



RELAÇÃO DE GALECTINA 4 E ADENOCARCINOMA DUCTAL PANCREÁTICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Relationship of galectin 4 and pancreatic ductal adenocarcinoma: an integrative review

Ykaro Gabriel Menezes Bezerra^{1*}, Joelson Germano Crispim², Viviane Sibelly Pereira de Lima³, Celina Cavalcante Muniz Gomes⁴, Michelle Melgarejo da Rosa⁵

INTRODUÇÃO

O Adenocarcinoma Ductal Pancreático (PDAC) é uma doença com perfil assintomático e, conseqüentemente, com diagnóstico tardio. Na maioria dos casos, o diagnóstico só ocorre na fase avançada da doença, na qual as metástases já se disseminaram. No Brasil, é responsável por 2% das neoplasias e 4% das mortes decorrentes do câncer ⁽¹⁾. Enquanto, nos Estados Unidos, estima-se que seja a principal causa de morte por câncer até 2040, ⁽²⁾.

O diagnóstico do câncer de pâncreas ocorre em duas fases: estadiamento clínico e estadiamento patológico. Na fase clínica, são realizados diversos exames e testes laboratoriais para classificar as lesões, auxiliando na decisão sobre cirurgia ou biópsia, seguidas de radioterapia e quimioterapia. A fase patológica inclui a análise da biópsia, classificando o material coletado ⁽³⁾. Essas etapas são cruciais para determinar a terapia adequada e compreender a manifestação da neoplasia.

As abordagens diagnósticas ainda apresentam limitações, ressaltando na necessidade de buscar alternativas para o diagnóstico e tratamento do câncer de pâncreas ⁽³⁾. O tumor exibe uma variedade de células que compõem o microambiente tumoral, englobando tanto células tumorais quanto células estromais. Esse microambiente é composto por células do sistema imunológico, fibroblastos, células que revestem os vasos sanguíneos, a matriz que envolve as células e substâncias secretadas ⁽⁴⁾. Uma característica distintiva no ambiente microscópico do câncer pancreático (PDAC) é a existência de um estroma denso, composto por uma variedade de células, tais como fibroblastos, células do sistema imunológico, vasos sanguíneos e fibras nervosas ⁽⁵⁾. A complexa interação entre essas células no ambiente microscópico do tumor e as

1 Discente do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);


2 Pós-doutorando no Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco (PPGIT/UFPE);

3 Pesquisador(a) no Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica Suely Galdino da Universidade Federal de Pernambuco (NUPIT-SG/UFPE);

4 Mestranda no Programa de Pós-graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco (PPGIT/UFPE);

5 Docente do Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);

ykaro.gabriel@ufpe.br



células cancerígenas cria uma intrincada rede que facilita o avanço do tumor, fornecendo nutrientes, fatores de crescimento, citocinas/quimiocinas, enquanto simultaneamente inibe a resposta imunológica contra o tumor e compromete a eficiente administração de medicamentos.

A Galectina-4 (Gal-4) é uma das constituintes de uma grande família de proteínas de ligação a galactosídeos envolvidas em diversas atividades biológicas, incluindo apoptose, adesão celular, migração celular, respostas imunes, sinalização inflamatória, proteção cerebral e neuroinflamação ^(6,7). A análise da literatura científica destaca o papel da Gal-4 na interferência da migração e metástase do PDAC ⁽⁸⁾. Além disso, há evidências de sua influência na interação entre células tumorais e glóbulos vermelhos ⁽⁹⁾. A expressão de Gal-4 em pacientes após a ressecção do tumor também é apontada como um possível biomarcador para o desenvolvimento recorrente do tumor ⁽¹⁰⁾. Esses dados ressaltam na necessidade de uma compreensão mais aprofundada do mecanismo relacionado à influência da Gal-4 no contexto tumoral. Desse modo, a presente revisão tem como objetivo discutir a relação entre a Gal-4 e sua influência na progressão tumoral do PDAC.

MATERIAIS E MÉTODOS


Para a construção desta revisão integrativa, foram consideradas evidências científicas referentes a atividade da Gal-4 na progressão tumoral do PDAC por meio de estudo *in silico in vitro* e *in vivo*. Foram utilizadas três bases de dados: MEDLINE/PubMed (National Library of Medicine), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e EMBASE. Ainda, foram estabelecidos como critérios de inclusão: pesquisas publicadas no idioma inglês selecionadas a partir das palavras-chaves “galectina 4”, “PDAC”, “Adenocarcinoma Ductal Pancreático”, seus correlatos em inglês. Os operadores booleanos variaram de acordo com as regras de cada base de dados. A amostragem dos artigos inclui artigos experimentais, revisões integrativas e ensaios clínicos, publicados entre 1993 e 2023. Como critérios de exclusão, citam-se: artigos que se repetiam nas bases de dados, artigos cujos objetivos não contemplavam esta pesquisa, artigos publicados em idiomas diferentes do adotado, e documentos como editoriais, resumos, dissertações e teses. Considerando os critérios de inclusão e exclusão supracitados, a seleção se constituiu de 29 artigos.

DESENVOLVIMENTO

A Gal-4 é uma proteína de ligação a β -galactosídeo, que apresenta em sua composição estrutural, dois domínios de reconhecimento de carboidratos (CRD), os quais são semelhantes entre si em 40% da sequência de aminoácidos. Além disso, os dois domínios de ligação reconhecem simultaneamente ligantes, embora estes ligantes possam ser diferentes, possivelmente, esta seja a causa de a proteína estar envolvida em uma gama de funções em processos biológicos⁽¹¹⁾. A Gal-4 é sintetizada a partir do gene *LGALS4*⁽¹²⁾, elevados níveis de Gal-4 são observados em cânceres de mama e outras malignidades⁽⁹⁾. Isso pode estar relacionado à ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B). O NF- κ B é uma família de proteínas que regula a expressão de muitos genes envolvidos em processos inflamatórios e de resposta imunológicas^(13,14).

Em diversos cânceres, a Gal-4 foi associada à progressão e desenvolvimento de doenças como: câncer hepatocelular, de mama, colorretal, gástrico, pulmonar e pancreático^(15, 16, 17, 18, 19). A expressão de níveis de Gal-4 livres no soro de pacientes também foram apontadas em pacientes com câncer^(19, 20, 21, 22). Embora haja diversas publicações indicando a relação entre a proteína Gal-4 e o desenvolvimento do câncer, sua participação, mecanismos de regulação e vias gênicas, ainda é pouco elucidado em várias dessas doenças. O papel da Gal-4 foi bem elucidado no caso do câncer colorretal (CCR), a diminuição da expressão da Gal-4 nesse tipo de câncer parece promover a progressão e metástase de células do tecido do cólon^(15, 20, 23). Além disso, Gal-4 pode inibir o desenvolvimento do câncer colorretal por meio de duas vias de sinalização principais: a via Wnt/ β -catenina e a via IL-6/NF- κ B/STAT3^(20, 23).

A via Wnt/ β -catenina é responsável por controlar a proliferação, a migração e a motilidade das células. A Gal-4 pode se ligar a algumas proteínas dessa via (APC, axina e β -catenina) e impedir que a β -catenina se acumule no núcleo da célula e ative os genes que estimulam o crescimento e a movimentação das células tumorais⁽²³⁾. A via IL-6/NF- κ B/STAT3 é responsável por regular a inflamação, a angiogênese e a sobrevivência das células. A Gal-4 pode induzir a diminuição da produção de IL-6, que é uma molécula que ativa as proteínas NF- κ B e STAT3 no núcleo da célula e induz a expressão de genes que favorecem o avanço do tumor^(20, 24). Ao suprimir essas duas vias de sinalização, a Gal-4 pode impedir ou retardar o câncer colorretal. Mecanismos semelhantes foram observados em outros tipos de câncer, como o câncer de pâncreas e o câncer de fígado, nos quais a Gal-4 também tem um papel protetor.




Além disso, no contexto dos níveis séricos, Gal-4 pode estar relacionada à metástase. Estudos apontam que principalmente pessoas com câncer de cólon, fígado e mama, apresentavam altos níveis de Gal-4 no sangue ^(19, 20, 21, 22). A Gal-4 promove as células cancerosas a se aderirem nas células que revestem os vasos sanguíneos (endotélio) por meio de uma interação com glicoproteínas MUC1 ⁽²³⁾, que desempenham vários papéis na homeostase e na carcinogênese, essa interação facilita a saída das células cancerosas dos vasos e a invasão de outros tecidos, o que favorece a metástase. Além disso, a Gal-4 estimula a produção de algumas substâncias inflamatórias no endotélio, como MCP-1, G-CSF e IL-6 ⁽²⁵⁾. Portanto, o nível de gal-4 no sangue pode ser um indicador de câncer, especialmente de metástase.

A expressão de Gal-4 não foi observada em tecidos do pâncreas de indivíduos saudáveis ⁽²⁶⁾. No entanto, no caso de indivíduos com PDAC, os níveis de Gal-4 são encontrados significativamente maiores, tanto em níveis transcricionais como de proteínas ^(27, 28). Essa característica pode revelar uma possível relação entre a malignidade, progressão com o PDAC e níveis aumentados de Gal-4. Pesquisadores analisaram o papel da Gal-4 sobre o PDAC ⁽²⁶⁾, e sugeriu-se uma hipótese da Gal-4 inibir a metástase do câncer mediante *downregulation* da via de sinalização Wnt/ β -catenina, já avaliada em estudos anteriores ⁽²³⁾. Porém, neste estudo, foi avaliado a associação dessa via de sinalização Wnt/ β -catenina para o PDAC. A superexpressão de Gal-4 é específica para carcinomas gastrointestinais, incluindo PDAC, câncer colorretal, câncer gástrico e câncer de esôfago, sendo explicada em parte pela amplificação do gene *LGALS4* em tumores de PDAC ⁽²⁹⁾.

O estudo constatou que pacientes diagnosticados com PDAC que apresentaram altos níveis da expressão de Gal-4 expressaram menor migração de células malignas para os linfonodos, quando comparados a pacientes que apresentavam baixos níveis de Gal-4 ⁽²⁶⁾. O que indica um possível papel inibidor da disseminação dessas células malignas para os gânglios linfáticos. Segundo os mesmos autores, os níveis de Gal-4 estão correlacionados com a capacidade de invasão/metástase das células PDAC, mas não relacionados à proliferação e sobrevivência das células malignas.


A proteína Gal-4 afeta a expressão de β -catenina, uma proteína que controla a via Wnt, que está envolvida no câncer de pâncreas. Gal-4 reduz a quantidade de β -catenina nas células e no núcleo, diminuindo a ativação de genes da via Wnt que favorecem a proliferação e a



migração das células. Além disso, a Gal-4 aumenta a sensibilidade das células a ICG-001, composto que inibe a via Wnt ⁽²⁶⁾. Esses resultados sugerem que altos níveis de Gal-4 estão associados a uma redução na metástase para os gânglios linfáticos e a uma tendência para uma sobrevivência mais longa em pacientes com PDAC. O grupo de células do câncer colorretal, apresentando diferentes níveis de Gal-4 foi incubado com hemácias, bem como as células do epitélio ductal pancreático, no entanto, expressando baixos níveis de Gal-4 ⁽⁹⁾, os resultados mostram que o grupo de células do câncer colorretal que tinham altos níveis de Gal-4 tiveram uma clara agregação de hemácias ao redor, em contrapartida, as células pancreáticas com baixa expressão de Gal-4 não apresentou agregação desses glóbulos vermelhos ao redor das células do ducto pancreático ⁽⁹⁾. Esses resultados indicam uma possível correlação entre a expressão de Gal-4 e a intensidade da interação entre células tumorais e glóbulos vermelhos, destacando a necessidade de investigações mais aprofundadas para compreensão completa dessa relação.

Além disso, num estudo clínico investigou-se o papel prognóstico da Gal-4 em pacientes com câncer pancreático passíveis de ressecção ⁽¹⁰⁾. Ainda nesse estudo, foi identificado uma associação significativa entre a expressão da Gal-4 e a diferenciação do tumor, o tamanho do tumor e a quimioterapia adjuvante ⁽¹⁰⁾. Foi visto uma correlação entre níveis de Gal-4 e a reincidência da doença nos primeiros doze meses após a cirurgia, embora essa associação não se manteve ao longo de 3-5 anos após a cirurgia, para os primeiros um a três anos, níveis mais altos de Gal-4 mostrou uma relação com um aumento da sobrevida do paciente após a cirurgia, não foi visto uma correlação de sobrevivência e Gal-4 para após os cinco anos ⁽¹⁰⁾. Os resultados indicam que a Gal-4 pode influenciar positivamente tanto para a reincidência do câncer quanto para a sobrevivência do paciente após a ressecção do tumor, podendo atuar como um importante prognóstico terapêutico na análise de pacientes de forma que a identificação precoce de pacientes com maior risco de reaparecimento do câncer e mortalidade da doença pode auxiliar na prevenção de escolhas terapêuticas mais assertivas.

Uma pesquisa investigou a função da Gal-4 extracelular no PDAC, com ênfase nas diferenças entre os níveis de expressão relacionados às localizações intracelular e secretada da Gal-4 ⁽²⁹⁾. Os pesquisadores destacaram o papel crucial da proteína na supressão imunológica mediada por tumores de PDAC ⁽²⁹⁾. Uma análise realizada por esse estudo, demonstrou uma expressão elevada de Gal-4 em células do estroma do PDAC, tanto em camundongos quanto em humanos. A Gal-4 é secretada de células tumorais e se acumula na matriz extracelular, que é a parte do estroma que contém fibras e outras células. No modelo de PDAC utilizado, a expressão de Gal-4 aumentou à medida que a gravidade da lesão progredia, indicando uma




possível correlação com o agravamento do quadro clínico em pacientes com câncer moderadamente e bem diferenciados. Foi sugerido pelos pesquisadores que o aumento na expressão de Gal-4 pode estar associado à diminuição na infiltração de células imunes, como linfócitos T, células dendríticas e macrófagos ⁽²⁹⁾. Os resultados apontam para uma potencial relação entre a expressão de Gal-4, a resposta imunológica e a progressão do câncer pancreático. Diante do exposto, sugere-se que a Gal-4 secretada pelas células neoplásicas possa inibir o sistema imune contra o câncer.

As células epiteliais, especialmente as cancerígenas, foram identificadas como a fonte principal de Gal-4, com maior expressão em células ductais cancerígenas em comparação com as normais ⁽²⁹⁾. Esses achados sugerem que a secreção aumentada de Gal-4 por células tumorais no PDAC pode desempenhar um papel crítico na supressão da resposta imune, impactando diretamente o prognóstico, especialmente em tumores moderadamente diferenciados. A associação entre a alta expressão de Gal-4 e a redução na infiltração de células imunes ressalta seu potencial como alvo terapêutico.

Um estudo teve como objetivo compreender o papel da Gal-4 no processo de metástase em células tumorais do PDAC ⁽¹⁸⁾. Ao utilizar as linhagens celulares de câncer pâncreas, PaTu-S e PaTu-T, observaram menor capacidade migratória e metastática para PaTu-S e maiores níveis de expressão para Gal-4, em relação às demais condições de cultivo. Essa expressão de Gal-4 foi tanto intracelular como na superfície celular, além disso, o PaTu-S expressou mais ligantes de carboidratos que podem se ligar à proteína Gal-4 ⁽¹⁸⁾. Isso indica que a linhagem PaTu-S tem uma maior atividade de proteína Gal-4, que podem regular a expressão de genes relacionados à galactose. A superexpressão de Gal-4 na linhagem PaTu-T, evidenciou que apesar de haver superexpressão intracelular, a capacidade de ligação da superfície celular a Gal-4 de PaTu-T permaneceu praticamente inalterada. No entanto, foi observado uma diminuição significativa na migração das células que superexpressam Gal-4 ⁽¹⁸⁾. Esses resultados sugerem que a expressão de Gal-4 restringe ou atrasa a migração de PaTu-T. A Gal-4 tem um papel inibitório na metástase de células de câncer de pâncreas, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, e esse efeito depende da expressão e da ligação extracelular de Gal-4 ⁽¹⁸⁾.

A Gal-4 pode interferir na capacidade de migração das células tumorais, reduzindo a velocidade e a distância de deslocamento, bem como a capacidade de formar novos tumores em locais distantes do tumor primário. A expressão de Gal-4 nas células PaTu-T e a inibição



de Gal-4 nas células PaTu-S resultaram em uma diminuição e um aumento, respectivamente, da formação de metástases em um modelo animal. Esses achados indicam que a Gal-4 pode ser um fator protetor contra a disseminação de células neoplásicas e que a sua modulação pode ser uma estratégia terapêutica potencial para o tratamento do PDAC.


CONCLUSÕES


A Gal-4, uma proteína ligante de β -galactosídeo, emerge como uma peça fundamental em múltiplos estágios do câncer pancreático. No PDAC observa-se que a função dessa proteína assume um papel contraditório, variando conforme o cenário. Ela demonstra a capacidade de inibir a migração celular, tanto em ambientes de cultura de células *in vitro* quanto em condições *in vivo*, assim como a formação de metástases. Embora, essa mesma influência esteja associada à redução da sobrevida em pacientes diagnosticados com PDAC moderadamente diferenciados, possivelmente devido a supressão do sistema imune. Essa dualidade indica uma complexidade na regulação e nos efeitos da Gal-4 específicos para o PDAC.


Gal-4 protege contra o câncer pancreático (PDAC) ao interferir nas vias Wnt/ β -catenina e IL-6/NF- κ B/STAT3 e no nível de β -catenina. Gal-4 também se relaciona com glóbulos vermelhos e pode influenciar na disseminação do tumor. É encontrada em lesões precursoras e na pancreatite crônica, podendo ser um marcador precoce ou inflamatório. Além disso, apresenta um papel complexo e variável no PDAC, mas é um possível alvo terapêutico e biomarcador em diferentes estágios da doença. Mais estudos são necessários para entender como Gal-4 atua, interage e se aplica clinicamente no PDAC.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; [data desconhecida]. Tipos de câncer: câncer de pâncreas; [atualizada 2021 ago 24; acesso 2022 jan 15]. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pancreas>>.
2. RAHIB, Lola et al. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 4, p. e214708-e214708, 2021.

- 
3. DE OLIVEIRA BERNARDES, Jacques; TOLEDO-SILVA, Guilherme. O Uso do Sequenciamento Total do Exoma no Diagnóstico do Adenocarcinoma Ductal Pancreático. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, 2023.
 4. ANDERSON, Nicole M.; SIMON, M. Celeste. The tumor microenvironment. **Current Biology**, v. 30, n. 16, p. R921-R925, 2020.
 5. HO, Won Jin; JAFFEE, Elizabeth M.; ZHENG, Lei. The tumour microenvironment in pancreatic cancer—Clinical challenges and opportunities. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 17, n. 9, p. 527-540, 2020.
 6. BLANCHARD, Helen et al. Galectin-1 inhibitors and their potential therapeutic applications: a patent review. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 26, n. 5, p. 537-554, 2016.
 7. BARONDES, Samuel H. et al. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. **Cell**, v. 76, n. 4, 1994.
 8. BELO, Ana I. et al. Galectin-4 reduces migration and metastasis formation of pancreatic cancer cells. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e65957, 2013.
 9. HELWA, Reham et al. Tumor cells interact with red blood cells via galectin-4—a short report. **Cellular Oncology**, v. 40, p. 401-409, 2017.
 10. HU, Dingyuan et al. Galectin 4 is a biomarker for early recurrence and death after surgical resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 54, n. 1, p. 95-100, 2019.
 11. CAO, Zhan-Qi; GUO, Xiu-Li. The role of galectin-4 in physiology and diseases. **Protein & cell**, v. 7, n. 5, p. 314-324, 2016.
 12. MEHRABIAN, Margarete et al. Two members of the S-lac lectin gene family, LGALS1 and LGALS2, reside in close proximity on human chromosome 22q12-q13. **Genomics**, v. 15, n. 2, p. 418-420, 1993.
 13. COGSWELL, Patricia C. et al. Selective activation of NF- κ B subunits in human breast cancer: potential roles for NF- κ B2/p52 and for Bcl-3. **Oncogene**, v. 19, n. 9, p. 1123-1131, 2000.
 14. SOVAK, Mika A. et al. Aberrant nuclear factor-kappaB/Rel expression and the pathogenesis of breast cancer. **The Journal of clinical investigation**, v. 100, n. 12, p. 2952-2960, 1997.
 15. RECHRECHE, Hocine et al. Cloning and expression of the mRNA of human galectin-4, an S-type lectin down-regulated in colorectal cancer. **European journal of biochemistry**, v. 248, n. 1, p. 225-230, 1997.

- 
16. HIPPO, Yoshitaka et al. Differential gene expression profiles of scirrhous gastric cancer cells with high metastatic potential to peritoneum or lymph nodes. **Cancer research**, v. 61, n. 3, p. 889-895, 2001.
 17. HAYASHI, Takuo et al. Galectin-4, a novel predictor for lymph node metastasis in lung adenocarcinoma. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e81883, 2013.
 18. BELO, Ana I. et al. Galectin-4 reduces migration and metastasis formation of pancreatic cancer cells. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e65957, 2013.
 19. CAI, Zhixiong et al. Galectin-4 serves as a prognostic biomarker for the early recurrence/metastasis of hepatocellular carcinoma. **Cancer science**, v. 105, n. 11, p. 1510-1517, 2014.
 20. KIM, Seung Won et al. Abrogation of galectin-4 expression promotes tumorigenesis in colorectal cancer. **Cellular Oncology**, v. 36, p. 169-178, 2013.
 21. BARROW, Hannah et al. Serum galectin-2,-4, and-8 are greatly increased in colon and breast cancer patients and promote cancer cell adhesion to blood vascular endothelium. **Clinical cancer research**, v. 17, n. 22, p. 7035-7046, 2011.
 22. BARROW, Hannah; RHODES, Jonathan M.; YU, Lu-Gang. Simultaneous determination of serum galectin-3 and-4 levels detects metastases in colorectal cancer patients. **Cellular Oncology**, v. 36, p. 9-13, 2013.
 23. SATELLI, Arun et al. Galectin-4 functions as a tumor suppressor of human colorectal cancer. **International journal of cancer**, v. 129, n. 4, p. 799-809, 2011.
 24. LANG, Sven A. et al. Targeting heat shock protein 90 in pancreatic cancer impairs insulin-like growth factor-I receptor signaling, disrupts an interleukin-6/signal-transducer and activator of transcription 3/hypoxia-inducible factor-1 α autocrine loop, and reduces orthotopic tumor growth. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 21, p. 6459-6468, 2007.
 25. CHEN, C. et al. Circulating galectins-2,-4 and-8 in cancer patients make important contributions to the increased circulation of several cytokines and chemokines that promote angiogenesis and metastasis. **British journal of cancer**, v. 110, n. 3, p. 741-752, 2014.
 26. MAFTOUH, Mina et al. Galectin-4 expression is associated with reduced lymph node metastasis and modulation of Wnt/ β -catenin signalling in pancreatic adenocarcinoma. **Oncotarget**, v. 5, n. 14, p. 5335, 2014.
 27. BAUER, Andrea et al. Identification of malignancy factors by analyzing cystic tumors of the pancreas. **Pancreatology**, v. 9, n. 1-2, p. 34-44, 2009.

- 
28. LOWE, Anson W. et al. Gene expression patterns in pancreatic tumors, cells and tissues. **PloS one**, v. 2, n. 3, p. e323, 2007.
 29. LIDSTRÖM, Tommy et al. Extracellular galectin 4 drives immune evasion and promotes T-cell apoptosis in pancreatic cancer. **Cancer Immunology Research**, v. 11, n. 1, p. 72-92, 2023.