin®)

O bevacizumab consiste em um anticorpo monoclonal humanizado contra o VEGF capaz de inibir o crescimento tumoral. Seu mecanismo é inibir o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), responsável pela angiogênese (19), fenômeno necessário para o desenvolvimento e a manutenção de tumores. O mesmo possui utilização clínica para o tratamento do câncer colorretal metastático, associado à quimioterapia com 5-fluorouracil. Segundo Pinho (18), a aprovação pelo FDA para utilização clínica do bevacizumab ocorreu após um dos mais bem sucedidos estudos em fase III já realizado para drogas anti-neoplásicas, envolvendo 925 pacientes portadores de câncer colorretal metastático nos quais a adição deste anticorpo monoclonal à quimioterapia convencional demonstrou um aumento de cinco meses de sobrevida.

Rituximabe (Mab thera®)

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico murino/humano contra o CD20, um antígeno expresso nas células. O mesmo interage com CD20, causando a lise da célula leucêmica. O antígeno CD20 encontra-se presente em mais de 95% de todas as células B dos linfomas não Hodgkin (13). Machado *et al* (20), afirma que este anticorpo monoclonal foi utilizado, pela primeira vez, em 1997, para o tratamento dos

linfomas não-Hodgkin. Este anticorpo é indicado para o tratamento do linfoma não-Hodgkin e para o tratamento da leucemia linfocítica crônica.

Gemtuzumabe ozogamicina (Mylotarg®)

O gentuzumabe ozogamicina é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD33. Este anticorpo penetra a célula mieloide, liga-se ao CD33(sialoglicoproteína transmembrana do tipo I) causando a liberação da calicheamicina, que adentra os lisossomas das células mieloides e liga-se ao DNA promovendo sua quebra, resultando na morte celular (19). Foi aprovado para o tratamento de pacientes com leucemia mieloide aguda.

Alemtuzumabe (Campath®)

O Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, específico da glicoproteína (CD52) expressa na superfície das células linfóides malignas. Segundo Carriço e Gadelha (21), o mecanismo de ação do alemtuzumab pode estar relacionado com a lise das células por mecanismo de ação dependente de anticorpo, lise celular intermediada por complemento e indução da apoptose. Este anticorpo tem sido usado no tratamento da leucemia linfóide crônica.

Ibritumomabe tiuxetano (Zevalin®)

O ibritumomab tiuxetano é um anticorpo monoclonal recombinante murino, IgG1, anti-CD20. A interação deste anticorpo ao antígeno CD20 que está presente na superfície dos linfócitos B malignos e normais causa liberação de radiação citotóxica, promovendo: citotoxicidade celular anticorpo-dependente (ADCC), toxicidade complemento-dependente (CDC) e apoptose celular. Este anticorpo monoclonal é um radioconjugado aprovado para o tratamento de câncer, registrado para terapia em indivíduos portadores de linfoma não-Hodgkin e refratários a quimioterapia, utilizando para a conjugação um anticorpo anti-CD20 (17).

Nimotuzumabe (CIMAher®)

É um anticorpo monoclonal humanizado, de isotipo IgG1 que se liga com alta afinidade ao domínio extracelular do receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) inibindo o crescimento das células tumorais, promovendo a apoptose das células tumorais. O nimotuzumabe é indicado para o tratamento de tumores de cabeça

e pescoço (21) e cérebro em estágios avançados bem como para combater tumores de esôfago de origem epitelial.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com suporte da biotecnologia foi possível à construção de agentes biológicos mais precisos e que causam uma menor reação imunológica, conferindo assim aos anticorpos monoclonais uma característica valiosa no que diz respeito a métodos de terapias. O uso de fármacos a base de biomoléculas recombinantes vem surgindo como uma promissora e possível realidade no tratamento de doenças, de forma mais específica e eficaz. O mercado está em constante crescimento para o uso de anticorpos terapêuticos, visto que, esse indicativo pode proporcionar crescimentos contínuos e consistentes nessa área, favorecendo e possibilitando um maior número de pacientes que poderão usufruir dessa terapia tão promissora.

Ainda que o custo de tais anticorpos represente uma das limitações para seu uso em escala mundial tem nesses uma expectativa para o sucesso no tratamento em especial do câncer, à medida que a sua eficiência for certificada, certamente sua produção será ampliada e assim facilitara o acesso aos mesmos, caso assim já aconteceu com outros medicamentos utilizados até hoje, mesmo em países em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nobelpreis. O Prêmio Nobel. [online] 2004 [capturado em 19 de outubro. 2014] Disponível em: URL: <http://www.nobelpreis.org/portugues>.
2. ROQUE, A.C.A., LOWE, C.R., TAIPA, M.A. Antibodies and Genetically Engineered Related Molecules: Production and Purification. *Biotechnology Progress*. v. 20, p. 639-654, 2004.
3. HON. **Doenças Auto-Imunes**. Disponível em: <http://129.195.254.71/cgi-bin/HONselect_pt?browse+C20.111>. Acesso em: 18 out. 2014.
4. JANEWAY JR CA, TRAVERS P. **Imunobiologia – O Sistema Imunológico na Saúde e na Doença**. 2ª ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul Ltda; 1997.
5. KÖHLER G, MILSTEIN C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. v. 256, p. 495-497, 1975.
6. LENZ, Guido. **Métodos imunológicos**; Biofísica 2004.
7. SILVERTHORN, D. *Fisiologia Humana*, 5ª. Ed., Artmed Editora, 2010.
8. SANTOS, R. V. dos. et al. **Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais**. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* – Vol. 29, Nº 2, 2006.
9. MARANHÃO A. Q; BRÍGIDO M. M. Anticorpos Humanizados – Humanização de Anticorpos de Interesse Clínico. **Biotecnologia, Ciência & Desenvolvimento** 2001; 23: 38-43.
10. BASSO, A.M.M. et al. Aplicações Biotecnológicas dos Transgênicos na Área de Saúde. *Acta Monographica*, v. 2010, n. 2, 2010.

11. AGUILLON JC, CONTRERAS J, DOTTE A, CRUZAT A, CATALAN D, SALAZAR L, ET AL. New immunological weapons for medicine in the 21st Century: biological therapy based on the use of the latest generation monoclonal antibodies. *Rev Med Chil.* 2003;131:1445-53.
12. MARQUES, C. H. Aspectos fundamentais à implantação da tecnologia de produção de anticorpos monoclonais humanizados com potencial, aplicação terapêutica. 2005. Tese (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.
13. Medicamentos biológicos na prática médica / organização AMB - Associação Médica Brasileira, Interfarma - Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. -- São Paulo: Interfarma, 2013.
14. MCCARRON, P. A.; OLWILL, S. A.; MAROUF, W. M.; BUICK, R. J.; WALKER, B.; SCOTT, C. J. Antibody conjugates and therapeutic strategies. *Mol Interv.* 2005;5:368-80.
15. AURISICCHIO, L.; MARRA, E.; ROSCILLI, G.; MANCINI, R.; CILIBERTO, G. The promise of anti- ErbB3 monoclonals as new cancer therapeutics. *Oncotarget.* 2012;10
16. VIEIRA, F. M. de. A. C.; DI SENA, V. O. **Câncer colorretal metastático: papel atual dos anticorpos monoclonais e a individualização de seu uso.** *ABCD ArqBrasCirDig* 2009;22(1):45-9.
17. CARNEIRO, L. E. P; et al. OS ANTICORPOS E SEUS FRAGMENTOS NA IMUNOTERAPIA CONTRA O CÂNCER. *Revista Faciderv.* 1, n. 1 (2012).
18. PINHO, M. S. L. Anticorpos Monoclonais no Tratamento do Câncer Colorretal: Fundamentos e Estado Atual. **Rev bras Coloproct**2004; 24(4):382-384.
19. DEL DEBBIO C.B; TONON L.M; SECOLI SR. Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura. *Revista Gaúcha de Enfermagem* 2007; 28(1):133-42.
20. MACHADO; R. I. L; et al. Utilização do rituximabe como tratamento para o lúpus eritematoso sistêmico: avaliação retrospectiva. *Einstein.* 2014;12(1):36-41.
21. Leite, C. A. V. G.; et al. Receptores tirosina quinasetirosina-quinase: implicações farmacológicas e terapêuticas no câncer. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica.* Vol. 8, n.29.2012
22. CARRIÇO, M. K. S.;GADELHA M. I. P.Alemtuzumab (Campath-1H) para tratamento da leucemia linfóide crônica *Revista Brasileira de Cancerologia,* 2003, 49(2): 121-125
23. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. *Imunologia Celular & Molecular.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora RevinterLtda; 2000.
24. DA SILVA, A. C. A. LAMBERT, A.P.F. *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol. VIII (4), 41 - 58, 2011.
25. INÁCIO, J. DE C. Produção de anticorpos monoclonais murinosdirigidos contra antígenos de células-tronco adulta de origem humana e de coelho. 2011- Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu.
26. UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais [online]. Estrutura, função e diversidade das imunoglobulinas 2005. [capturado em 18 de outubro. 2014] Disponível em: URL: <http://www.icb.ufmg.br/~lbcd/grupo3/imunoglobulinas.html>.