

CARLA SANZOCHI FOGOLIN

**Células Dendríticas Derivadas de Monócitos e Índices Hematológicos em
Pacientes com Glioblastoma Submetidos a Imunoterapia**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade
de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Imunologia

Orientador: Prof. Dr. José Alexandre Marzagão Barbuto

Versão parcial.

São Paulo

2023

RESUMO

FOGOLIN, C. S. **Células Dendríticas Derivadas de Monócitos e Índices Hematológicos em Pacientes com Glioblastoma Submetidos a Imunoterapia.** 2023. 146 f. Dissertação de Mestrado do Departamento de Imunologia – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Glioblastoma (GBM) é o tumor do sistema nervoso central (SNC), mais invasivo, indiferenciado, agressivo e comum em adultos. O tratamento padrão consiste na ressecção cirúrgica máxima seguida de quimioterapia e radioterapia concomitantes, e mesmo assim a sobrevida mediana dos pacientes é de apenas 15 meses, em muitos casos com baixa qualidade de vida. Esse quadro indica a necessidade do desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, dentre as quais, a imunoterapia baseada em células dendríticas (DC) é uma boa candidata, devido a sua capacidade única de ativar linfócitos T. Uma dessas abordagens está sendo testada em nosso laboratório, usando DC alogeneicas para vacinar os pacientes – em substituição às DC autólogas, potencialmente disfuncionais. As DC são fusionadas com células do tumor do paciente, que fornecem os antígenos e o MHC autólogo. Esta estratégia já se mostrou eficaz em reverter o estado disfuncional das DC no melanoma e no carcinoma renal, aumentando sua capacidade de ativar linfócitos T CD4+ e CD8+. Para avaliar se esse fenômeno também acontecia nos pacientes com GBM, DC derivadas de monócitos (mo-DC) de pacientes foram produzidas em vários momentos (antes da cirurgia, após a cirurgia e antes de cada dose da vacina), e sua capacidade de estimular a proliferação de linfócitos T alogeneicos de doadores saudáveis foi avaliada. As análises encontraram uma grande variabilidade, tanto na resposta individual dos pacientes, quanto entre as doses das vacinas. Apesar da heterogeneidade das respostas, alguns fenômenos interessantes foram observados: houve um declínio na capacidade de estimulação dos linfócitos T CD4+ e CD8+ depois da cirurgia, sugerindo que já a retirada do tumor pode mudar o status do sistema imune; frequentemente a capacidade de estimulação dos linfócitos T aumentou no início da imunoterapia (entre a 2ª e a 4ª coletas), mas esta não se sustentou. O fenótipo das mo-DC, embora avaliado em número baixo de amostras, mostrou uma tendência para células com baixa atividade estimuladora, mas não tão nitidamente quanto o que foi visto em tumores renais e de mama. Além disso, mulheres e homens responderam de forma diferente, com os homens apresentando DC com maior capacidade aloestimuladora nas coletas iniciais e as mulheres com respostas maiores nas coletas mais tardias, sendo necessário, porém, confirmação desta tendência em número maior de pacientes. As razões granulócitos:linfócitos e plaquetas:linfócitos, que em determinadas neoplasias tem mostrado correlação com a evolução clínica, em nossos pacientes também variaram entre as coletas, mas, de modo geral pôde-se notar associação entre menores índices e maiores sobrevidas dos

pacientes. Assim, observamos que a cirurgia, agudamente, e a imunoterapia, cronicamente, afetam a função linfo-estimuladora das mo-DC dos pacientes. Entretanto a grande heterogeneidade dos resultados impede que se conclua definitivamente quanto a seus efeitos e quanto a sua correlação com a evolução clínica dos pacientes.

Palavras-chave: Glioblastoma. Imunoterapia. Mo-DC. Razão Granulócitos:Linfócitos. Razão Plaquetas:Linfócitos.

ABSTRACT

FOGOLIN, C. S. **Monocyte-derived Dendritic Cells and Hematological Indexes in Glioblastoma Patients Who Underwent Immunotherapy.** 2023. 146 f. Master thesis of the Department of Immunology – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Glioblastoma (GBM) is the most invasive, undifferentiated, aggressive, and common central nervous system (CNS) tumor in adults. The standard treatment consists of maximum surgical resection followed by concurrent chemotherapy and radiotherapy, yet the median survival of patients is only 15 months, often with poor quality of life. This scenario indicates the need for the development of new therapeutic approaches, among which dendritic cell (DC)-based immunotherapy is a good candidate due to its unique ability to activate T lymphocytes. This approach is being tested in our laboratory, using allogenic DCs to vaccinate patients - instead of potentially dysfunctional autologous DCs. The DCs are fused with patient tumor cells, which provide the antigens and autologous MHC. This strategy has already been shown to be effective in reversing the dysfunctional state of DCs in melanoma and renal carcinoma, increasing their ability to activate CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes. To evaluate whether this phenomenon also occurred in patients with GBM, DCs derived from patient monocytes (mo-DCs) were produced at various time points (before surgery, after surgery, and before each vaccine dose), and their ability to stimulate the proliferation of allogenic T lymphocytes from healthy donors was evaluated. The analyses found a large variability, both in the individual response of patients and between vaccine doses. Despite the heterogeneity of the responses, some interesting phenomena were observed: there was a decline in the ability to stimulate CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes after surgery, suggesting that tumor removal alone can change the status of the immune system; frequently, the ability to stimulate T lymphocytes increased at the beginning of immunotherapy (between the 2nd and 4th doses), but this was not sustained. The mo-DC phenotype, although evaluated in a small number of samples, showed a tendency towards cells with low stimulatory activity, but not as clearly as what was seen in renal and breast tumors. In addition, men and women responded differently, with men showing DCs with greater allostimulatory capacity in early doses and women showing larger responses in later doses, but confirmation of this trend in a larger number of patients is needed. The granulocyte:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios, which in certain neoplasms have shown correlation with clinical evolution, also varied between doses in our patients, but, in general, an association between lower ratios and higher patient survival could be observed. Thus, we observed that surgery acutely and immunotherapy chronically affect the lympho-

stimulatory function of patients' mo-DCs. However, the great heterogeneity of the results prevents a definitive conclusion regarding their effects and their correlation with the clinical evolution of patients.

Keywords: Glioblastoma. Immunotherapy. Mo-DC. Granulocyte-to-lymphocyte ratio. Platelet-to-lymphocyte ratio.

1. INTRODUÇÃO

Nos dias de hoje, um dos maiores problemas de saúde pública do mundo é o câncer, que já está entre as principais causas de morte em vários países (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019). Para 2020, foram estimados 19,3 milhões de novos casos de câncer no mundo (Figura 1A) e 592 mil casos no Brasil (Figura 1B), com uma mortalidade estimada de 9,96 milhões mundialmente (Figura 1C) e 260 mil mortes no Brasil (Figura 1D). Esses números podem ser ainda maiores se levarmos em consideração que a pandemia afetou significativamente o rastreamento de novos casos (CANCINO *et al.*, 2020; LUU, 2022; RIBEIRO; DE MIRANDA CORREA; MIGOWSKI, 2022). Além disso, as projeções da OMS (Organização Mundial da Saúde) para 2040 apontam para números ainda maiores, com 28,9 milhões de casos e 16,2 milhões de mortes mundialmente (Figuras 1A-C) e 995 mil casos e 470 mil mortes no Brasil (Figura 1B-D), o que ressalta a importância de maiores estudos na área, para desenvolver novas plataformas e abordagens terapêuticas para os vários tipos de câncer.

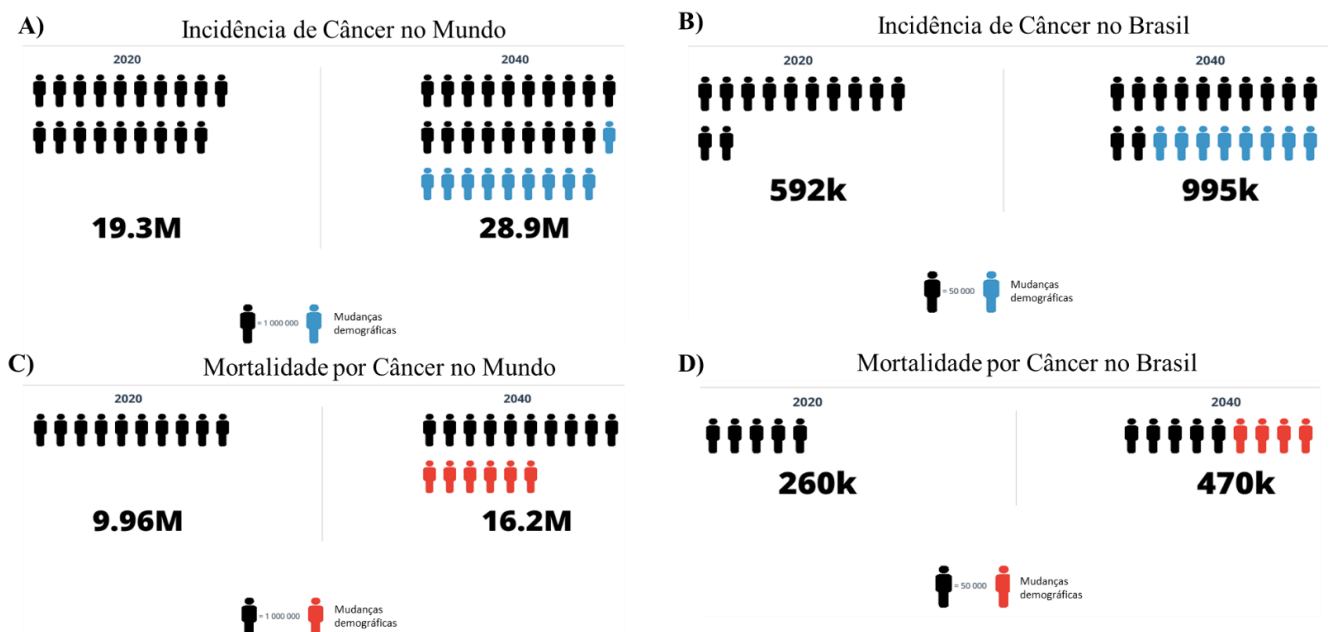


Figura 1 – Incidência e Mortalidade por Câncer em 2020 e 2040, no Mundo e no Brasil. As mudanças demográficas dizem respeito ao aumento esperado pela incidência relativa. Adaptado de CancerTomorrow/IARC – WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023).

Fazendo um recorte para o câncer no Cérebro e Sistema Nervoso Central (SNC), a estimativa mundial para 2020 era de 308 mil novos casos, com uma mortalidade de 251 mil pessoas (Figura 2A-C), e para o Brasil de 12,3 mil novos casos, com uma mortalidade de 10,9 mil pessoas (Figura 2B-D).

Quando consideramos as projeções para 2040, os números só aumentam: estima-se uma incidência de 415 mil e 18,8 mil novos casos no mundo e no Brasil, respectivamente (Figura 2A-B) e uma mortalidade de 354 mil e 17,3 mil no mundo e no Brasil, respectivamente (Figura 2C-D). Assim, uma vez que o câncer de cérebro e SNC configuram entre os dez mais incidentes em todas as regiões brasileiras (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2019) e apresenta alta taxa de mortalidade, é importante entender melhor a biologia desses tumores para que seja possível trabalhar em melhores abordagens de tratamento.

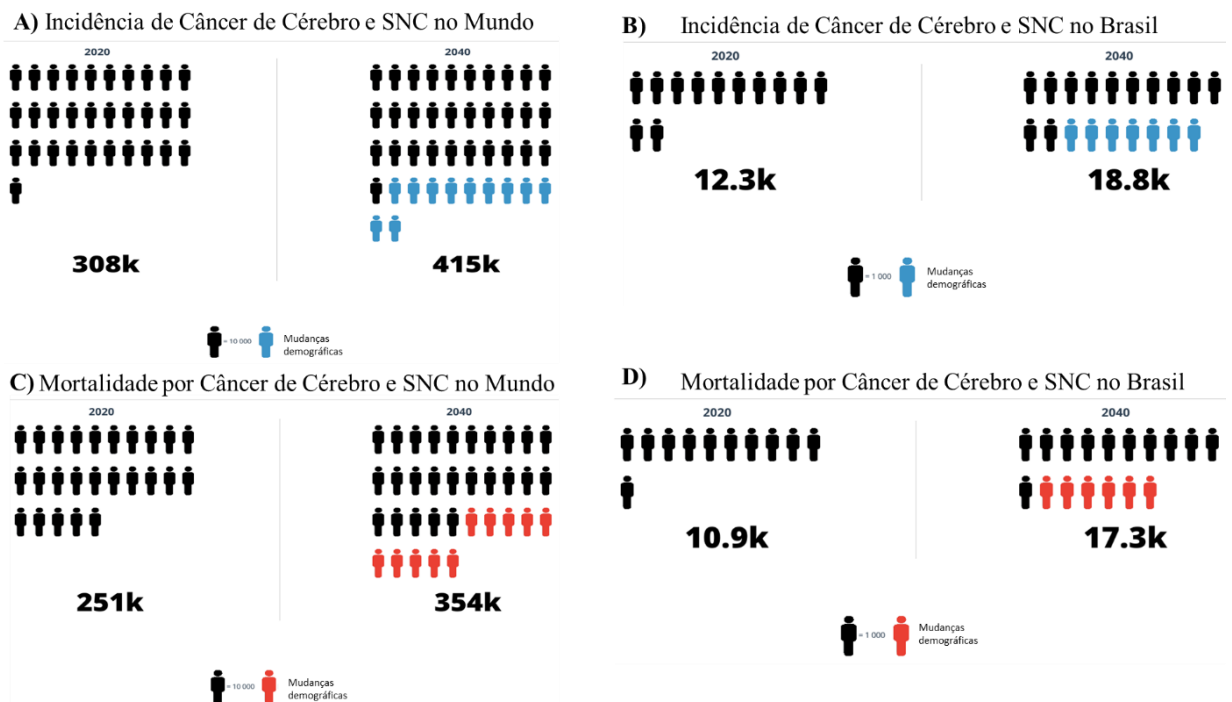


Figura 2 - Incidência e Mortalidade por Câncer de Cérebro e SNC em 2020 e 2040, no Mundo e no Brasil. As mudanças demográficas dizem respeito ao aumento esperado pela incidência relativa. Adaptado de CancerTomorrow/IARC – WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023).

Desse modo, o presente trabalho tem como foco o tumor cerebral que apresenta maior malignidade, o Glioblastoma (GBM), sendo ele responsável por aproximadamente 50,1% dos tumores cerebrais malignos, com uma incidência de 3,6/100,000 habitantes e com uma sobrevida baixa, com apenas 6,9% dos pacientes diagnosticados sobrevivendo 5 anos após o diagnóstico (OSTROM *et al.*, 2022). Avaliamos, em pacientes submetidos a tratamento com imunoterapia de células dendríticas derivadas de monócitos (mo-DC) alogeneicas, em diferentes momentos, alterações fenotípico-funcionais nas mo-DC dos pacientes e as razões granulócitos:linfócitos e plaquetas:linfócitos no sangue, procurando sua eventual relação com a sobrevida dos pacientes.

1.1 Classificação dos Gliomas

Glioma é o termo geral utilizado para descrever tumores do SNC, e engloba 80% de todos os tumores cerebrais. Os gliomas são divididos, atualmente, em 5 famílias: (1) Gliomas difusos de adultos (que compreendem a maioria dos tumores cerebrais primários em adultos, como por exemplo o Glioblastoma, IDH – Isocitrato Desidrogenase – *wildtype*); (2) Gliomas difusos de baixo grau pediátricos (em geral de bom prognóstico); (3) Gliomas difusos de alto grau pediátricos (em geral agressivos); (4) Gliomas astrocíticos circunscritos (com “circunscrito” sendo referente a um padrão de crescimento mais “sólido”, em oposição aos gliomas difusos das categorias 1, 2 e 3); e (5) Ependimomas (agora classificados por área e também por características histológicas e moleculares) (LOUIS *et al.*, 2021). Além dos Gliomas, no SNC ainda temos tumores glioneurais e neuronais (um grupo diverso de tumores, onde há diferenciação neuronal) e tumores do plexo coroide (LOUIS *et al.*, 2021).

Refletindo a complexidade e insuficiência das classificações disponíveis para o GBM, há uma classificação baseada em dados do TCGA (do inglês, *The Cancer Genome Atlas*), subdividindo o GBM, de acordo com critérios moleculares, em: Proneural, Neural, Clássico e Mesenquimal (NETWORK *et al.*, 2008). Esta classificação é baseada principalmente na análise

dos genes: EGFR (do inglês, *Epidermal Growth Factor Receptor*), NF1 (do inglês, *Neurofibromin 1*), PDGFRA (do inglês, *Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha*) e IDH1, sendo que é possível identificar assinaturas genéticas específicas para os subtipos Proneural, Clássico e Mesenquimal enquanto o subtipo Neural não apresenta uma característica genética única (CLOUGHESY; CAVENEE; MISCHERL, 2014; VERHAAK *et al.*, 2010). Estas classificações buscam identificar parâmetros relevantes para determinar a evolução clínica da doença e resposta à terapia, entretanto, o comportamento clínico do GBM continua a ser difícil de prever. Há dados mostrando, por exemplo, que o subtipo Clássico responde melhor ao tratamento de quimioterapia associada com radioterapia e que o subtipo Proneural, não o faça (VERHAAK *et al.*, 2010). Também, Prins e colaboradores (2011) demonstraram, através de um estudo de fase 1, no qual 23 pacientes com GBM apresentando diferentes subtipos moleculares foram tratados com uma vacina autóloga de células dendríticas pulsadas com lisado tumoral, em conjunto com agonistas de TLR (do inglês, *Toll-like receptor*), que os pacientes com o subtipo Mesenquimal apresentaram melhor resposta, o que ilustra o potencial do estudo dos diferentes subtipos para determinação da resposta à terapia (PRINS *et al.*, 2011). Entretanto, um estudo de *Single Cell RNA-seq* feito por Patel e colaboradores (2014), no qual foram avaliadas 430 células de cinco GBM primários, demonstrou que as populações celulares dos tumores eram heterogêneas, com a presença de células com características de todos os subtipos (Mesenquimal, Clássico e Proneural) em um mesmo tumor, inclusive com a presença de células em estado de células-tronco (PATEL *et al.*, 2014).

O padrão atual para a nomenclatura e diagnóstico dos gliomas é a classificação da OMS (LOUIS *et al.*, 2021), recentemente modificada. Antes, classificavam-se os tumores em graus de I a IV, com números romanos, de acordo com critérios de malignidade, determinados por características histológicas, porém, as novas diretrizes optaram por uniformizar os termos utilizando números arábicos, de 1 a 4, como já é feito para os outros órgãos (LOUIS *et al.*,

2021). Os graus antes buscavam aproximar o comportamento clínico de tumores diferentes, sendo que tumores de grau 1 eram aqueles operáveis e de prognóstico mais favorável e os de grau 4 eram aqueles altamente malignos e que levavam a morte em um curto período pela falta de terapias eficazes. Agora, os graus estão relacionados as características histológicas-moleculares de cada tumor, a fim de enfatizar as similaridades biológicas dentro dos tipos de tumores, desse modo, tumores como o Astrocitoma agora podem ser de grau 2, 3 ou 4. Além de também entrar em concordância com a categorização em graus da OMS de outros tumores que não são do SNC, os quais já utilizam esse sistema de categorização (LOUIS *et al.*, 2021).

Além disso, o GBM (sigla derivada de Glioblastoma Multiforme, o nome usado até recentemente para designar esta neoplasia) era, até 2021, o único glioma de grau 4, o tumor cerebral mais agressivo, invasivo, indiferenciado e frequente em adultos (aproximadamente 50,1% dos tumores cerebrais) (LOUIS *et al.*, 2016; ROCK *et al.*, 2012). Porém, com a mudança na nomenclatura, os tumores previamente classificados como “GBM com o gene IDH mutado” ou “secundários”, e que correspondiam a cerca de 10% dos GBM passaram a ser classificados como Astrocitomas de grau 4, não estando mais inseridos na categoria de GBM (LOUIS *et al.*, 2021). Esta mudança se deve ao fato de que, muito frequentemente, tais tumores vêm da evolução de Astrocitomas difusos ou anaplásicos em pacientes mais jovens (OHGAKI; KLEIHUES, 2013), conferindo-lhes, portanto, uma história biológica bastante distinta dos GBM (tais como hoje definidos).

Com exceção da idade e da radiação ionizante, outros fatores de risco para o GBM não são bem conhecidos (ELLOR; PAGANO-YOUNG; AVGEROPOULOS, 2014; WELLER *et al.*, 2015). Sabe-se que ele afeta mais homens do que mulheres (em uma proporção de 1,6:1), além de serem mais comuns em brancos do que em negros (2:1) (OSTROM *et al.*, 2014). A maioria dos tumores se desenvolve no lobo frontal (25,8%), temporal (19,7%) e parietal (12,2%), sendo que tumores no lobo occipital (3,2%), cerebelo (2,9%), tronco cerebral (4,2%)

e medula espinal (4,3%) são mais raros (OSTROM *et al.*, 2014). Aproximadamente metade dos GBM em adultos se infiltram para mais de um lobo e aproximadamente 5% crescem de forma multifocal (DJALILIAN; SHAH; HALL, 1999).

As principais características histológicas do GBM são a presença de necrose e proliferação microvascular, além de anaplasia, altos níveis mitóticos e invasão (LOUIS *et al.*, 2016). Do ponto de vista genético-molecular, características relevantes são: a mutação no promotor de TERT (transcriptase reversa da telomerase), amplificação do EGFR e alteração no número de cópias cromossômicas (+7/-10) (LOUIS *et al.*, 2021).

Dessa forma, mesmo com as várias tentativas de otimizar as classificações do GBM, parece ainda não ser possível classificar bem esta doença, algo que seria, idealmente, um passo essencial na tradução do conhecimento básico para a clínica. Portanto, embora se tenha retirado a expressão do nome oficial do tumor, cada vez mais se confirma o padrão “multiforme” desta neoplasia.

1.2 O microambiente tumoral e as células do sistema imune no GBM

Um importante aspecto das neoplasias e que contribui para a heterogeneidade do GBM, além das mutações e dos fatores genéticos, é o microambiente tumoral (TME, do inglês *Tumor Microenvironment*), com todos os seus componentes fazendo parte da dinâmica do tumor. O TME é composto por células imunes, células estromais, fatores solúveis que agem como moléculas de sinalização, as próprias células do GBM e a matriz extracelular (MEC) (Figura 3) (DAPASH *et al.*, 2021). A dinâmica desses componentes contribui para o estabelecimento de regiões de necrose, hipóxia, invasão no parênquima, proliferação vascular e resistência a quimioterápicos (DECORDOVA *et al.*, 2020).

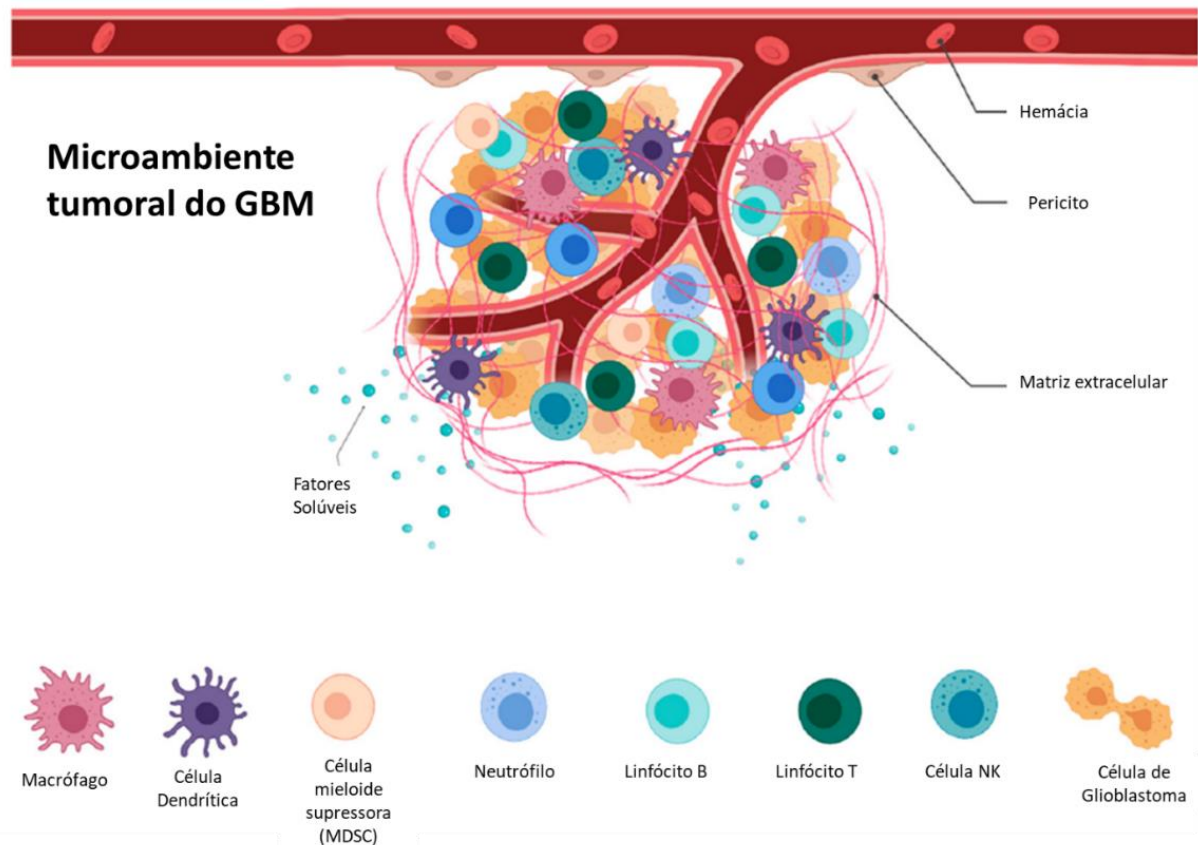


Figura 3 – O microambiente tumoral do GBM. Adaptado de: DAPASH et al., 2021

Apesar da infiltração de células imunes como linfócitos T, linfócitos B, macrófagos, DC (Célula Dendrítica) e células Natural Killer (NK), com suas funções descritas resumidamente na figura 4, o GBM é considerado um “tumor frio”, devido à condição altamente imunossupressora de seu microambiente (DAPASH *et al.*, 2021).

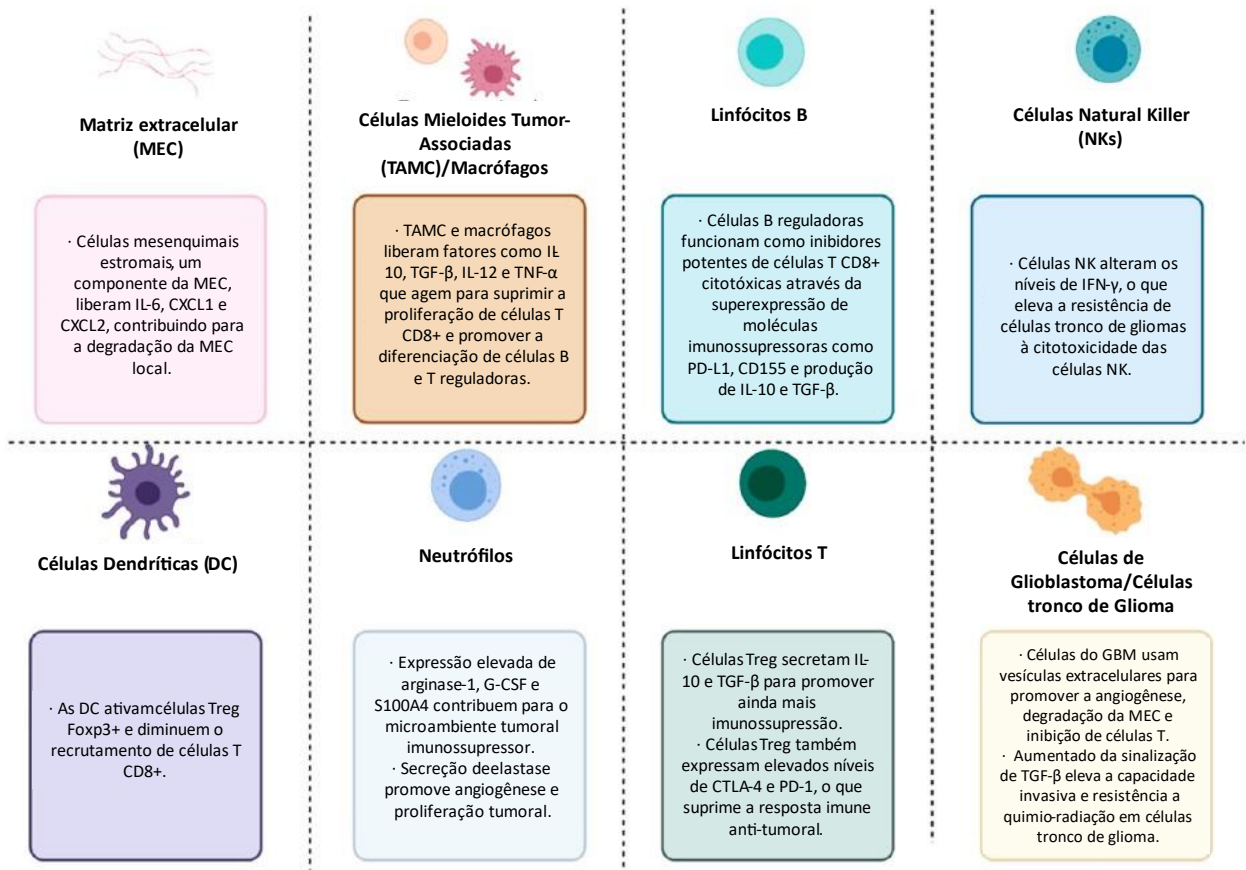


Figura 4 – Resumo dos componentes do microambiente tumoral do GBM. Adaptado de: (DAPASH *et al.*, 2021)

O TME do GBM apresenta características únicas, inerentes ao próprio SNC. As principais características são: o microambiente já fisiologicamente imunossupressor, o que modifica as células imunes efectoras nele presentes; e a barreira hematoencefálica (BHE), que embora alterada no GBM, sendo descrita com maiores detalhes nas seções seguintes, contribui ainda mais para a seletividade das moléculas e células que entram no SNC. Afora as peculiaridades do SNC, o TME do GBM apresenta características já observadas em outros tipos tumorais, como no câncer de mama (MEHRAJ *et al.*, 2021; SOYSAL; TZANKOV; MUENST, 2015), no câncer gástrico (OYA; HAYAKAWA; KOIKE, 2020; ROJAS *et al.*, 2020) e no câncer de cólon (ANGELL *et al.*, 2020; JAHANAFROOZ *et al.*, 2020). As principais são: a própria infiltração de células imunes, a MEC e suas interações com as células tumorais e as células-tronco tumorais. Em conjunto, estas características contribuem para o estabelecimento de um

microambiente desafiador e único, constituindo um obstáculo para o desenvolvimento de tratamentos efetivos e de imunoterapias eficazes.

1.2.1 A Matriz Extracelular (MEC) e a agressividade do GBM

A MEC tem papel essencial na fisiologia do SNC, todavia, aqui, será abordada, essencialmente, em sua relação com o GBM. Sabe-se que a MEC compõe aproximadamente 20% do peso do cérebro humano adulto, e é composta principalmente por proteoglicanos, glicoproteínas, glicosaminoglicanos, colágeno e proteínas fibrosas de matriz (LAM *et al.*, 2019; MOUW; OU; WEAVER, 2014). A MEC regula as células tronco neurais, a migração neuronal, a formação de axônios e de suas bainhas de mielina, além da formação das sinapses (BARROS; FRANCO; MÜLLER, 2011). Enquanto nos demais tecidos ela é sintetizada principalmente pelos fibroblastos e células mesenquimais, no cérebro são próprios neurônios e células da glia os responsáveis por sua síntese e estruturação (BARROS; FRANCO; MÜLLER, 2011).

Ao longo do estabelecimento dos tumores, a MEC passa por mudanças em sua composição, baseado no tipo celular de origem. No caso do GBM, a MEC aumenta, fica mais enrijecida, e isso se dá pela secreção de componentes da matriz como o ácido hialurônico, fibronectina, trombospondina e tenascina-C, pelas células do glioma, aumentando assim a participação da MEC no volume total do tumor (BELOUSOV *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2021; ZAMECNIK, 2005). O ácido hialurônico e a fibronectina também aumentam a motilidade e invasividade das células do glioma, o que se atribui ao fato de as células neoplásicas expressarem receptores, como o CD44 (do inglês, *Cluster of Differentiation 44*), que pode se ligar ao ácido hialurônico e facilitar a migração da célula pela MEC (BELOUSOV *et al.*, 2019; KOOCHEKPOUR; PILKINGTON; MERZAK, 1995). A molécula do CD44 também pode se ligar a metaloproteinase de matriz (MMP) 9, ativando-a e levando à degradação do colágeno do tipo IV, contribuindo, assim, para a alta invasividade do GBM (YU; STAMENKOVIC, 1999).

Embora alguns autores (Figura 4) incluam células como componentes da MEC, o mais apropriado seria considerá-las como fontes de componentes desta. Entre estas células, um tipo que tem sido associado à agressividade do GBM é a célula mesenquimal estromal (MSC, do inglês *mesenchymal stromal cell*). As MSC, interagindo com as células tumorais, secretam uma variedade de citocinas como CXCL1 (*C-X-C motif ligand 1*), CXCL2, CXCL12, IL-6 (interleucina-6), MMP e fatores de crescimento que tem papéis demonstrados no escape do sistema imune, na sobrevivência e no crescimento tumoral, através da degradação da MEC e promoção da migração tumoral (BEHNAN *et al.*, 2014, 2016; BERGFELD; DECLERCK, 2010; PIETROBONO *et al.*, 2020).

1.2.2 Barreira Hematoencefálica (BHE)

A BHE é outro fator que influencia significativamente o TME. Esta barreira regula a entrada e saída de células do sistema imune, patógenos e moléculas provenientes do sangue, funcionando, assim, como uma primeira proteção ao cérebro (DAPASH *et al.*, 2021). A BHE é composta de células endoteliais (CE) não fenestradas, conectadas por junções de oclusão, circundadas por pericitos e pelos prolongamentos terminais dos astrócitos (BECHMANN; GALEA; PERRY, 2007; DESLAND; HORMIGO, 2020). Juntamente com os outros componentes do SNC, como o sistema linfático, neurônios, astrócitos e micróglia, a BHE contribui para o estabelecimento de um sistema “anti-inflamatório” no cérebro, uma barreira evolutiva desenvolvida para proteger os neurônios de danos irreversíveis potencialmente causados pela inflamação (DESLAND; HORMIGO, 2020). Por conta da BHE, não só o fluxo celular para o SNC é limitado, mas também ocorre baixa penetração de fármacos, o que, frequentemente, leva à redução da eficácia da quimioterapia contra neoplasias no SNC (DESLAND; HORMIGO, 2020).

No GBM, entretanto, a BHE é bastante comprometida pelo próprio crescimento do tumor, inflamação local e aumento da vascularidade (DUBOIS *et al.*, 2014; WOLBURG *et al.*, 2012).

Neste ponto, merece menção o fato de que o que contribui para a formação de novos vasos sanguíneos no TME do GBM parece ser o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*), que é ali encontrado em maior concentração (DAPASH *et al.*, 2021). O VEGF também tem ação no sistema imune, reduzindo a expressão da molécula de adesão intracelular 1 (ICAM1, do inglês, *intracellular adhesion molecule 1*) e da molécula de adesão vascular celular 1 (VCAM1, do inglês, *vascular cell adhesion molecule 1*), causando uma redução no extravasamento das células imunes no SNC (MOMENY *et al.*, 2017; YANG; YAN; LIU, 2018). Por conta disso, a utilização do Bevacizumab, um anticorpo monoclonal inibidor do VEGF, foi proposta como tratamento para o GBM; entretanto, mesmo que promissora teoricamente, seus efeitos na clínica foram menores do que o esperado (DIAZ *et al.*, 2017; KIM; UMEMURA; LEUNG, 2018; REARDON *et al.*, 2020; WICK *et al.*, 2017).

Seja como for, no GBM a BHE fica comprometida e menos seletiva no controle de entrada e saída de células e substâncias no SNC. A maior facilidade de penetração de substâncias poderia ser vantajosa, quando se considera a intervenção farmacológica para o tratamento do GBM, mas isto dependeria da disponibilidade de fármacos ativos contra esta neoplasia, que, todavia, são poucos. Da mesma forma, a facilidade de infiltração celular no GBM poderia facilitar a ação do sistema imune contra a neoplasia, mas, novamente, essa vantagem teórica dependeria da existência, na circulação de células efetoras eficazes contra o tumor. Na verdade, porém, o que parece predominar no GBM é a infiltração de macrófagos, principalmente nas áreas de necrose do tumor, onde o baixo fluxo sanguíneo e baixa oxigenação, determinam a formação de áreas de hipóxia, que levam os macrófagos a assumir um fenótipo imunossupressor e, portanto, facilitador do crescimento tumoral (GUO *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2016).

1.2.3 Células Residentes do SNC

As células residentes no SNC são os neurônios, astrócitos, oligodendrócitos e micróglia. De modo geral, os astrócitos são responsáveis pela manutenção da BHE, os oligodendrócitos pela mielinização dos axônios e a micróglia pela imunovigilância (JÄKEL; DIMOU, 2017).

Uma das funções dos astrócitos é agir como uma barreira “final” para a entrada de linfócitos T no SNC, através dos seus prolongamentos terminais, os quais formam a glia limitante. A glia limitante expressa FasL (ligante de Fas), que, ao se ligar ao seu receptor Fas, presente na membrana dos linfócitos T ativados, é um potente indutor de apoptose (BECHMANN *et al.*, 1999). Concomitantemente a sua função junto a BHE, os astrócitos são responsáveis por manter o estado anti-inflamatório no SNC, através da produção de TGF- β (Fator de Crescimento Transformador β), agindo assim para a supressão de linfócitos T e para a formação de linfócitos T reguladores (Treg) (HICKEY, 2001). Juntamente com os astrócitos, os neurônios também agem secretando fatores que contribuem para a manutenção desse estado, como o próprio TGF- β e expressando moléculas como a CD200 (de forma constitutiva), a qual se liga com seu receptor CD200R, inibindo células mieloides, linfócitos e células da glia (LIU *et al.*, 2020; MANICH *et al.*, 2019; NGWA; LIU, 2019), fazendo com que haja poucos linfócitos diretamente no parênquima cerebral e mais vigilância no espaço perivascular (HICKEY, 2001; RANSOHOFF; ENGELHARDT, 2012).

A micróglia, outro importante constituinte do SNC, são células imunes residentes do cérebro, sendo os únicos glóbulos brancos presentes no SNC na homeostase, agindo tanto como sentinelas imunes, quanto como reguladores da homeostase, limpando *debris* apoptóticos e remodelando sinapses ao logo do desenvolvimento do cérebro (COLONNA; BUTOVSKY, 2017). Essas células imunes do SNC possuem níveis basais de MHC-II (Molécula de classe II codificada pelo Complexo Principal de Histocompatibilidade) baixos, o que as tornam APC (Célula Apresentadora de Antígeno) menos eficientes do que as DC, além de possuírem um

papel de supressão da ativação e proliferação de linfócitos T (KRASEMANN *et al.*, 2017), através da produção de substâncias anti-inflamatórias como aIDO (indoleamina-2,3-dioxigenase) e o TGF- β (DESLAND; HORMIGO, 2020; KWIDZINSKI; BECHMANN, 2007).

No GBM estabelecido, as células da glia sofrem alterações e tem suas funções subvertidas a favor do crescimento tumoral, sendo mais importante nesse contexto os astrócitos e a micróglia. Primeiramente, os astrócitos saudáveis são deslocados pelos astrócitos associados ao tumor, enfraquecendo a BHE (DAPASH *et al.*, 2021). Além disso, as células tumorais induzem os astrócitos a expressarem PD-L1 (*Programmed Death Ligand 1*), contribuindo para a imunossupressão local no TME (HENRIK HEILAND *et al.*, 2019). Os astrócitos também são induzidos a produzir citocinas pró-tumorais, como o TGF- β , IL-10, IL-6 e o IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina-1), impedindo o estabelecimento de respostas imunes efetoras, potencialmente facilitando a invasão tumoral (BRANDAO *et al.*, 2019; HENRIK HEILAND *et al.*, 2019). Estudos em modelos murinos apontam para a capacidade dos astrócitos associados ao tumor de se conectarem com as células do glioma através da molécula da conexina-43, formando redes de comunicação e infiltração do tumor (OSSWALD *et al.*, 2015; SIN *et al.*, 2015), apontando para mais um possível alvo de intervenções terapêuticas no GBM.

Outra característica interessante dos astrócitos é sua capacidade de se modificar e formar uma estrutura similar a uma cápsula, circundando o tumor e formando tecido cicatricial e de reparo tecidual, agindo como uma rede de fibroblastos (QUAIL *et al.*, 2016). Esse fenômeno de escarificação, juntamente com a expressão de PD-L1 pode ser um dos responsáveis pelo bloqueio da infiltração de linfócitos T efetores no TME, contribuindo para o fenótipo de “tumor frio”, característico do GBM (HENRIK HEILAND *et al.*, 2019; QUAIL; JOYCE, 2017).

Já a micróglia é recrutada para o TME por fatores secretados pelas células tumorais, como o GM-CSF (fator de crescimento de colônia de granulócitos e macrófagos), SDF-1 (fator

estromal derivado-1) e GDNF (do inglês, *glial cell line-derived neurotrophic factor*) (ALKHARBOOSH *et al.*, 2020). Uma vez no TME, a micróglia sofre uma espécie de “sequestro”, onde sua expressão gênica é modificada pelas células tumorais do GBM, principalmente através de nanovesículas, neutralizando sua capacidade de identificar e eliminar células tumorais, culminando na supressão da resposta imune local e facilitação da progressão tumoral (MAAS *et al.*, 2020).

1.2.4 Sistema linfático do SNC

O SNC é um sítio de imunoprivilégio e, por muito tempo acreditou-se que isto seria devido à ausência de drenagem linfática. Porém, já no séc. XVIII, Paolo Mascagni havia descrito um sistema de drenagem linfática através das meninges que foi por muito tempo esquecido. Somente há alguns anos houve um redescobrimto dessas estruturas, responsáveis pela comunicação linfática do SNC com o sistema imune, mesmo nas condições de homeostase (HARRIS *et al.*, 2014; HSU; SANDOR; FABRY, 2021; LOUVEAU; HARRIS; KIPNIS, 2015). Através do uso de marcadores para vasos linfáticos, foi possível observar e caracterizar esse sistema nas meninges ao longo do SNC (DA MESQUITA; FU; KIPNIS, 2018). Esse sistema pode drenar macromoléculas presentes no líquido cefalorraquidiano (LCF), e é composto de vasos linfáticos meníngeos dorsais, no seio sagital superior, na confluência dos seios onde se encontram os seios transversos e sagital superior, lateralmente ao longo dos seios transversos, e basais, abaixo do cérebro e na placa cribriforme (Figura 5) (ASPELUND *et al.*, 2015; DA MESQUITA; FU; KIPNIS, 2018; ENGELHARDT; VAJKOCZY; WELLER, 2017; LOUVEAU *et al.*, 2015; LOUVEAU; HARRIS; KIPNIS, 2015).

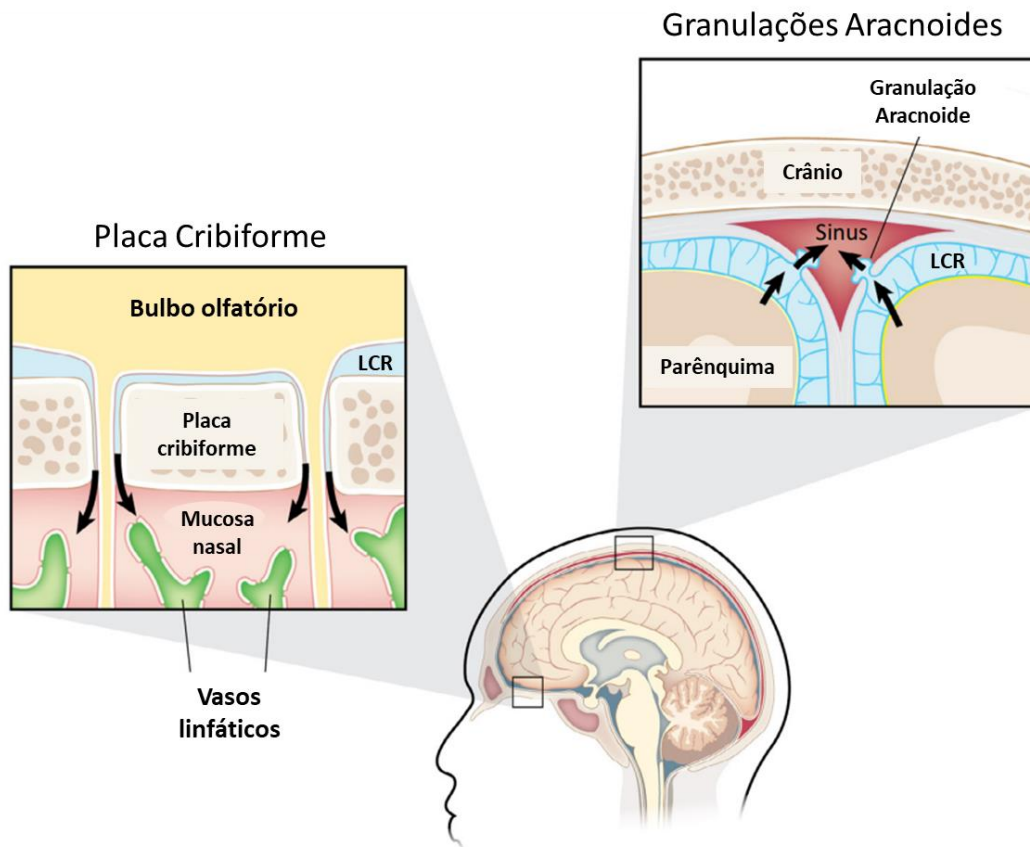


Figura 5 – Os caminhos da drenagem do líquido cefalorraquidiano (LCR). O LCR flui entre as meninges aracnoide e *pia mãe*, pode ser drenada para a corrente sanguínea pelas granulações aracnoides localizadas ao longo do seio sagital superior e os seios transversos, ou chegar nos vasos linfáticos da mucosa nasal ao atravessar a placa cribiforme, localizada abaixo dos bulbos olfatórios, junto dos nervos olfatórios. Adaptado de: (LOUVEAU; HARRIS; KIPNIS, 2015)

Estudos em modelos murinos vem sendo conduzidos e as alterações no fluxo de linfa desses vasos parecem estar associadas uma série de doenças do SNC, como a esclerose múltipla (LOUVEAU et al., 2018; HSU et al., 2019), acidentes vasculares cerebrais (YANEV et al., 2019), traumas cerebrais (BOLTE et al., 2020), doença de Alzheimer (DA MESQUITA; FU; KIPNIS, 2018) e tumores cerebrais (HU et al., 2020; MA et al., 2019; SONG et al., 2020).

Nos modelos murinos de gliomas foi observado que os animais apresentavam um déficit na drenagem de LCF por esses vasos linfáticos, sendo isso uma das causas para o edema cerebral, para o isolamento do TME e atenuação da capacidade de entrega de medicamentos (MA et al., 2019). Também se notou que o aumento dessa drenagem modificou a resposta imune antitumoral, com maior recrutamento de linfócitos T CD8+ para o sítio tumoral (SONG et al., 2020), além de aumentar a eficácia da terapia com *checkpoint inhibitors*, com anti-PD-

1 (do inglês, *Programmed Death 1*) e anti-CTLA-4 (do inglês, *Cytotoxic T-lymphocyte Associated Protein 4*) combinados (HU *et al.*, 2020). Apesar das evidências promissoras, maiores estudos em humanos são necessários para compreender a relação desse complexo sistema com SNC e com o desenvolvimento do GBM.

1.2.5 Células do GBM e células tronco tumorais de glioma (GSC)

As células do GBM são uma população bem heterogênea e que necessitam de comunicação com os outros componentes do TME para poderem proliferar e migrar (DAPASH *et al.*, 2021). Promovendo a angiogênese e atraindo macrófagos e micróglia, que contribuem para o crescimento do tumor e estabelecimento do TME imunossupressor, uma citocina, secretada pelas células tumorais, parece ser muito relevante: o CCL2 (ligante de quimiocina 2), considerada responsável, também, por atrair Treg e MDSC (célula supressora derivada de célula mieloide) para o TME (CHANG *et al.*, 2016; GROBLEWSKA; LITMAN-ZAWADZKA; MROCZKO, 2020). Outra quimiocina produzida pelas células neoplásicas, o CXCL8, altera a MEC, ativando MMP, o que, provavelmente facilita a infiltração tumoral, característica do GBM (CHEN *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2003).

Uma subpopulação de células do GBM chama a atenção por sua resistência e plasticidade: as células tronco tumorais de glioma (GSC, do inglês *Glioma Stem Cells*). As GSC podem expressar alguns marcadores de superfície, como o CD133, CD15/SSEA (*Stage Specific Embryonic Antigen*), CD44 e A2B5, porém sua heterogeneidade dificulta a utilização desses marcadores para sua identificação precisa e uso em abordagens terapêuticas (ANIDO *et al.*, 2010; DIRKSE *et al.*, 2019; SINGH *et al.*, 2004).

A população CD133+ parece ser resistente à radiação ionizante e responsável pela repopulação tumoral após a radioterapia, uma vez que ela aumenta após o tratamento, tanto em *in vitro* quanto em camundongos imunocomprometidos. As células tumorais expressando CD133, isoladas tanto de xenoenxertos de gliomas humanos quanto de amostras primárias de

pacientes com GBM, ativam mais eficientemente vias de reparo de DNA em resposta a radiação, e, portanto, reparam o dano no DNA induzido pela radiação mais efetivamente do que as células CD133 negativas (BAO *et al.*, 2006). A GSC CD133+ é um tipo celular muito plástico, com capacidade de se diferenciar de acordo com as alterações no TME, como mudanças de nutrientes, nível de oxigênio e tratamentos (DIRKSE *et al.*, 2019) e, em modelos murinos, foi observado que elas têm a capacidade de formar nichos perivasculares, se associando com células endoteliais para se manterem nesse estado de célula-tronco (CALABRESE *et al.*, 2007). Com a formação desses nichos, as células conseguem uma espécie de proteção contra agressões do ambiente, como a quimioterapia (CHEN *et al.*, 2012; DE TONI *et al.*, 2006; DICK; LAPIDOT, 2005) e a radioterapia (GARCIA-BARROS *et al.*, 2003). Dessa maneira, essas células se apresentam como uma subpopulação crítica a ser estudada e entendida, para controlar as recidivas tumorais e as falhas da radioterapia e quimioterapia.

1.2.6 Células do sistema imune

As células do sistema imune constituem grande parte do TME, cada qual com sua função, e com sua contribuição para o estabelecimento do TME único, típico do GBM. Abaixo encontram-se descrições das funções e características das células imunes nesse contexto.

1.2.6.1 Células Natural Killer (NK)

Dentre as células responsáveis pelo que se classifica como imunidade inata, existem as células NK. Seus principais receptores ativadores são: NKp30 (do inglês *Natural Killer protein*), NKp44, NKp46, CD16, CD94/NKG2C, NKG2E, NKG2D e KIR2DS(1-5)/KIR3DS1 (do inglês *Killer Ig-Like Receptor*) (DA SILVA *et al.*, 2022). Já seus receptores inibitórios são: CD94/NKG2A, KIR2DL(1-5)/KIR3DL(1-3), PD-1, CTLA-4, TIGIT (do inglês, *T Cell Immunoreceptor With Ig And ITIM Domains*), LAG-3 (do inglês *Lymphocyte activation gene-3*) e TIM-3 (do inglês, *T-cell immunoglobulin mucin-3*) (DA SILVA *et al.*, 2022). Estas células apresentam papel central na imunidade antitumoral, principalmente por terem sua atividade

citotóxica ativada (potencialmente) ao interagirem com células que não expressam MHC-I (Molécula de Classe I codificada pelo Complexo Principal de Histocompatibilidade). Esta característica permite a eliminação de células neoplásicas em que ocorre a supressão da expressão dessas moléculas, células, portanto, “invisíveis” para os linfócitos T. Os mecanismos de citotoxicidade das células NK são essencialmente mediados, como os dos linfócitos T citotóxicos, por perforina e granzimas, que desencadeiam uma série de eventos que culmina na apoptose da célula-alvo (PAUL; LAL, 2017). Embora a citotoxicidade seja a atividade mais típica das células NK, elas também têm um papel imunomodulador significativo, que elas exercem pela secreção de um grande número de citocinas (DA SILVA *et al.*, 2022).

As células NK podem ser encontradas no TME do GBM (DA SILVA *et al.*, 2022; YANG *et al.*, 2011), onde podem participar do controle do crescimento tumoral pela secreção de IFN- γ (*Interferon γ*) e TNF- α (do inglês, *Tumor Necrosis Factor α*), que são desencadeados pela interação do receptor NKp44 das células NK com PDGF-D (Fator de Crescimento D Derivado de Plaquetas), expressado pelas células do GBM e que estimula a secreção dessas citocinas pelas células NK (BARROW *et al.*, 2018; SEDGWICK *et al.*, 2020). Entretanto, muitas vezes no GBM, as células tumorais podem manter sua expressão de MHC-I, as quais, interagindo com receptores inibidores das células NK impedem sua ativação. Além do mais, o TME imunossupressor também afeta a função das NK, que encontrando regiões de hipóxia, apresentam diminuição da expressão de seus receptores de ativação (BURSTER *et al.*, 2021; JELENČIĆ *et al.*, 2018). A secreção do IFN- γ pelas células NK no TME também pode levar a uma diferenciação das GSC para uma subpopulação, ainda de células-tronco, mais resistente à citotoxicidade da própria NK (KOZLOWSKA *et al.*, 2016; MARTIN-HIJANO; SAINZ, 2020; TSENG *et al.*, 2015). Apesar disso, a presença das células NK no GBM e suas várias atividades potencialmente antitumorais, as tornam uma população promissora para ser modulada para o tratamento do GBM.

1.2.6.2 Células Dendríticas (DC)

O processamento e a apresentação de antígenos são processos de primordiais para o funcionamento do sistema imune, uma vez que são eles necessários para ativar os linfócitos T e gerar uma resposta adaptativa efetora eficiente. A célula mais importante para a montagem dessa resposta, como que formando uma ponte entre a imunidade inata e adaptativa, é a DC.

Essas células foram identificadas por Steinman e Cohn (1973), como pertencentes ao sistema imune, no baço e linfonodos de camundongos, sendo distintas das demais células então conhecidas e, caracteristicamente, apresentando alguns prolongamentos citoplasmáticos (STEINMAN; COHN, 1973). Em 1978, Steinman publicou um trabalho em que demonstra a altíssima atividade estimuladora das DC em reações leucocitárias mistas (MLR), quando comparada à de outros tipos celulares (STEINMAN; WITMER, 1978) e que serviu de base à proposta, futuramente confirmada, do papel fisiológico das DC: capturar e processar antígenos da periferia, migrar para os órgãos linfoides secundários e, lá, iniciar a resposta imune adaptativa (STEINMAN, 1991).

De forma geral, as DC apresentam dois principais estados funcionais, um chamado de imaturo, onde a principal atividade é agir como um sensor do ambiente onde está inserida, capturando, processando e expondo em sua membrana, associadas à moléculas codificadas pelo MHC, peptídeos derivados de, virtualmente, todas as moléculas presentes num determinado microambiente. Mas esta apresentação é feita de maneira que não leva à ativação de respostas efetoras dos linfócitos T; isto ocorre quando as DC estão em seu outro estado, maduro ou ativado, que é atingido quando há uma mudança na homeostase do tecido, principalmente pela detecção de PAMP (Padrão Molecular Associado a Patógenos) ou DAMP (Padrão Molecular Associados ao Dano) (CERBONI; GENTILI; MANEL, 2013; HAWIGER *et al.*, 2001; HEMMI; AKIRA, 2005; STEINMAN *et al.*, 2003; WORBS; HAMMERSCHMIDT; FÖRSTER, 2016). Neste estado ativado, as DC diminuem sua atividade de captura molecular,

diminuem o *turnover* das moléculas do MHC em sua membrana, aumentando, portanto, o tempo de exposição dos complexos MHC-peptídeos, intensificam sua migração para os órgãos linfoides secundários, e, lá, apresentam o que foi capturado de maneira a desencadear a ativação de linfócitos T específicos, T CD4+ (em geral com atividade *helper*), quando a interação é com moléculas do MHC-II e T CD8+ (que tem potencial de se diferenciar em linfócitos T citotóxicos) quando a interação é com o MHC-I (ALVAREZ; VOLLMANN; VON ANDRIAN, 2008; DONG; BULLOCK, 2014; FRIEDL; GUNZER, 2001; HENDERSON; WATKINS; FLYNN, 1997; IMAI; YAMAKAWA; KASAJIMA, 1998; RANDOLPH; ANGELI; SWARTZ, 2005).

Além da diminuição na atividade endocítica, com a maturação há aumento da expressão de MHC-II e moléculas de coestímulo, permitindo que a DC exerça mais eficientemente sua principal função: ativar linfócitos T específicos para o complexo MHC-peptídeo (REIS E SOUSA, 2006; STEINMAN, 2012; TROMBETTA; MELLMAN, 2005). Para que haja a ativação dos linfócitos T, a partir da interação com a DC, são necessários dois principais sinais: a interação do complexo MHC-peptídeo com o complexo TCR (receptor da célula T) – CD3, seguida pela ligação do CD28 da célula T com as moléculas de coestímulo CD80 e CD86 (respectivamente B7-1 e B7-2) da DC. Sem este segundo sinal, os linfócitos tornam-se anérgicos (BRETSCHER, 1992; JENKINS *et al.*, 1987; LAFFERTY; CUNNINGHAM, 1975; LAFFERTY; WOOLNOUGH, 1977). Para ativar linfócitos T CD8+, é necessário que a DC já tenha sido previamente licenciada por um linfócito T CD4+ (BRETSCHER; COHN, 1970). Já para os linfócitos T CD4+, o segundo sinal seria esta interação com as moléculas de coestímulo (LAFFERTY *et al.*, 1978). Com a ativação, os linfócitos T podem sobreviver, proliferar e exercer suas diferentes funções efetoras na resposta imune (VAN COILLIE; WIERNICKI; XU, 2020).

Porém, os linfócitos T, além de expressarem a molécula CD28, podem expressar – e o fazem logo depois de ativados – uma molécula muito similar a CD28, a molécula CTLA-4. Esta última, todavia, tem função oposta à da CD28: ela inibe a ativação do linfócito T (KRUMMEL; ALLISON; TIVOL *et al.*, 1995; VAN ELSAS; HURWITZ; ALLISON, 1999). Coerentemente com sua similaridade, CTLA-4 também se liga à CD80 e CD86, porém com maior afinidade do que o CD28, servindo assim como um “freio” para a ativação do linfócito (ENGELHARDT; SULLIVAN; ALLISON, 2006; MASTELLER *et al.*, 2000). Tendo esta função, essa molécula é um alvo muito interessante para a terapia antitumoral, uma vez que, sua atividade de “freio” para o linfócito, que ocorre fisiologicamente em qualquer resposta, na resposta contra um tumor, acaba por facilitar o escape tumoral. Com o bloqueio de sua atividade por anticorpos monoclonais, tornou-se possível tratar de forma bem-sucedida, tumores agressivos como o melanoma, estágios III e IV, pela liberação de respostas antitumorais robustas (HODI *et al.*, 2010).

Outro eixo regulador da interação entre linfócitos T e DC é o formado pelas moléculas de PD-1 e de PD-L1/PD-L2. Como o eixo CD28/CTLA4 – CD80/CD86, a atividade do PD-1 e de seus ligantes PD-L1 e PD-L2 regula a ativação, proliferação e função dos linfócitos T, tendo papel relevante (demonstrado clinicamente) nas respostas imunes antitumorais (HAN; LIU; LI, 2020).

O PD-1 é um inibidor da resposta imune, e é expresso em células T ativadas, células NK, linfócitos B, macrófagos, DC e monócitos (AHMADZADEH *et al.*, 2009). Possui um papel importante na regulação, modulando a resposta imune e mantendo a tolerância, porém, pode interferir na geração de uma resposta imune antitumoral eficiente (SALMANINEJAD *et al.*, 2018). Já o PD-L1 é usualmente expresso em macrófagos, algumas células T e B ativadas, DC e células epiteliais (em condições inflamatórias) (SHARPE *et al.*, 2007). Além disso, o PD-L1 também é expresso em células tumorais, o que representa um mecanismo adaptativo de escape

da resposta imune (OHAEBULAM *et al.*, 2015). Ao interagir com o PD-1, o PD-L1 impede os efeitos coestimuladores mediados pelo CD80 e CD86, controlando assim as respostas dos linfócitos T (FREEMAN *et al.*, 2000; KROEMER; ZITVOGEL, 2021). Em 2018, James P. Allison e Tasuku Honjo foram laureados com o prêmio Nobel da Fisiologia ou Medicina pelas aplicações clínicas do CTLA-4 e do PD-1, dois “freios” da resposta imune que podem ser neutralizados por anticorpos monoclonais; quando isto ocorre, células efetoras do sistema imune, presentes nos pacientes, mas mantidas em inatividade por essas vias de controle, passam a atuar contra tumores, gerando respostas clinicamente significativas, o que foi observado em mais de 15 tipos de câncer (KROEMER; ZITVOGEL, 2021).

No SNC, as DC geralmente são encontradas nas meninges e no plexo coroide, mas não no parênquima cerebral saudável (D’AGOSTINO *et al.*, 2012). Em casos de inflamação local crônica, como no GBM, as DC se infiltram nesse parênquima. Em modelos murinos, foi observado que as DC são atraídas para o TME pelas quimiocinas CCL5 e XCL1 (do inglês, *Chemokine (C motif) ligand*) (BÖTTCHER; REIS SOUSA; REIS, 2018). Nesse microambiente, elas também são influenciadas pelo TME imunossupressor, que induz um perfil “regulador” nas DC, caracterizado pelo potencial destas células de ativar e levar à expansão preferencial de linfócitos Treg e diminuição de sua capacidade de ativação de linfócitos T CD8+ (SRIVASTAVA *et al.*, 2019). Além disto, a modificação fenotípica das DC no GBM permite que se especule quanto a seu papel na ativação dos linfócitos T CD4+, modificando seu perfil de ativação e, conseqüentemente, o padrão de resposta imune ao tumor. Como será explicado posteriormente, as DC podem ser a chave para o desenvolvimento de imunoterapias menos tóxicas e mais eficientes para o tratamento do GBM.

1.2.6.3 Células mieloides tumor-associadas

As células mieloides associadas ao tumor (TAMC) são uma população heterogênea que pode representar até 50% da massa tumoral (ALBAN *et al.*, 2018; CHANG *et al.*, 2016; DE

LEO; UGOLINI; VEGLIA, 2020; HUTTER *et al.*, 2019). A maioria dessas células é proveniente de fora do SNC (DE LEO; UGOLINI; VEGLIA, 2020), entre elas temos: DC, neutrófilos, macrófagos derivados da medula óssea, MDSC, mas também a micróglia, um tipo celular próprio do SNC, pode ser incluída nessa categoria.

O subtipo mais frequente nessa população de TAMC é o macrófago associado ao tumor (TAM), termo que engloba tanto a própria micróglia, quanto macrófagos derivados da medula óssea. Os TAM atuam no TME principalmente através da liberação de citocinas reguladoras como IL-10 e TGF- β , as quais ajudam a manter o ambiente imunossupressor. Juntamente com os TAM, a micróglia contribui para a imunossupressão local, através da liberação de fatores solúveis como o GM-CSF, SDF-1 e CX3CL1 (do inglês, *C-X3-C Motif Chemokine Ligand 1*)(HAMBARDZUMYAN; GUTMANN; KETTENMANN, 2015). Todavia, intervenções terapêuticas podem mudar o TME, induzindo os TAM a liberar citocinas anti-tumorais como IL-12 e TNF- α (AKINS; AGHI; KUMAR, 2020; VLEESCHOUWER; BERGERS, 2017).

As MDSC são outra população heterogênea de células e que também colaboram para tornar o TME imunossupressor (DAPASH *et al.*, 2021). Há evidências de que as MDSC podem servir como marcadoras de pior prognóstico tanto no tumor primário, quanto na recidiva do tumor (ALBAN *et al.*, 2018; GIELEN *et al.*, 2016; RICHARD, 2020). Os mecanismos pelos quais as MDSC contribuiriam para a imunossupressão do TME incluem: a liberação de IL-10 e TGF- β , citocinas que exercem efeito direto nos linfócitos T efetores e, também, induzem a geração de Treg, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), tóxicas para a maioria dos tipos celulares e que contribuem para a eliminação dos linfócitos T infiltrantes no tumor, e expressão de PD-L1, o que também freia a resposta efetora dos linfócitos T (GROTH *et al.*, 2019).

Os neutrófilos são outra população de TAMC que observamos no TME. O estudo de neutrófilos e sua interação com tumores é relativamente novo, com muitas interações sendo

encontradas nos últimos anos (QUAIL *et al.*, 2022). Os TAN (neutrófilo associado ao tumor) são encontrados mais ao centro do GBM, atraídos principalmente pela IL-8 e MIF (*macrophage migration inhibitory factor*) (MASUCCI; MINOPOLI; CARRIERO, 2019), contribuindo com a imunossupressão do TME através da secreção de arginase-1, G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*) e S100A4 (proteína A4 ligante de cálcio S100) (KHAN *et al.*, 2020; MASSARA *et al.*, 2017) e promovendo angiogênese (através da secreção de MMP9) e proliferação tumoral (através da atividade proteolítica da elastase sobre as células tumorais) (WU; ZHANG, 2020). No GBM, a quantidade de TAN pode servir como marcador prognóstico de resistência ao tratamento com bevacizumab (MASSARA *et al.*, 2017).

1.2.6.4 Linfócitos B

O papel dos linfócitos B na imunidade antitumoral ainda não é bem estabelecido. Enquanto há a descrição de um subtipo de linfócitos B capaz de fazer muito bem sua função de APC e induzir expansão clonal de linfócitos T específicos para antígenos tumor-associados (LEE-CHANG *et al.*, 2014), há também descrição de linfócitos B com função reguladora no TME, onde essas células, através da expressão de PD-L1, e da produção de IL-10 e TGF- β , impediriam a atuação eficaz de linfócitos T efetores (LEE-CHANG *et al.*, 2019). Estas atividades supressoras são atribuídas ao contato dos linfócitos B no TME com microvesículas contendo PD-L1, provenientes das MDSC; estas quando endocitadas pelos linfócitos B, lhes conferem potente atividade inibitória sobre linfócitos T CD8⁺ citotóxicos (ZHANG *et al.*, 2019).

1.2.6.5 Linfócitos T reguladores (Treg)

Os Treg são uma subpopulação de linfócitos T que desempenham um papel fundamental na modulação da resposta imune, impedindo que sejam geradas respostas efetoras para antígenos próprios (autoimunidade), antígenos presentes na alimentação, antígenos de bactérias comensais e antígenos ambientais, além de controlar a inflamação excessiva (JOSEFOWICZ;

LU; RUDENSKY, 2012). Estes linfócitos são gerados no timo, durante a seleção do repertório de linfócitos T, mas também na periferia a partir de linfócitos T convencionais, quando, após a interação do TCR com um complexo MHC-Antígeno, não há o segundo sinal de ativação (a interação de CD28 com CD80/CD86) (LENSCHOW; WALUNAS; BLUESTONE, 1996).

Os Treg têm como marcador característico o fator de transcrição Foxp3 (do inglês, *Forkhead box P3*), juntamente com o CD25, mas foram descritas subpopulações, baseadas na expressão de CD45RA, CD45RO, HLA-DR (do inglês, *Human Leucocyte Antigen*), além do próprio Foxp3 (SAKAGUCHI *et al.*, 2010). Eles exercem seu efeito regulador por meio de várias vias, sendo elas: a secreção das citocinas anti-inflamatórias IL-10 e TGF- β , a atividade citotóxica, sobre linfócitos T efetores, a supressão por “ruptura metabólica” da célula efetora, através do rápido consumo de IL-2 no meio (devido à alta na expressão de CD25 pelos Treg) e liberação de adenosina, molécula que também tem função supressora nos linfócitos T e supressão pela modulação da maturação e função das DC. Esta última atividade depende da expressão de CTLA-4, que leva as DC ao aumento da expressão deIDO e diminuição da expressão das moléculas de coestímulo, CD80 e CD86 (VIGNALI; COLLISON; WORKMAN, 2008).

As mesmas funções fisiológicas dos Treg podem promover o crescimento tumoral, uma vez que podem reprimir respostas antitumorais efectoras (SAKAGUCHI *et al.*, 2010). Não surpreendentemente, uma relação alta de célula Treg por células T efectoras no TME está relacionada com pior prognóstico no GBM (HEIMBERGER *et al.*, 2008; SAYOUR *et al.*, 2015).

Os Treg são recrutados pelas outras células imunes no SNC e pelas próprias células do GBM, através das citocinas CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCR3 e CCL5-CCR5 (VILGELM; RICHMOND, 2019). Quando no TME, essas células encontram um ambiente propício para sua expansão, além de também promoveram a transição de outras células T para Treg, através da

secreção de IL-10 e TGF- β (HUMPHRIES *et al.*, 2010; JARNICKI *et al.*, 2006; LI *et al.*, 2020b). Essa subpopulação também apresenta alta expressão de moléculas de *checkpoint* imune de suma importância para suprimir outras células efetoras: o CTLA-4 e o PD-1, alvos principais das terapias de bloqueio com o interesse em modular a resposta imune antitumoral (CAI *et al.*, 2019; KELLY; GILES; GILBERT, 2020; TAN *et al.*, 2020).

1.3 O sangue periférico e o reflexo do TME

Embora não fazendo parte do TME, o sangue periférico pode refletir a relação do sistema imune com o tumor. Essa relação vem sendo estudada para uma série de tumores e há evidências de associações de alguns índices hematológicos, como a razão neutrófilos:linfócitos (RNL), plaquetas:linfócitos (RPL), frequência de MDSC e subpopulações de linfócitos T na circulação, com diagnóstico, prognóstico e resposta a terapia em vários tumores (LEE *et al.*, 2020; SHAUL; FRIDLENDER, 2018, 2019; TEMPLETON *et al.*, 2014; TUMINO *et al.*, 2022). Uma vez que no acompanhamento dos pacientes do estudo da imunoterapia em andamento no nosso laboratório foi possível obter os valores de leucócitos, linfócitos e plaquetas dos pacientes, resolvemos explorar as razões de granulócitos:linfócitos (RGL) e a RPL ao longo do tratamento.

A inflamação local é considerada um dos “*hallmarks*” do câncer e que está relacionada com iniciação, progressão e metástase dos tumores (GRIVENNIKOV; GRETEN; KARIN, 2010; HANAHAN; WEINBERG, 2011). Os neutrófilos são uns dos primeiros tipos celulares a serem recrutados para um sítio de inflamação. Seu principal papel é produzir ROS, proteases e as NET (do inglês, *Neutrophil Extracellular Trap*), participando do *clearence* de *debris* celulares (ou no *clearance* de patógenos) para que o organismo retorne a homeostase (EULER; HOFFMANN, 2019). Além de serem encontrados no sítio de inflamação, o recrutamento dos neutrófilos pode se refletir em um aumento da circulação dessas células também no sangue periférico (SHAUL; FRIDLENDER, 2018). Nesse sentido, a avaliação da RNL no sangue surgiu como um potencial biomarcador de prognóstico, principalmente por ser uma razão

acessível e fácil de ser acompanhada durante os exames de rotina dos pacientes (UEDA *et al.*, 2014; ZAHOREC, 2001). Uma série de estudos indicou a relação que diferentes valores de RNL podem possuir com o prognóstico e resposta do paciente ao tratamento, em neoplasias como o adenocarcinoma gástrico (HIRAHARA *et al.*, 2019) e o adenocarcinoma de mama (ETHIER *et al.*, 2017). Também em análises englobando vários tipos de câncer, este índice parece ser informativo quanto ao prognóstico (CUPP *et al.*, 2020; TEMPLETON *et al.*, 2014) e, também, como biomarcador para resposta ao tratamento com inibidores de *checkpoints* imunológicos (VALERO *et al.*, 2021). A relação da RNL com a sobrevida no GBM não é tão bem estabelecida como em outros tumores. Existem alguns poucos estudos retrospectivos em que se discute que pacientes que apresentam uma RNL maior que 4 podem apresentar menor sobrevida (BAMBURY *et al.*, 2013; HAN *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2017), mas sem um critério específico de valores nem de associação com sobrevida.

Da mesma forma que os neutrófilos, as plaquetas também estão envolvidas na inflamação, uma vez que, plaquetas ativadas secretam uma série de mediadores pró-inflamatórios, como o CD40L, TGF- β , IL-1 β , histamina, serotonina, entre outros (STEINHUBL, 2007), além de também poderem estimular o crescimento das células tumorais (SIERKO; WOJTUKIEWICZ, 2004). A RPL não é tão explorada quanto a RNL, porém é possível encontrar alguns dados da associação de valores elevados da RPL com o diagnóstico de adenocarcinoma retal (MO *et al.*, 2020; WARD *et al.*, 2018) e no câncer de ovário (PRODROMIDOU *et al.*, 2017), além de também serem identificados que determinados valores de RPL que, combinados com a RNL, podem prever a resposta a quimioterapia em pacientes com câncer gástrico avançado (HIRAHARA *et al.*, 2019). No GBM, a RPL também não é bem estabelecida como fator prognóstico. Há poucos estudos que avaliam a RPL, sendo que um mostrou associação de valores de RPL maiores que 175 com menor sobrevida (WANG *et al.*, 2017), enquanto outros dois trabalhos não demonstraram relação (HAN *et al.*, 2015; LOPES *et al.*, 2018).

1.4 Estratégias de tratamento para o GBM

Atualmente, o tratamento padrão-ouro para o GBM consiste em ressecção cirúrgica máxima, seguida de tratamento com o quimioterápico Temozolomida (TMZ) e radioterapia concomitante (DAVIS, 2016; STUPP *et al.*, 2005). Apesar desta abordagem múltipla dos tratamentos, o tempo de sobrevida mediana dos pacientes se situa entre 14 e 15 meses após o diagnóstico (LUO *et al.*, 2021; OHKA; NATSUME; WAKABAYASHI, 2012; THAKKAR *et al.*, 2014), salientando a necessidade do desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficientes. Entre os anos 2000 e 2010, ocorreu uma melhoria na sobrevida dos pacientes, mas esta foi devida a avanços nos métodos cirúrgicos e no suporte hospitalar e não ao desenvolvimento de um tratamento sistêmico específico contra a neoplasia (NETH *et al.*, 2022). Também vale ressaltar que, comumente, esses pacientes apresentam edema cerebral, e para controlar tal sintoma, é usado o glucocorticoide sintético Dexametasona (DEX) (AFSHARI *et al.*, 2022).

Nesse contexto, de necessidade urgente de desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para as neoplasias de modo geral, uma tem ganhado grande espaço: a imunoterapia (COUZIN-FRANKEL, 2013; GRAVITZ, 2013; MCNUTT, 2013). Nela, uma série de mecanismos imunológicos são explorados, e terapias recentes como os anticorpos monoclonais e as células CAR-T (do inglês, *Chimeric Antigen Receptor-T cells*) exploram muito bem a especificidade da resposta imune, porém ainda é necessário terapias que explorem simultaneamente especificidade e memória, principalmente a amplitude do repertório antitumoral gerado.

Na aplicação da imunoterapia ao GBM os resultados não têm sido tão positivos quanto em outras neoplasias. Assim, enquanto em outros tipos de câncer o bloqueio de *checkpoints* imunes tenha conseguido resultados muito bons (ANTONIA *et al.*, 2017; BARLESI *et al.*, 2018; CORTES *et al.*, 2020; HODI *et al.*, 2016; MOK *et al.*, 2019; MOTZER *et al.*, 2018), no

GBM não se observou o mesmo, uma vez que há poucos testes clínicos com inibidores de *checkpoints* e a tendência são resultados desapontantes (AHLUWALIA *et al.*, 2021; NAYAK *et al.*, 2021; OMURO *et al.*, 2018; REARDON *et al.*, 2018, 2017, 2020; SCHALPER *et al.*, 2019), como por exemplo, um estudo de fase 3 com nivolumab (anti PD-1) *versus* bevacizumab, que não mostrou diferenças na sobrevida (REARDON *et al.*, 2017). Em um estudo em pacientes com GBM recidivante, o anticorpo monoclonal anti-PD-1, pembrolizumab foi usado como neoadjuvante em 16 pacientes que receberam tanto a terapia neoadjuvante quanto adjuvante depois da cirurgia. Esses pacientes com o tratamento combinado tiveram maior sobrevida do que aqueles que receberam apenas o pembrolizumab após a cirurgia. O bloqueio de PD-1 foi associado com aumento de linfócitos T e de genes relacionados ao IFN- γ , e com diminuição da expressão de genes relacionados a ciclo celular no tumor (CLOUGHESY *et al.*, 2019). Assim, o estudo sugere que a administração do pembrolizumab como neoadjuvante pode melhorar a resposta imune antitumoral local e sistêmica, podendo ser uma estratégia promissora para tratar o GBM. Outro estudo usando Nivolumab (um anticorpo monoclonal bloqueador do PD-1) em 30 pacientes antes e após a cirurgia não observou melhora clínica dos pacientes, porém foi observada uma melhora na expressão de transcritos de citocinas, maior infiltração de células imunes no tumor e aumento da diversidade clonal dos linfócitos T infiltrantes, sugerindo um efeito imunomodulador do tratamento (SCHALPER *et al.*, 2019). Isso indica que há necessidade de se estudar melhores estratégias e combinações entre as imunoterapias para tentar aumentar a eficácia.

Outra estratégia com resultados muito bons em algumas neoplasias hematológicas, e que vem sendo adaptada para o uso em tumores sólidos, inclusive para o tratamento do GBM, é o uso das células CAR-T (DAVILA *et al.*, 2014; KOCHENDERFER *et al.*, 2010; TURTLE *et al.*, 2016). Estas células são o resultado da transfecção de linfócitos T com um receptor quimérico, resultante da combinação gênica da porção variável de um anticorpo monoclonal,

que reconhece um antígeno de superfície das células-alvo tumorais, com sequências gênicas que codificam moléculas de transdução da ativação dos linfócitos T (HONG; CLUBB; CHEN, 2020). Desta forma, dispensando a apresentação antigênica no contexto do MHC e a necessidade de interação com células apresentadoras, as células carregando o receptor quimérico podem responder diretamente ao contato com as células neoplásicas. Há poucos estudos em humanos usando células CAR-T para o tratar GBM, valendo destacar dois deles: em um estudo de caso, o paciente recebeu infusões intracranianas de células CAR T que tinham como alvo um antígeno tumor-associado, o IL-13R α 2 (receptor alfa-2 da interleucina-13). Os resultados observados foram a regressão de todos os tumores espinais e intracraniais, além do aumento de citocinas e células imunes no LCF, com uma resposta que permaneceu por 7,5 meses após o início das infusões das células CAR T (BROWN *et al.*, 2016). E o outro, um estudo clínico de fase 1 de escalada de dose com a infusão de um CAR para HER2 (Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano), demonstrou que a infusão foi segura, porém em termos de resposta, entre os 16 pacientes, um obteve resposta parcial, sete mantiveram a doença estável e oito progrediram (AHMED *et al.*, 2017). Assim, os resultados com células CAR T também demonstram ser promissores, porém a necessidade de um alvo específico pode ser um grande impeditivo frente à grande heterogeneidade que o GBM apresenta.

Assim, essas terapias exploram de forma eficiente a especificidade da resposta imune, porém, para lidar com um tumor de padrão tão “multiforme” quanto o GBM seria necessário pensar em estratégias que explorem principalmente a diversidade e amplitude do repertório antitumoral. Nesse sentido, vacinas terapêuticas possuem um potencial maior de usufruir dessas características valiosas da resposta imunológica.

Em 2023, Liao e colaboradores publicaram resultados de um estudo de fase 3 de uma vacina autóloga de DC com lisado tumoral de pacientes com GBM, os quais se mostraram promissores. Esta vacina (DCVax L) parece ser segura, com poucos efeitos colaterais e foi

observada uma maior sobrevida dos pacientes vacinados (19,3 meses, *versus* 16,5 meses dos pacientes não vacinados) (LIAU *et al.*, 2023). A vacina utilizada é feita com DC geradas a partir de PBMC (células mononucleares do sangue periférico) e pulsadas com lisado tumoral dos pacientes (LIAU *et al.*, 2018). Um dos problemas dessa estratégia pode ser a geração de DC capazes de induzir linfócitos com perfil regulador, como já foi visto por nosso grupo em pacientes com câncer renal (CLAVIJO-SALOMON *et al.*, 2014) e de mama (RAMOS *et al.*, 2012). Na vacina produzida em nosso laboratório tal problema é superado pelo uso de mo-DC de doadores saudáveis, fusionadas com as células tumorais do paciente (BARBUTO *et al.*, 2004; PINHO *et al.*, 2016), além de, explorando o efeito alogeneico (FABRE, 2001; RAJEWSKY; ROELANTS; ASKONAS, 1972), poder levar a uma resposta imune antitumoral mais eficiente.

Outro estudo clínico recente, utilizou duas formulações de vacina altamente individualizada, uma contendo antígenos tumorais não mutados (APVAC1) e outra contendo neoantígenos (APVAC2) para vacinar 15 pacientes recém diagnosticados com GBM e com HLA-A*02:01+ ou HLA-A*24:02+ (HILF *et al.*, 2018). As vacinas foram personalizadas de acordo com as mutações presentes nas análises transcriptômicas e imunopeptidômicas dos tumores. A vacina APVAC1 induziu uma resposta principalmente de linfócitos T CD8 centrais de memória, enquanto a APVAC2 induziu uma resposta predominante de linfócitos T CD4, mais especificamente de linfócitos Th1 (linfócito T *helper* 1). Todavia, todos os pacientes apresentaram efeitos colaterais sendo os mais comuns: náuseas/vômitos, linfopenia, fadiga, dor de cabeça, leucopenia e convulsão/epilepsia, além de dois pacientes apresentarem reação anafilática e um deles apresentou edema cerebral grau 3 potencialmente imuno-associado e precisou de tratamento com altas doses de esteroides (HILF *et al.*, 2018).

Como já mencionado, a vacina de mo-DC utilizada no ensaio clínico do nosso laboratório é uma vacina em que as mo-DC são provenientes de um doador saudável, ao invés de serem

retiradas do próprio paciente. Esta estratégia procura contornar o viés, detectado ao menos em neoplasias de mama, rim e no melanoma, que leva à ativação preferencial de linfócitos Treg pelas mo-DC dos pacientes (BARBUTO *et al.*, 2004; CLAVIJO-SALOMON *et al.*, 2014; CLAVIJO-SALOMON; BERGAMI-SANTOS; BARBUTO, 2017; RAMOS *et al.*, 2012). Além disso, o próprio efeito alogeneico (FABRE, 2001; RAJEWSKY; ROELANTS; ASKONAS, 1972) poderia promover um *boost* da resposta contra os antígenos tumorais. Nesta estratégia, para que haja apresentação de antígenos no contexto autólogo (pelas moléculas de MHC do paciente) as células tumorais do paciente são fusionadas com as mo-DC alogeneicas, que mesmo após a fusão ainda se mantêm como APC eficientes (PINHO *et al.*, 2016).

Em 2022, resultados iniciais do estudo de GBM em fase 1 e 2 desenvolvidos em nosso laboratório foram publicados. Uma paciente com GBM recorrente tratada com a vacina alogeneica híbrida, teve uma sobrevida de 63 meses com a doença, quando a mediana para o GBM fica em torno de $19,8 \pm 2,5$ meses, além de ser possível observar que o fenótipo e frequência dos linfócitos T CD4⁺ foi preditivo da retomada do tumor, no qual houve uma mudança para o fenótipo de Th17 logo antes de uma piora clínica, sugerindo que observar esses padrões para determinar condutas terapêuticas pode ser de suma importância para o tratamento do GBM (PINHO *et al.*, 2022).

Os resultados da coorte completa desse estudo foram publicados em 2023, e os resultados encontrados são que os 37 pacientes vacinados, de forma geral apresentam uma sobrevida mediana de 48 meses (34 meses após o início da vacinação) sem evidência de recorrência do tumor (LEPSKI *et al.*, 2023).

Apesar desses resultados obtidos no estudo, o projeto de mestrado desenvolvido para essa dissertação se iniciou praticamente junto com a pandemia de COVID-19 em março de 2020. A análise do perfil de resposta dos linfócitos T à vacinação, que era o objetivo inicial do mestrado e que poderia trazer luz aos fenômenos que estão envolvidos no aumento da sobrevida dos

pacientes vacinados, no entanto, foi seriamente comprometida. Durante o período de restrição de frequência ao laboratório, apenas as vacinas puderam ser produzidas, mas os experimentos com as células dos pacientes, que envolveriam a presença de muitas pessoas no laboratório, tiveram que ser interrompidas, impossibilitando o desenvolvimento da proposta inicial.

Nesse contexto, enfrentamos a fatídica problemática de não conseguir retomar os experimentos planejados originalmente. **Diante da impossibilidade de manter o planejamento original, optamos por concentrar os esforços na análise dos dados disponíveis, que incluem os resultados de ensaios de proliferação alogeneica e a análise do número de granulócitos, linfócitos e plaquetas dos pacientes ao longo do tratamento com a vacina de células dendríticas. A partir dessa análise, esperamos encontrar parâmetros que possam ajudar a acompanhar a resposta dos pacientes e, talvez, contribuir para a compreensão da resposta à vacina.**

2. OBJETIVOS

O objetivo primário do estudo foi avaliar a capacidade de estimulação das mo-DC dos pacientes, antes da cirurgia, após a cirurgia e no decorrer do tratamento de imunoterapia com as células híbridas dendríticas-tumorais.

Como objetivo secundário, foram analisadas as relações entre os números de granulócitos, linfócitos e plaquetas no sangue dos pacientes, e, por sua vez, sua relação com a sobrevida desses pacientes.

3. CONCLUSÃO

Observamos que, enquanto alguns pacientes apresentam grande variação na capacidade aloestimuladora das mo-DC ao longo das doses, outros parecem não apresentar resposta em nenhum momento. Assim, através dos dados analisados é possível concluir que a capacidade de aloestimulação das mo-DC dos pacientes ao longo do tratamento com imunoterapia varia de maneira substancial, tanto entre os pacientes quanto entre as doses da vacinação, fazendo com

que não seja possível verificar sua correlação com a resposta clínica. A análise desse parâmetro foi seriamente prejudicada pela pandemia da COVID-19, onde a impossibilidade de processamento das amostras pelas restrições impostas impactou o seguimento dos pacientes que estavam sendo vacinados.

Através da análise dos parâmetros hematológicos, foi possível identificar que a RGL e a RPL dos pacientes variaram de forma similar com o relatado na literatura. Observamos relações interessantes da RGL e RPL com a sobrevida dos pacientes, principalmente uma mudança de perfil dos meses 0 e 1 para os meses subsequentes de vacinação. É necessário um maior número de pacientes para saber se houve um fenômeno isolado ou se realmente é possível correlacionar essas razões com a sobrevida dos pacientes e quem sabe com a resposta a vacinação.

Entendemos se tratar de conclusões mais especulativas do que afirmativas, sendo necessário um maior número de pacientes para saber se observamos fenômenos isolados ou se realmente é possível correlacionar as razões com a sobrevida dos pacientes e a capacidade aloestimuladora das mo-DC com a resposta a vacinação.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACKERMAN, R. S.; LUDDY, K. A.; ICARD, B. E.; PIÑEIRO FERNÁNDEZ, J.; GATENBY, R. A.; MUNCEY, A. R. The Effects of Anesthetics and Perioperative Medications on Immune Function: A Narrative Review. **Anesthesia and analgesia**, v. 133, n. 3, p. 676–689, 1 set. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34100781/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

AFSHARI, A. R.; SANATI, M.; AMINYAVARI, S.; SHAKERI, F.; BIBAK, B.; KESHAVARZI, Z.; SOUKHTANLOO, M.; JALILI-NIK, M.; SADEGHI, M. M.; MOLLAZADEH, H.; JOHNSTON, T. P.; SAHEBKAR, A. Advantages and drawbacks of dexamethasone in glioblastoma multiforme. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 172, 1 abr. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35158070/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

AHLUWALIA, M. S.; RAUF, Y.; LI, H.; WEN, P. Y.; PEEREBOOM, D. M.; REARDON, D. A. Randomized phase 2 study of nivolumab (nivo) plus either standard or reduced dose bevacizumab (bev) in recurrent glioblastoma (rGBM). **https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2015**, v. 39, n. 15_suppl, p. 2015–2015, 28 maio 2021. . Acesso em: 19 fev. 2023.

AHMADZADEH, M.; JOHNSON, L. A.; HEEMSKERK, B.; WUNDERLICH, J. R.; DUDLEY, M. E.; WHITE, D. E.; ROSENBERG, S. A. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. **Blood**, v. 114, n. 8, p. 1537–1544, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19423728/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

AHMED, N.; BRAWLEY, V.; HEGDE, M.; BIELAMOWICZ, K.; KALRA, M.; LANDI, D.; ROBERTSON, C.; GRAY, T. L.; DIOUF, O.; WAKEFIELD, A.; GHAZI, A.; GERKEN, C.; YI, Z.; ASHOORI, A.; WU, M. F.; LIU, H.; ROONEY, C.; DOTTI, G.; GEE, A.; SU, J.; KEW, Y.; BASKIN, D.; ZHANG, Y. J.; NEW, P.; GRILLEY, B.; STOJAKOVIC, M.; HICKS, J.; POWELL, S. Z.; BRENNER, M. K.; HESLOP, H. E.; GROSSMAN, R.; WELS, W. S.; GOTTSCHALK, S. HER2-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified Virus-Specific T Cells for Progressive Glioblastoma: A Phase 1 Dose-Escalation Trial. **JAMA oncology**, v. 3, n. 8, p. 1094–1101, 1 ago. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28426845/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

AKINS, E. A.; AGHI, M. K.; KUMAR, S. Incorporating Tumor-Associated Macrophages into Engineered Models of Glioma. **iScience**, v. 23, n. 12, 18 dez. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33294780/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

ALBAN, T. J.; ALVARADO, A. G.; SORENSEN, M. D.; BAYIK, D.; VOLOVETZ, J.; SERBINOWSKI, E.; MULKEARNS-HUBERT, E. E.; SINYUK, M.; HALE, J. S.; ONZI, G. R.; MCGRAW, M.; HUANG, P.; GRABOWSKI, M. M.; WATHEN, C. A.; AHLUWALIA, M. S.; RADIVOYEVITCH, T.; KORNBLUM, H. I.; KRISTENSEN, B. W.; VOGELBAUM, M. A.; LATHIA, J. D. Global immune fingerprinting in glioblastoma patient peripheral blood reveals immune-suppression signatures associated with prognosis. **JCI insight**, v. 3, n. 21, 2 nov. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30385717/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

AL-KHARBOOSH, R.; REFAEY, K.; LARA-VELAZQUEZ, M.; GREWAL, S. S.; IMITOLA, J.; QUIÑONES-HINOJOSA, A. Inflammatory Mediators in Glioma Microenvironment Play a Dual Role in Gliomagenesis and Mesenchymal Stem Cell Homing: Implication for Cellular Therapy. **Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes**, v. 4, n. 4, p. 443–459, 1 ago. 2020. Disponível em: <<http://www.mcpiqojournal.org/article/S2542454820300710/fulltext>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

ALVAREZ, D.; VOLLMANN, E. H.; VON ANDRIAN, U. H. Mechanisms and Consequences of Dendritic Cell Migration. **Immunity**, v. 29, n. 3, p. 325, 19 set. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/171818978/>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

ANGELL, H. K.; BRUNI, D.; CARL BARRETT, J.; HERBST, R.; GALON, J. The immunoscore: Colon cancer and beyond a C. **Clinical Cancer Research**, v. 26, n. 2, p. 332–339, 15 jan. 2020. Disponível em: <<https://aacrjournals.org/clincancerres/article/26/2/332/82736/The-Immunoscore-Colon-Cancer-and-BeyondThe>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

ANIDO, J.; SÁEZ-BORDERÍAS, A.; GONZÁLEZ-JUNCÀ, A.; RODÓN, L.; FOLCH, G.; CARMONA, M. A.; PRIETO-SÁNCHEZ, R. M.; BARBA, I.; MARTÍNEZ-SÁEZ, E.; PRUDKIN, L.; CUARTAS, I.; RAVENTÓS, C.; MARTÍNEZ-RICARTE, F.; POCA, M. A.; GARCÍA-DORADO, D.; LAHN, M. M.; YINGLING, J. M.; RODÓN, J.; SAHUQUILLO, J.; BASELGA, J.; SEOANE, J. TGF- β Receptor Inhibitors Target the CD44(high)/Id1(high) Glioma-Initiating Cell Population in Human Glioblastoma. **Cancer cell**, v. 18, n. 6, p. 655–668, 14 dez. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21156287/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

ANTONIA, S. J.; VILLEGAS, A.; DANIEL, D.; VICENTE, D.; MURAKAMI, S.; HUI, R.; YOKOI, T.; CHIAPPORI, A.; LEE, K. H.; DE WIT, M.; CHO, B. C.; BOURHABA, M.; QUANTIN, X.; TOKITO, T.; MEKHAIL, T.; PLANCHARD, D.; KIM, Y.-C.; KARAPETIS, C. S.; HIRET, S.; OSTOROS, G.; KUBOTA, K.; GRAY, J. E.; PAZ-ARES, L.; DE CASTRO CARPEÑO, J.; WADSWORTH, C.; MELILLO, G.; JIANG, H.; HUANG, Y.; DENNIS, P. A.; ÖZGÜROĞLU, M. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. **The New England journal of medicine**, v. 377, n. 20, p. 1919–1929, 16 nov. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885881/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

ASPELUND, A.; ANTILA, S.; PROULX, S. T.; KARLSEN, T. V.; KARAMAN, S.; DETMAR, M.; WIIG, H.; ALITALO, K. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. **The Journal of experimental medicine**, v. 212, n. 7, p. 991–999, 29 jun. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26077718/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

BAMBURY, R. M.; TEO, M. Y.; POWER, D. G.; YUSUF, A.; MURRAY, S.; BATTLE, J. E.; DRAKE, C.; O'DEA, P.; BIRMINGHAM, N.; KEOHANE, C.; GROSSMAN, S. A.; MOYLAN, E. J.; O'REILLY, S. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme. **Journal of neuro-oncology**, v. 114, n. 1, p. 149–154, 19 ago. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23780645/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

BAO, S.; WU, Q.; MCLENDON, R. E.; HAO, Y.; SHI, Q.; HJELMELAND, A. B.; DEWHIRST, M. W.; BIGNER, D. D.; RICH, J. N. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. **Nature** **2006** **444**:7120, v. 444, n. 7120, p. 756–760, 18 out. 2006. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature05236>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

BARBUTO, J. A. M.; ENSINA, L. F. C.; NEVES, A. R.; BERGAMI-SANTOS, P. C.; LEITE, K. R. M.; MARQUES, R.; COSTA, F.; MARTINS, S. C.; CAMARA-LOPES, L. H.; BUZAID, A. C. Dendritic cell-tumor cell hybrid vaccination for metastatic cancer. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, 2004.

BARLESI, F.; VANSTEENKISTE, J.; SPIGEL, D.; ISHII, H.; GARASSINO, M.; DE MARINIS, F.; ÖZGÜROĞLU, M.; SZCZESNA, A.; POLYCHRONIS, A.; USLU, R.; KRZAKOWSKI, M.; LEE, J. S.; CALABRÒ, L.; ARÉN FRONTERA, O.; ELLERS-LENZ, B.; BAJARS, M.; RUISI, M.; PARK, K. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIN Lung 200): an open-label, randomised,

phase 3 study. **The Lancet. Oncology**, v. 19, n. 11, p. 1468–1479, 1 nov. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262187/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

BARROS, C. S.; FRANCO, S. J.; MÜLLER, U. Extracellular matrix: functions in the nervous system. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 3, n. 1, p. 1–24, jan. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21123393/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

BARROW, A. D.; EDELING, M. A.; TRIFONOV, V.; LUO, J.; GOYAL, P.; BOHL, B.; BANDO, J. K.; KIM, A. H.; WALKER, J.; ANDAHAZY, M.; BUGATTI, M.; MELOCCHI, L.; VERMI, W.; FREMONT, D. H.; COX, S.; CELLA, M.; SCHMEDT, C.; COLONNA, M. Natural Killer cells control tumor growth by sensing a growth factor. **Cell**, v. 172, n. 3, p. 534, 1 jan. 2018. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC6684025/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262187/)>. Acesso em: 7 fev. 2023.

BECHMANN, I.; GALEA, I.; PERRY, V. H. What is the blood-brain barrier (not)? **Trends in Immunology**, v. 28, n. 1, p. 5–11, 1 jan. 2007. Disponível em: <<http://www.cell.com/article/S1471490606003292/fulltext>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

BECHMANN, I.; MOR, G.; NILSEN, J.; ELIZA, M.; NITSCH, R.; NAFTOLIN, F. FasL (CD95L, Apo1L) is expressed in the normal rat and human brain: Evidence for the existence of an immunological brain barrier. **Glia**, v. 27, n. 1, p. 62–74, jul. 1999.

BEHNAN, J.; ISAKSON, P.; JOEL, M.; CILIO, C.; LANGMOEN, I. A.; VIK-MO, E. O.; BADN, W. Recruited brain tumor-derived mesenchymal stem cells contribute to brain tumor progression. **Stem cells (Dayton, Ohio)**, v. 32, n. 5, p. 1110–1123, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24302539/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

BEHNAN, J.; STANGELAND, B.; HOSAINY, S. A. M.; JOEL, M.; OLSEN, T. K.; MICCI, F.; GLOVER, J. C.; ISAKSON, P.; BRINCHMANN, J. E. Differential propagation of stroma and cancer stem cells dictates tumorigenesis and multipotency. **Oncogene** 2017 36:4, v. 36, n. 4, p. 570–584, 27 jun. 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/onc2016230>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

BELOUSOV, A.; TITOV, S.; SHVED, N.; GARBUZ, M.; MALYKIN, G.; GULAIA, V.; KAGANSKY, A.; KUMEIKO, V. The Extracellular Matrix and Biocompatible Materials in Glioblastoma Treatment. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 7, p. 341, 19 nov. 2019. . Acesso em: 9 jan. 2023.

BERGFELD, S. A.; DECLERCK, Y. A. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells and the tumor microenvironment. **Cancer metastasis reviews**, v. 29, n. 2, p. 249–261, jun. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20411303/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

BOLTE, A. C.; DUTTA, A. B.; HURT, M. E.; SMIRNOV, I.; KOVACS, M. A.; MCKEE, C. A.; ENNERFELT, H. E.; SHAPIRO, D.; NGUYEN, B. H.; FROST, E. L.; LAMMERT, C. R.; KIPNIS, J.; LUKENS, J. R. Meningeal lymphatic dysfunction exacerbates traumatic brain injury pathogenesis. **Nature Communications** 2020 11:1, v. 11, n. 1, p. 1–18, 10 set. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-020-18113-4>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

BÖTTCHER, J. P.; REIS SOUSA, C.; REIS, crickacuk C. The Role of Type 1 Conventional Dendritic Cells in Cancer Immunity. **Trends in Cancer**, v. 4, n. 11, p. 784–792, 1 nov. 2018. Disponível em: <<http://www.cell.com/article/S2405803318301948/fulltext>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

BRANDAO, M.; SIMON, T.; CRITCHLEY, G.; GIAMAS, G. Astrocytes, the rising stars of the glioblastoma microenvironment. **Glia**, v. 67, n. 5, p. 779–790, 1 maio 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/glia.23520>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

BRETSCHER, P. The two-signal model of lymphocyte activation twenty-one years later. **Immunology Today**, v. 13, n. 2, p. 74–76, 1 jan. 1992. . Acesso em: 10 jan. 2023.

BRETSCHER, P.; COHN, M. A theory of self-nonsel self discrimination. **Science (New York, N.Y.)**, v. 169, n. 3950, p. 1042–1049, 1970. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4194660/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

BROWN, C. E.; ALIZADEH, D.; STARR, R.; WENG, L.; WAGNER, J. R.; NARANJO, A.; OSTBERG, J. R.; BLANCHARD, M. S.; KILPATRICK, J.; SIMPSON, J.; KURIEN, A.; PRICEMAN, S. J.; WANG, X.; HARSHBARGER, T. L.; D'APUZZO, M.; RESSLER, J. A.; JENSEN, M. C.; BARISH, M. E.; CHEN, M.; PORTNOW, J.; FORMAN, S. J.; BADIE, B. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. **The New England journal of medicine**, v. 375, n. 26, p. 2561–2569, 29 dez. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029927/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

BURSTER, T.; GÄRTNER, F.; BULACH, C.; ZHANAPIYA, A.; GIHRING, A.; KNIPPSCHILD, U. Regulation of MHC I Molecules in Glioblastoma Cells and the Sensitizing of NK Cells. **Pharmaceuticals** **2021, Vol. 14, Page 236**, v. 14, n. 3, p. 236, 8 mar. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1424-8247/14/3/236/htm>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

CAI, J.; WANG, D.; ZHANG, G.; GUO, X. The Role Of PD-1/PD-L1 Axis In Treg Development And Function: Implications For Cancer Immunotherapy. **OncoTargets and Therapy**, v. 12, p. 8437–8445, 15 out. 2019. Disponível em: <<https://www.dovepress.com/the-role-of-pd-1pd-11-axis-in-treg-development-and-function-implicatio-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

CALABRESE, C.; POPPLETON, H.; KOCAK, M.; HOGG, T. L.; FULLER, C.; HAMNER, B.; OH, E. Y.; GABER, M. W.; FINKLESTEIN, D.; ALLEN, M.; FRANK, A.; BAYAZITOV, I. T.; ZAKHARENKO, S. S.; GAJJAR, A.; DAVIDOFF, A.; GILBERTSON, R. J. A perivascular niche for brain tumor stem cells. **Cancer cell**, v. 11, n. 1, p. 69–82, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17222791/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

CANCINO, R. S.; SU, Z.; MESA, R.; TOMLINSON, G. E.; WANG, J. The Impact of COVID-19 on Cancer Screening: Challenges and Opportunities. **JMIR Cancer**, v. 6, n. 2, 1 jul. 2020. Disponível em: <<https://pmc/articles/PMC7599065/>>. Acesso em: 15 nov. 2022.

CARRANO, A.; JUAREZ, J. J.; INCONTRI, D.; IBARRA, A.; CAZARES, H. G. Sex-Specific Differences in Glioblastoma. **Cells** **2021, Vol. 10, Page 1783**, v. 10, n. 7, p. 1783, 14 jul. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/10/7/1783/htm>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

CERBONI, S.; GENTILI, M.; MANEL, N. Diversity of Pathogen Sensors in Dendritic Cells. **Advances in Immunology**, v. 120, p. 211–237, 1 jan. 2013. . Acesso em: 9 mar. 2022.

CHANG, A. L.; MISKA, J.; WAINWRIGHT, D. A.; DEY, M.; RIVETTA, C. v.; YU, D.; KANOJIA, D.; PITUCH, K. C.; QIAO, J.; PYTEL, P.; HAN, Y.; WU, M.; ZHANG, L.; HORBINSKI, C. M.; AHMED, A. U.; LESNIAK, M. S. CCL2 Produced by the Glioma Microenvironment Is Essential for the Recruitment of Regulatory T Cells and Myeloid-Derived Suppressor Cells. **Cancer research**, v. 76, n. 19, p. 5671–5682, 1 out. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27530322/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

CHEN, J.; LI, Y.; YU, T. S.; MCKAY, R. M.; BURNS, D. K.; KERNIE, S. G.; PARADA, L. F. A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy. **Nature** **2012 488:7412**, v. 488, n. 7412, p. 522–526, 1 ago. 2012. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature11287>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

CHEN, Z.; MOU, L.; PAN, Y.; FENG, C.; ZHANG, J.; LI, J. CXCL8 Promotes Glioma Progression By Activating The JAK/STAT1/HIF-1 α /Snail Signaling Axis. **OncoTargets and Therapy**, v. Volume 12, p. 8125–8138, out. 2019.

CLAVIJO-SALOMON, M. A.; BERGAMI-SANTOS, P. C.; BARBUTO, J. A. Immunomonitoring reveals interruption of anergy after vaccination in a case of type-2-papillary renal cell carcinoma. <http://dx.doi.org/10.2217/imt-2016-0145>, v. 9, n. 4, p. 319–329, 17 mar. 2017. Disponível em: <<https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/imt-2016-0145>>. Acesso em: 5 abr. 2022.

CLAVIJO-SALOMON, M. A.; RAMOS, R. N.; CRIPPA, A.; PIZZO, C. R.; BERGAMI-SANTOS, P. C.; BARBUTO, J. A. M. Monocyte-derived dendritic cells reflect the immune functional status of a chromophobe renal cell carcinoma patient: could it be a general phenomenon? **Cancer Immunology, Immunotherapy : CII**, v. 64, n. 2, p. 161–171, 15 out. 2014. Disponível em: <<http://europepmc.org/article/med/25314913>>. Acesso em: 5 abr. 2022.

CLAVIJO-SALOMON, M. A.; SALCEDO, R.; ROY, S.; DAS NEVES, R. X.; DZUTSEV, A.; SALES-CAMPOS, H.; BORBELY, K. S. C.; SILLA, L.; ORANGE, J. S.; MACE, E. M.; BARBUTO, J. A. M.; TRINCHIERI, G. Human NK cells prime inflammatory DC precursors to induce Tc17 differentiation. **Blood Advances**, v. 4, n. 16, p. 3990, 8 ago. 2020. Disponível em: <pmc/articles/PMC7448590/>. Acesso em: 20 fev. 2023.

CLOUGHESY, T. F.; CAVENEE, W. K.; MISCHEL, P. S. Glioblastoma: From Molecular Pathology to Targeted Treatment. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, 2014.

CLOUGHESY, T. F.; MOCHIZUKI, A. Y.; ORPILLA, J. R.; HUGO, W.; LEE, A. H.; DAVIDSON, T. B.; WANG, A. C.; ELLINGSON, B. M.; RYTLEWSKI, J. A.; SANDERS, C. M.; KAWAGUCHI, E. S.; DU, L.; LI, G.; YONG, W. H.; GAFFEY, S. C.; COHEN, A. L.; MELLINGHOFF, I. K.; LEE, E. Q.; REARDON, D. A.; O'BRIEN, B. J.; BUTOWSKI, N. A.; NGHIEMPHU, P. L.; CLARKE, J. L.; ARRILLAGA-ROMANY, I. C.; COLMAN, H.; KALEY, T. J.; DE GROOT, J. F.; LIAU, L. M.; WEN, P. Y.; PRINS, R. M. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune

responses in recurrent glioblastoma. **Nature medicine**, v. 25, n. 3, p. 477–486, 1 mar. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30742122/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

COLONNA, M.; BUTOVSKY, O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. **https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052358**, v. 35, p. 441–468, 26 abr. 2017. Disponível em: <<https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-immunol-051116-052358>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

CORTES, J.; CESCO, D. W.; RUGO, H. S.; NOWECKI, Z.; IM, S. A.; YUSOF, M. M.; GALLARDO, C.; LIPATOV, O.; BARRIOS, C. H.; HOLGADO, E.; IWATA, H.; MASUDA, N.; OTERO, M. T.; GOKMEN, E.; LOI, S.; GUO, Z.; ZHAO, J.; AKTAN, G.; KARANTZA, V.; SCHMID, P.; LUIS, F.; GONZALO, G. A.; DIEGO, K.; RUBEN, K.; MATIAS, M.; MIRTA, V.; SALLY, B. H.; STEPHEN, B.; PHILIP, C.; SHERENE, L.; DHANUSHA, S.; ANDREA, G.; DONATIENNE, T.; CARLOS, B.; LEANDRO, B.; FABIANO, C.; RUFFO, de F. J.; ROBERTO, H.; DOMICIO CARVALHO, L.; FERNANDO CEZAR TONIAZZI, L.; ROBERTO ODEBRECHT, R.; ANTONIO ORLANDO, S. N.; FELIPE, S.; DAVID, C.; DANIELLE, C.; CRISTIANO, F.; XINNI, S.; JOANNE, Y.; ALEJANDRO, A.; CARLOS, G.; CLAUDIO, S.; CESAR, S.; EDUARDO, Y.; ALVARO, G. D.; JESUS, S.; PETRA, H.; ZDENEK, K.; BOHUSLAV, M.; KATARINA, P.; JANA, P.; VESNA, G.; ERIK, J.; JEANETTE, J.; SOREN, L.; TAMAS, L.; HERVE, B.; ISABELLE, D.; ANTHONY, G.; ANNE-CLAIRE, H. B.; LUIS, T.; JENS-UWE, B.; PETER, F.; DIRK, F.; NADIA, H.; JENS, H.; ANNA, K. F. de S.; CHRISTIAN, K.; SIBYLLE, L.; DIANA, L.; TJOUNG-WON, P. S.; RAQUEL VON, S.; PAULINE, W.; LOUIS, C.; AVA, K.; KAI CHEONG ROGER, N.; PETER, A.; TIBOR, C.; ZSUZSANNA, K.; LASZLO, L.; KAROLY, M.; GABOR, R.; JOHN, C.; CATHERINE, K.; SEAMUS, O. R.; SAVERIO, C.; ANTONIETTA, Da. A.; ENRICO, R.; TOMOYUKI, A.; TAKAAKI, F.; KENICHI, I.; TAKASHI, I.; YOSHINORI, I.; TSUTOMU, I.; HIROJI, I.; YOSHIMASA, K.; KOJI, M.; YASUO, M.; HIROFUMI, M.; SEIGO, N.; NAOKI, N.; SHOICHIRO, O.; AKIHIKO, O.; YASUAKI, S.; EIJI, S.; MASATO, T.; YUKO, T.; KENJI, T.; KOICHIRO, T.; JUNICHIRO, W.; NAOHITO, Y.; YUTAKA, Y.; TERUO, Y.; ANITA, B.; MASTURA, M. Y.; ANGEL, G. V.; ALEJANDRO, J. R.; JORGE, M. R.; FLAVIA, M. V.; JESSICA, R. C.; KARIN, B.; VIVIANNE, T. H.; DAVID, P.; EWA, C.; EWA, N. Z.; ZBIGNIEW, N.; BARBARA, R.; JOANNA, S.; CEZARY, S.; RAFAL, T.; BOGDAN, Z.; ALEXANDER, A.; NATALIA, F.; OLEG, L.; ANDREY, M.; VLADIMIR, M.; GUZEL, M.; JIN HEE, A.; SEOCK-AH, I.; KEUN SEOK, L.; KWONG HWA, P.; YEON HEE, P.; BEGONA, B. de las H.; JAVIER, C.; JOSEFINA, C. J.; LUIS, de la C. M.; JOSE, G. S.; MARIA, G.; ESTHER, H.; ESTHER, Z. A.; CHIEN-TING, L.; MEI-CHING, L.; CHIUN-SHENG, H.; CHAO-JUNG, T.; LING-MING, T.; CAGATAY, A.; GUL, B.; IRFAN, C.; ERHAN, G.; SEYDA, G.; NIL, M. M.; MUSTAFA, O.; OZGUR, O.; SINAN, Y.; STEVE, C.; JANINE, G.; IAIN, M.; PETER, S.; NICHOLAS, T.; MARK, T.; CHRISTOPHER, T.; DUNCAN, W.; HRYHORIY, A.; OLEKSANDR, B.; IGOR, B.; OLEKSII, K.; OLENA, K.; HANNA, K.; ANNA, K.; IURII, L.; ALLA, N.; NATALYA, O.; OLGA, P.; ANDRII, R.; SERGII, S.; YAROSLAV, S.; DMYTRO, T.; GRYGORII, U.; IHOR, V.; SIBEL, B.; MADHU, C.; MICHAEL, C.; PATRICK, C.; SCOTT, C.; JENNIFER, D.; KEERTHI, G.; JEFFREY, H.; KENT, H.; WILLIAM, I.; RANDA, L.; JANICE, L.; RAUL, M.; SUSAN, M.;

RITA, N.; IRA, O.; CORAL, O.; TIMOTHY, P.; AMIT, P.; BRIAN, P.; HOPE, R.; IRINA, R.; MICHAEL, S.; ROBERT, S.; MICHAEL, S.; LAURA, S.; BRADLEY, S.; MICHAELA, T.; FRANCES, V. A. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. **Lancet (London, England)**, v. 396, n. 10265, p. 1817–1828, 5 dez. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278935/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

COUZIN-FRANKEL, J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. **Science (New York, N.Y.)**, 2013.

CUPP, M. A.; CARIOLOU, M.; TZOULAKI, I.; AUNE, D.; EVANGELOU, E.; BERLANGA-TAYLOR, A. J. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. **BMC Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1–16, 1 dez. 2020. Disponível em: <<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01817-1>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

DA MESQUITA, S.; FU, Z.; KIPNIS, J. The Meningeal Lymphatic System: A New Player in Neurophysiology. **Neuron**, v. 100, n. 2, p. 375–388, 24 out. 2018. Disponível em: <<http://www.cell.com/article/S0896627318308249/fulltext>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

DA SILVA, L. H. R.; CATHARINO, L. C. C.; DA SILVA, V. J.; EVANGELISTA, G. C. M.; BARBUTO, J. A. M. The War Is on: The Immune System against Glioblastoma; How Can NK Cells Drive This Battle? **Biomedicines** 2022, Vol. 10, Page 400, v. 10, n. 2, p. 400, 8 fev. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2227-9059/10/2/400/htm>>. Acesso em: 11 jan. 2023.

D'AGOSTINO, P. M.; GOTTFRIED-BLACKMORE, A.; ANANDASABAPATHY, N.; BULLOCH, K. Brain dendritic cells: Biology and pathology. **Acta Neuropathologica**, v. 124, n. 5, p. 599–614, 24 nov. 2012. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-012-1018-0>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

DAPASH, M.; HOU, D.; CASTRO, B.; LEE-CHANG, C.; LESNIAK, M. S. The Interplay between Glioblastoma and Its Microenvironment. **Cells** 2021, Vol. 10, Page 2257, v. 10, n. 9, p. 2257, 31 ago. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/10/9/2257/htm>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

DAVILA, M. L.; RIVIERE, I.; WANG, X.; BARTIDO, S.; PARK, J.; CURRAN, K.; CHUNG, S. S.; STEFANSKI, J.; BORQUEZ-OJEDA, O.; OLSZEWSKA, M.; QU, J.; WASIELEWSKA, T.; HE, Q.; FINK, M.; SHINGLOT, H.; YOUSSEF, M.; SATTER, M.; WANG, Y.; HOSEY, J.; QUINTANILLA, H.; HALTON, E.; BERNAL, Y.; BOUHASSIRA, D. C. G.; ARCILA, M. E.; GONEN, M.; ROBOZ, G. J.; MASLAK, P.; DOUER, D.; FRATTINI, M. G.; GIRALT, S.; SADELAIN, M.; BRENTJENS, R. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. **Science translational medicine**, v. 6, n. 224, 19 fev. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24553386/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

DAVIS, M. E. Glioblastoma: Overview of disease and treatment. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, 2016.

DE JONG, E. C.; VIEIRA, P. L.; KALINSKI, P.; KAPSENBERG, M. L. Corticosteroids inhibit the production of inflammatory mediators in immature monocyte-derived DC and induce the development of tolerogenic DC3. **Journal of leukocyte biology**, v. 66, n. 2, p. 201–204, 1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10449154/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

DE LEO, A.; UGOLINI, A.; VEGLIA, F. Myeloid Cells in Glioblastoma Microenvironment. **Cells** **2021**, Vol. **10**, Page **18**, v. 10, n. 1, p. 18, 24 dez. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/10/1/18/htm>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

DE TONI, F.; RACAUD-SULTAN, C.; CHICANNE, G.; MAS, V. M. de; CARIVEN, C.; MESANGE, F.; SALLES, J. P.; DEMUR, C.; ALLOUCHE, M.; PAYRASTRE, B.; MANENTI, S.; YSEBAERT, L. A crosstalk between the Wnt and the adhesion-dependent signaling pathways governs the chemosensitivity of acute myeloid leukemia. **Oncogene**, v. 25, n. 22, p. 3113–3122, 25 maio 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16407823/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

DECORDOVA, S.; SHASTRI, A.; TSOLAKI, A. G.; YASMIN, H.; KLEIN, L.; SINGH, S. K.; KISHORE, U. Molecular Heterogeneity and Immunosuppressive Microenvironment in Glioblastoma. **Frontiers in immunology**, v. 11, 17 jul. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32765498/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

DELVES, P. J. **Molecular Components of the Immune System - Immunology; Allergic Disorders - Merck Manuals Professional Edition**. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/biology-of-the-immune-system/molecular-components-of-the-immune-system>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

DESLAND, F. A.; HORMIGO, A. The CNS and the Brain Tumor Microenvironment: Implications for Glioblastoma Immunotherapy. **International Journal of Molecular Sciences** **2020**, Vol. **21**, Page **7358**, v. 21, n. 19, p. 7358, 5 out. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7358/htm>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

DEVLIN, E. G.; CLARKE, R. S. J.; MIRAKHUR, R. K.; MCNEILL, T. A. Effect of four i.v. induction agents on T-lymphocyte proliferations to PHA in vitro. **British journal of anaesthesia**, v. 73, n. 3, p. 315–317, 1994. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7946855/>>. Acesso em: 20 fev. 2023.

DIAZ, R. J.; ALI, S.; QADIR, M. G.; DE LA FUENTE, M. I.; IVAN, M. E.; KOMOTAR, R. J. The role of bevacizumab in the treatment of glioblastoma. **Journal of neuro-oncology**, v. 133, n. 3, p. 455–467, 1 jul. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28527008/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

DICK, J. E.; LAPIDOT, T. Biology of normal and acute myeloid leukemia stem cells. **International journal of hematology**, v. 82, n. 5, p. 389–396, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16533740/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

DIRKSE, A.; GOLEBIEWSKA, A.; BUDER, T.; NAZAROV, P. v.; MULLER, A.; POOVATHINGAL, S.; BRONS, N. H. C.; LEITE, S.; SAUVAGEOT, N.; SARKISJAN, D.; SEYFRID, M.; FRITAH, S.; STIEBER, D.; MICHELUCCI, A.; HERTEL, F.; HEROLD-MENDE, C.; AZUAJE, F.; SKUPIN, A.; BJERKVIG, R.; DEUTSCH, A.; VOSS-BÖHME, A.; NICLOU, S. P. Stem cell-associated heterogeneity in Glioblastoma results from intrinsic tumor plasticity shaped by the microenvironment. **Nature Communications** 2019 **10:1**, v. 10, n. 1, p. 1–16, 16 abr. 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-019-09853-z>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

DJALILIAN, H. R.; SHAH, M. v.; HALL, W. A. Radiographic incidence of multicentric malignant gliomas. **Surgical Neurology**, v. 51, n. 5, p. 554–558, maio 1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10321888/>>. Acesso em: 15 jan. 2023.

DONG, H.; BULLOCK, T. N. J. Metabolic Influences That Regulate Dendritic Cell Function in Tumors. **Frontiers in Immunology**, v. 5, n. JAN, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25706600/>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

DUBOIS, L. G.; CAMPANATI, L.; RIGHY, C.; D'ANDREA-MEIRA, I.; E SPOHR, T. C. L. de S.; PORTO-CARREIRO, I.; PEREIRA, C. M.; BALÇA-SILVA, J.; KAHN, S. A.; DOSSANTOS, M. F.; OLIVEIRA, M. de A. R.; XIMENES-DA-SILVA, A.; LOPES, M. C.; FAVERET, E.; GASPARETTO, E. L.; MOURA-NETO, V. Gliomas and the vascular fragility of the blood brain barrier. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 8, n. DEC, p. 418, 12 dez. 2014. . Acesso em: 9 jan. 2023.

ELLOR, S. v.; PAGANO-YOUNG, T. A.; AVGEROPOULOS, N. G. Glioblastoma: background, standard treatment paradigms, and supportive care considerations. **The Journal of law, medicine & ethics : a journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics**, v. 42, n. 2, p. 171–182, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25040381/>>. Acesso em: 15 jan. 2023.

ENGELHARDT, B.; VAJKOCZY, P.; WELLER, R. O. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. **Nature Immunology** 2017 **18:2**, v. 18, n. 2, p. 123–131, 16 jan. 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ni.3666>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

ENGELHARDT, J. J.; SULLIVAN, T. J.; ALLISON, J. P. CTLA-4 Overexpression Inhibits T Cell Responses through a CD28-B7-Dependent Mechanism. **The Journal of Immunology**, v. 177, n. 2, p. 1052–1061, 15 jul. 2006. Disponível em: <<https://journals.aai.org/jimmunol/article/177/2/1052/37427/CTLA-4-Overexpression-Inhibits-T-Cell-Responses>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

ETHIER, J. L.; DESAUTELS, D.; TEMPLETON, A.; SHAH, P. S.; AMIR, E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Breast cancer research : BCR**, v. 19, n. 1, 5 jan. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28057046/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

EULER, M.; HOFFMANN, M. H. The double-edged role of neutrophil extracellular traps in inflammation. **Biochemical Society Transactions**, v. 47, n. 6, p. 1921–1930, 20 dez. 2019.

Disponível em: </biochemsoctrans/article/47/6/1921/221201/The-double-edged-role-of-neutrophil-extracellular>. Acesso em: 15 jan. 2023.

FABRE, J. W. The allogeneic response and tumor immunity. **Nature Medicine** 2001 **7:6**, v. 7, n. 6, p. 649–652, 2001. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm0601_649>. Acesso em: 19 fev. 2023.

FECCI, P. E.; MITCHELL, D. A.; WHITESIDES, J. F.; XIE, W.; FRIEDMAN, A. H.; ARCHER, G. E.; HERNDON, J. E.; BIGNER, D. D.; DRANOFF, G.; SAMPSON, J. H. Increased regulatory T-cell fraction amidst a diminished CD4 compartment explains cellular immune defects in patients with malignant glioma. **Cancer research**, v. 66, n. 6, p. 3294–3302, 15 mar. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16540683/>. Acesso em: 21 fev. 2023.

FIGUEROA, J. M.; SEMONCHE, A.; MAGOON, S.; SHAH, A.; LUTHER, E.; EICHBERG, D.; KOMOTAR, R.; IVAN, M. E. The role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting overall survival in patients undergoing laser interstitial thermal therapy for glioblastoma. **Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia**, v. 72, p. 108–113, 1 fev. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918907/>. Acesso em: 18 out. 2022.

FREEMAN, G. J.; LONG, A. J.; IWAI, Y.; BOURQUE, K.; CHERNOVA, T.; NISHIMURA, H.; FITZ, L. J.; MALENKOVICH, N.; OKAZAKI, T.; BYRNE, M. C.; HORTON, H. F.; FOUSER, L.; CARTER, L.; LING, V.; BOWMAN, M. R.; CARRENO, B. M.; COLLINS, M.; WOOD, C. R.; HONJO, T. Engagement of the Pd-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation. **Journal of Experimental Medicine**, v. 192, n. 7, p. 1027–1034, 2 out. 2000. Disponível em: <http://www.jem.org/cgi/content/full/192/7/1027>. Acesso em: 10 jan. 2023.

FRIEDL, P.; GUNZER, M. Interaction of T cells with APCs: the serial encounter model. **Trends in Immunology**, v. 22, n. 4, p. 187–191, 1 abr. 2001. Disponível em: <http://www.cell.com/article/S1471490601018695/fulltext>. Acesso em: 9 mar. 2022.

GARCIA-BARROS, M.; PARIS, F.; CORDON-CARDO, C.; LYDEN, D.; RAFII, S.; HAIMOVITZ-FRIEDMAN, A.; FUKS, Z.; KOLESNICK, R. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. **Science (New York, N.Y.)**, v. 300, n. 5622, p. 1155–1159, 16 maio 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12750523/>. Acesso em: 10 jan. 2023.

GIELEN, P. R.; SCHULTE, B. M.; KERS-REBEL, E. D.; VERRIJP, K.; BOSSMAN, S. A. J. F. H.; TER LAAN, M.; WESSELING, P.; ADEMA, G. J. Elevated levels of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in patients with glioblastoma highly express S100A8/9 and arginase and suppress T cell function. **Neuro-Oncology**, v. 18, n. 9, p. 1253–1264, 1 set. 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/18/9/1253/2223032>. Acesso em: 10 jan. 2023.

GRAVITZ, L. Cancer immunotherapy. **Nature**, v. 504, n. 7480, p. S1–S1, 2013. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/504S1a>.

GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M. Immunity, Inflammation, and Cancer. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 883–899, 19 mar. 2010. Disponível em: <<http://www.cell.com/article/S0092867410000607/fulltext>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

GROBLEWSKA, M.; LITMAN-ZAWADZKA, A.; MROCZKO, B. The Role of Selected Chemokines and Their Receptors in the Development of Gliomas. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 10, 2 maio 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32456359/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

GROTH, C.; HU, X.; WEBER, R.; FLEMING, V.; ALTEVOGT, P.; UTIKAL, J.; UMANSKY, V. Immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumour progression. **British journal of cancer**, v. 120, n. 1, p. 16–25, 8 jan. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413826/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

GUO, X.; JIAO, H.; ZHANG, T.; ZHANG, Y. Pre-Treatment and Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Prognostic Value of Glioblastoma: A Meta-Analysis. **Brain sciences**, v. 12, n. 5, 1 maio 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35625061/>>. Acesso em: 18 out. 2022.

GUO, X.; XUE, H.; SHAO, Q.; WANG, J.; GUO, X.; CHEN, X.; ZHANG, J.; XU, S.; LI, T.; ZHANG, P.; GAO, X.; QIU, W.; LIU, Q.; LI, G. Hypoxia promotes glioma-associated macrophage infiltration via periostin and subsequent M2 polarization by upregulating TGF-beta and M-CSFR. **Oncotarget**, v. 7, n. 49, p. 80521–80542, 6 dez. 2016.

GUSTAFSON, M. P.; LIN, Y.; NEW, K. C.; BULUR, P. A.; O'NEILL, B. P.; GASTINEAU, D. A.; DIETZ, A. B. Systemic immune suppression in glioblastoma: The interplay between CD14 +HLA-DR lo/neg monocytes, tumor factors, and dexamethasone. **Neuro-Oncology**, 2010.

HAMBARDZUMYAN, D.; GUTMANN, D. H.; KETTENMANN, H. The role of microglia and macrophages in glioma maintenance and progression. **Nature Neuroscience** 2016 **19:1**, v. 19, n. 1, p. 20–27, 29 dez. 2015. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nn.4185>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HAN, S.; LIU, Y.; LI, Q.; LI, Z.; HOU, H.; WU, A. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T-cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma. **BMC Cancer**, v. 15, n. 1, p. 1–10, 4 set. 2015. Disponível em: <<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1629-7>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HAN, Y.; LIU, D.; LI, L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. **Am J Cancer Res**, v. 10, n. 3, p. 727–742, 2020. Disponível em: <www.ajcr.us/>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 4 mar. 2011. Disponível em: <<http://www.cell.com/article/S0092867411001279/fulltext>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HARRIS, M. G.; HULSEBERG, P.; LING, C.; KARMAN, J.; CLARKSON, B. D.; HARDING, J. S.; ZHANG, M.; SANDOR, A.; CHRISTENSEN, K.; NAGY, A.; SANDOR,

M.; FABRY, Z. Immune privilege of the CNS is not the consequence of limited antigen sampling. **Scientific Reports** 2014 4:1, v. 4, n. 1, p. 1–10, 21 mar. 2014. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/srep04422>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HAWIGER, D.; INABA, K.; DORSETT, Y.; GUO, M.; MAHNKE, K.; RIVERA, M.; RAVETCH, J. v.; STEINMAN, R. M.; NUSSENZWEIG, M. C. Dendritic Cells Induce Peripheral T Cell Unresponsiveness under Steady State Conditions in Vivo. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 194, n. 6, p. 769, 17 set. 2001. Disponível em: <[pmc/articles/PMC2195961/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11511111/)>. Acesso em: 9 mar. 2022.

HEIMBERGER, A. B.; ABOU-GHAZAL, M.; REINA-ORTIZ, C.; YANG, D. S.; SUN, W.; QIAO, W.; HIRAOKA, N.; FULLER, G. N. Incidence and Prognostic Impact of FoxP3+ Regulatory T Cells in Human Gliomas. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 16, p. 5166–5172, 15 ago. 2008. Disponível em: <<https://aacrjournals.org/clincancerres/article/14/16/5166/72745/Incidence-and-Prognostic-Impact-of-FoxP3>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HEMMI, H.; AKIRA, S. TLR Signalling and the Function of Dendritic Cells. **Chemical Immunology and Allergy**, v. 86, p. 120–135, 2005. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/86657>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

HENDERSON, R. A.; WATKINS, S. C.; FLYNN, J. L. Activation of human dendritic cells following infection with Mycobacterium tuberculosis. **The Journal of Immunology**, v. 159, n. 2, 1997. . Acesso em: 9 mar. 2022.

HENRIK HEILAND, D.; RAVI, V. M.; BEHRINGER, S. P.; FRENKING, J. H.; WURM, J.; JOSEPH, K.; GARRELF, N. W. C.; STRÄHLE, J.; HEYNCKES, S.; GRAUVOGEL, J.; FRANCO, P.; MADER, I.; SCHNEIDER, M.; POTTHOFF, A. L.; DELEV, D.; HOFMANN, U. G.; FUNG, C.; BECK, J.; SANKOWSKI, R.; PRINZ, M.; SCHNELL, O. Tumor-associated reactive astrocytes aid the evolution of immunosuppressive environment in glioblastoma. **Nature Communications** 2019 10:1, v. 10, n. 1, p. 1–12, 11 jun. 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-019-10493-6>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HICKEY, W. F. Basic principles of immunological surveillance of the normal central nervous system. **Glia**, v. 36, n. 2, p. 118–124, 1 nov. 2001. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/glia.1101>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HILF, N.; KUTTRUFF-COQUI, S.; FRENZEL, K.; BUKUR, V.; STEVANOVIĆ, S.; GOUTTEFANGEAS, C.; PLATTEN, M.; TABATABAI, G.; DUTOIT, V.; VAN DER BURG, S. H.; THOR STRATEN, P.; MARTÍNEZ-RICARTE, F.; PONSATI, B.; OKADA, H.; LASSEN, U.; ADMON, A.; OTTENSMEIER, C. H.; ULGES, A.; KREITER, S.; VON DEIMLING, A.; SKARDELLY, M.; MIGLIORINI, D.; KROEP, J. R.; IDORN, M.; RODON, J.; PIRO, J.; POULSEN, H. S.; SHRAIBMAN, B.; MCCANN, K.; MENDRZYK, R.; LÖWER, M.; STIEGLBAUER, M.; BRITTEN, C. M.; CAPPER, D.; WELTERS, M. J. P.; SAHUQUILLO, J.; KIESEL, K.; DERHOVANESSIAN, E.; RUSCH, E.; BUNSE, L.; SONG, C.; HEESCH, S.; WAGNER, C.; KEMMER-BRÜCK, A.; LUDWIG, J.; CASTLE, J. C.; SCHOOR, O.; TADMOR, A. D.; GREEN, E.; FRITSCH, J.; MEYER, M.; PAWLOWSKI,

N.; DORNER, S.; HOFFGAARD, F.; RÖSSLER, B.; MAURER, D.; WEINSCHENK, T.; REINHARDT, C.; HUBER, C.; RAMMENSEE, H. G.; SINGH-JASUJA, H.; SAHIN, U.; DIETRICH, P. Y.; WICK, W. Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma. **Nature** 2018 **565:7738**, v. 565, n. 7738, p. 240–245, 19 dez. 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0810-y>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HIRAHARA, T.; ARIGAMI, T.; YANAGITA, S.; MATSUSHITA, D.; UCHIKADO, Y.; KITA, Y.; MORI, S.; SASAKI, K.; OMOTO, I.; KURAHARA, H.; MAEMURA, K.; OKUBO, K.; UENOSONO, Y.; ISHIGAMI, S.; NATSUGOE, S. Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, p. 1–7, 8 jul. 2019. Disponível em: <<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5903-y>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HODI, F. S.; CHESNEY, J.; PAVLICK, A. C.; ROBERT, C.; GROSSMANN, K. F.; MCDERMOTT, D. F.; LINETTE, G. P.; MEYER, N.; GIGUERE, J. K.; AGARWALA, S. S.; SHAHEEN, M.; ERNSTOFF, M. S.; MINOR, D. R.; SALAMA, A. K.; TAYLOR, M. H.; OTT, P. A.; HORAK, C.; GAGNIER, P.; JIANG, J.; WOLCHOK, J. D.; POSTOW, M. A. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. **The Lancet. Oncology**, v. 17, n. 11, p. 1558–1568, 1 nov. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622997/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

HODI, F. S.; O'DAY, S. J.; MCDERMOTT, D. F.; WEBER, R. W.; SOSMAN, J. A.; HAANEN, J. B.; GONZALEZ, R.; ROBERT, C.; SCHADENDORF, D.; HASSEL, J. C.; AKERLEY, W.; VAN DEN EERTWEGH, A. J. M.; LUTZKY, J.; LORIGAN, P.; VAUBEL, J. M.; LINETTE, G. P.; HOGG, D.; OTTENSMEIER, C. H.; LEBBÉ, C.; PESCHEL, C.; QUIRT, I.; CLARK, J. I.; WOLCHOK, J. D.; WEBER, J. S.; TIAN, J.; YELLIN, M. J.; NICHOL, G. M.; HOOS, A.; URBA, W. J. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 8, p. 711–723, 19 ago. 2010. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1003466>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HONG, M.; CLUBB, J. D.; CHEN, Y. Y. Engineering CAR-T Cells for Next-Generation Cancer Therapy. **Cancer Cell**, v. 38, n. 4, p. 473–488, 12 out. 2020. Disponível em: <<http://www.cell.com/article/S1535610820303664/fulltext>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

HSU, M.; RAYASAM, A.; KIJAK, J. A.; CHOI, Y. H.; HARDING, J. S.; MARCUS, S. A.; KARPUS, W. J.; SANDOR, M.; FABRY, Z. Neuroinflammation-induced lymphangiogenesis near the cribriform plate contributes to drainage of CNS-derived antigens and immune cells. **Nature communications**, v. 10, n. 1, 1 dez. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651548/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HSU, M.; SANDOR, M.; FABRY, Z. Current concepts on communication between the central nervous system and peripheral immunity via lymphatics: what roles do lymphatics play in brain and spinal cord disease pathogenesis? **Biologia Futura** 2021 **72:1**, v. 72, n. 1, p. 45–60, 1 fev.

2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s42977-021-00066-4>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HU, X.; DENG, Q.; MA, L.; LI, Q.; CHEN, Y.; LIAO, Y.; ZHOU, F.; ZHANG, C.; SHAO, L.; FENG, J.; HE, T.; NING, W.; KONG, Y.; HUO, Y.; HE, A.; LIU, B.; ZHANG, J.; ADAMS, R.; HE, Y.; TANG, F.; BIAN, X.; LUO, J. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity. **Cell Research** 2020 **30:3**, v. 30, n. 3, p. 229–243, 24 fev. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41422-020-0287-8>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

HUGHES, M. A.; PARISI, M.; GROSSMAN, S.; KLEINBERG, L. Primary brain tumors treated with steroids and radiotherapy: low CD4 counts and risk of infection. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, v. 62, n. 5, p. 1423–1426, 1 ago. 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16029802/>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

HUMPHRIES, W.; WEI, J.; SAMPSON, J. H.; HEIMBERGER, A. B. The Role of Tregs in Glioma-Mediated Immunosuppression: Potential Target for Intervention. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 21, n. 1, p. 125–137, 1 jan. 2010. . Acesso em: 10 jan. 2023.

HUTTER, G.; THERUVATH, J.; GRAEF, C. M.; ZHANG, M.; SCHOEN, M. K.; MANZ, E. M.; BENNETT, M. L.; OLSON, A.; AZAD, T. D.; SINHA, R.; CHAN, C.; KAHN, S. A.; GHOLAMIN, S.; WILSON, C.; GRANT, G.; HE, J.; WEISSMAN, I. L.; MITRA, S. S.; CHESHER, S. H. Microglia are effector cells of CD47-SIRP α antiphagocytic axis disruption against glioblastoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 116, n. 3, p. 997–1006, 15 jan. 2019. Disponível em: <<https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1721434116>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

IMAI, Y.; YAMAKAWA, M.; KASAJIMA, T. The lymphocyte-dendritic cell system. **Histology and histopathology**, v. 13, n. 2, p. 469–510, 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9589904/>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

INADA, T.; YAMANOUCI, Y.; JOMURA, S.; SAKAMOTO, S.; TAKAHASHI, M.; KAMBARA, T.; SHINGU, K. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. **Anaesthesia**, v. 59, n. 10, p. 954–959, out. 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15488052/>>. Acesso em: 20 fev. 2023.

JAHANAFROOZ, Z.; MOSAFER, J.; AKBARI, M.; HASHEMZAEI, M.; MOKHTARZADEH, A.; BARADARAN, B. Colon cancer therapy by focusing on colon cancer stem cells and their tumor microenvironment. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, n. 5, p. 4153–4166, 1 maio 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.29337>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

JAILLON, S.; BERTHENET, K.; GARLANDA, C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 56, n. 3, p. 308–321, 15 jun. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28963611/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

JÄKEL, S.; DIMOU, L. Glial cells and their function in the adult brain: A journey through the history of their ablation. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 11, p. 24, 13 fev. 2017. . Acesso em: 10 jan. 2023.

JARNICKI, A. G.; LYSAGHT, J.; TODRYK, S.; MILLS, K. H. G. Suppression of Antitumor Immunity by IL-10 and TGF- β -Producing T Cells Infiltrating the Growing Tumor: Influence of Tumor Environment on the Induction of CD4⁺ and CD8⁺ Regulatory T Cells. **The Journal of Immunology**, v. 177, n. 2, p. 896–904, 15 jul. 2006. Disponível em: <<https://journals.aai.org/jimmunol/article/177/2/896/37405/Suppression-of-Antitumor-Immunity-by-IL-10-and-TGF>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

JELENČIĆ, V.; ŠESTAN, M.; KAVAZOVIĆ, I.; LENARTIĆ, M.; MARINOVIĆ, S.; HOLMES, T. D.; PRCHAL-MURPHY, M.; LISNIĆ, B.; SEXL, V.; BRYCESON, Y. T.; WENSVEEN, F. M.; POLIĆ, B. NK cell receptor NKG2D sets activation threshold for the NCR1 receptor early in NK cell development. **Nature Immunology** 2018 19:10, v. 19, n. 10, p. 1083–1092, 17 set. 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41590-018-0209-9>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

JENKINS, M. K.; PARDOLL, D. M.; MIZUGUCHI, J.; QUILL, H.; SCHWARTZ, R. H. T-cell unresponsiveness in vivo and in vitro: fine specificity of induction and molecular characterization of the unresponsive state. **Immunological reviews**, v. 95, n. 1, p. 113–135, 1987. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2437012/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

JOSEFOWICZ, S. Z.; LU, L. F.; RUDENSKY, A. Y. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. **Annual review of immunology**, v. 30, p. 531–564, abr. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22224781/>>. Acesso em: 23 fev. 2023.

KELLY, W. J.; GILES, A. J.; GILBERT, M. T lymphocyte-targeted immune checkpoint modulation in glioma. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 8, n. 1, p. e000379, 1 fev. 2020. Disponível em: <<https://jitc.bmj.com/content/8/1/e000379>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

KHAN, S.; MITTAL, S.; MCGEE, K.; ALFARO-MUNOZ, K. D.; MAJD, N.; BALASUBRAMANIYAN, V.; DE GROOT, J. F. Role of Neutrophils and Myeloid-Derived Suppressor Cells in Glioma Progression and Treatment Resistance. **International Journal of Molecular Sciences** 2020, Vol. 21, Page 1954, v. 21, n. 6, p. 1954, 13 mar. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/6/1954/htm>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

KIM, M. M.; UMEMURA, Y.; LEUNG, D. Bevacizumab and Glioblastoma: Past, Present, and Future Directions. **Cancer journal (Sudbury, Mass.)**, v. 24, n. 4, p. 180–186, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30119081/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

KOCHENDERFER, J. N.; WILSON, W. H.; JANIK, J. E.; DUDLEY, M. E.; STETLER-STEVENSON, M.; FELDMAN, S. A.; MARIC, I.; RAFFELD, M.; NATHAN, D. A. N.; LANIER, B. J.; MORGAN, R. A.; ROSENBERG, S. A. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. **Blood**, v. 116, n. 20, p. 4099–4102, 18 nov. 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20668228/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

KOOCHEKPOUR, S.; PILKINGTON, G. J.; MERZAK, A. Hyaluronic acid/CD44H interaction induces cell detachment and stimulates migration and invasion of human glioma cells in vitro. **International Journal of Cancer**, v. 63, n. 3, p. 450–454, 3 nov. 1995. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.2910630325>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

KOZLOWSKA, A. K.; TSENG, H. C.; KAUR, K.; TOPCHYAN, P.; INAGAKI, A.; BUI, V. T.; KASAHARA, N.; CACALANO, N.; JEWETT, A. Resistance to cytotoxicity and sustained release of interleukin-6 and interleukin-8 in the presence of decreased interferon- γ after differentiation of glioblastoma by human natural killer cells. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 65, n. 9, p. 1085–1097, 1 set. 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-016-1866-x>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

KRASEMANN, S.; MADORE, C.; CIALIC, R.; BAUFELD, C.; CALCAGNO, N.; EL FATIMY, R.; BECKERS, L.; O'LOUGHLIN, E.; XU, Y.; FANEK, Z.; GRECO, D. J.; SMITH, S. T.; TWEET, G.; HUMULOCK, Z.; ZRZAVY, T.; CONDE-SANROMAN, P.; GACIAS, M.; WENG, Z.; CHEN, H.; TJON, E.; MAZAHARI, F.; HARTMANN, K.; MADI, A.; ULRICH, J. D.; GLATZEL, M.; WORTHMANN, A.; HEEREN, J.; BUDNIK, B.; LEMERE, C.; IKEZU, T.; HEPPNER, F. L.; LITVAK, V.; HOLTZMAN, D. M.; LASSMANN, H.; WEINER, H. L.; OCHANDO, J.; HAASS, C.; BUTOVSKY, O. The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases. **Immunity**, v. 47, n. 3, p. 566–581.e9, 19 set. 2017. Disponível em: <<http://www.cell.com/article/S1074761317303667/fulltext>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

KROEMER, G.; ZITVOGEL, L. Immune checkpoint inhibitors. **The Journal of experimental medicine**, v. 218, n. 3, 1 mar. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1084/jem.182.2.>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

KRUMMEL, M. F.; ALLISON, J. P. CD28 and CTLA-4 Have Opposing Effects on the Response of T cells to Stimulation. [s.d.]. Acesso em: 10 jan. 2023.

KUROSAWA, S.; KATO, M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. **Journal of anesthesia**, v. 22, n. 3, p. 263–277, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18685933/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

KUTER, D. J. **Overview of Platelet Disorders - Hematology and Oncology - Merck Manuals Professional Edition**. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/thrombocytopenia-and-platelet-dysfunction/overview-of-platelet-disorders>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

KUTZA, J.; GRATZ, I.; AFSHAR, M.; MURASKO, D. M. The Effects of General Anesthesia and Surgery on Basal and Interferon Stimulated Natural Killer Cell Activity of Humans. **Anesthesia & Analgesia**, v. 85, n. 4, 1997. Disponível em: <https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/1997/10000/The_Effects_of_General_Anesthesia_and_Surgery_on.37.aspx>.

KWIDZINSKI, E.; BECHMANN, I. IDO expression in the brain: A double-edged sword. **Journal of Molecular Medicine**, v. 85, n. 12, p. 1351–1359, 27 dez. 2007. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00109-007-0229-7>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LAFFERTY, K. J.; CUNNINGHAM, A. J. A NEW ANALYSIS OF ALLOGENEIC INTERACTIONS. **Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science**, v. 53, n. 1, p. 27–42, 1 fev. 1975. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/icb.1975.3>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LAFFERTY, K. J.; WARREN, H. S.; WOOLNOUGH, J. A.; TALMAGE, D. W. Immunological induction of T lymphocytes: role of antigen and the lymphocyte costimulator. **Blood cells**, v. 4, n. 3, p. 395–406, 1978.

LAFFERTY, K. J.; WOOLNOUGH, J. The Origin and Mechanism of the Allograft Reaction. **Immunological Reviews**, v. 35, n. 1, p. 231–262, 1 jun. 1977. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-065X.1977.tb00241.x>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LAM, D.; ENRIGHT, H. A.; CADENA, J.; PETERS, S. K. G.; SALES, A. P.; OSBURN, J. J.; SOSCIA, D. A.; KULP, K. S.; WHEELER, E. K.; FISCHER, N. O. Tissue-specific extracellular matrix accelerates the formation of neural networks and communities in a neuron-glia co-culture on a multi-electrode array. **Scientific Reports** **2019 9:1**, v. 9, n. 1, p. 1–15, 11 mar. 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-019-40128-1>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

LEE, S.; WANG, F.; TRUJILLO-OCAMPO, A.; RUIZ-VASQUEZ, W.; CHO, H.; TAKAHASHI, K.; MOLLDREM, J. J.; FUTREAL, A.; GARCIA-MANERO, G.; IM, J. S. Fidelity of peripheral blood for monitoring genomics and tumor immune-microenvironment in myelodysplastic syndromes. **EJHaem**, v. 1, n. 2, p. 552–557, nov. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35844984/>>. Acesso em: 20 fev. 2023.

LEE-CHANG, C.; BODOGAI, M.; MORITOH, K.; OLKHAND, P. B.; CHAN, A. C.; CROFT, M.; MATTISON, J. A.; HOLST, P. J.; GRESS, R. E.; FERRUCCI, L.; HAKIM, F.; BIRAGYN, A. Accumulation of 4-1BBL+ B cells in the elderly induces the generation of granzyme-B+ CD8+ T cells with potential antitumor activity. **Blood**, v. 124, n. 9, p. 1450–1459, 28 ago. 2014. Disponível em: <<https://ashpublications.org/blood/article/124/9/1450/73059/Accumulation-of-4-1BBL-B-cells-in-the-elderly>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LEE-CHANG, C.; RASHIDI, A.; MISKA, J.; ZHANG, P.; PITUCH, K. C.; HOU, D.; XIAO, T.; FISCHIETTI, M.; KANG, S. J.; APPIN, C. L.; HORBINSKI, C.; PLATANIAS, L. C.; LOPEZ-ROSAS, A.; HAN, Y.; BALYASNIKOVA, I. v.; LESNIAK, M. S. Myeloid-derived suppressive cells promote B cell-mediated immunosuppression via transfer of PD-L1 in glioblastoma. **Cancer Immunology Research**, v. 7, n. 12, p. 1928–1943, 1 dez. 2019. Disponível em: <<https://aacrjournals.org/cancerimmunolres/article/7/12/1928/469530/Myeloid-Derived-Suppressive-Cells-Promote-B-cell>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LENSCHOW, D. J.; WALUNAS, T. L.; BLUESTONE, J. A. CD28/B7 system of T cell costimulation. **Annual review of immunology**, v. 14, p. 233–258, 1996. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8717514/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

LEPSKI, G.; BERGAMI-SANTOS, P. C.; PINHO, M. P.; CHAUCA-TORRES, N. E.; EVANGELISTA, G. C. M.; TEIXEIRA, S. F.; FLATOW, E.; DE OLIVEIRA, J. v; FOGOLIN, C.; PERES, N.; ARÉVALO, A.; ALVES, V. A. F.; BARBUTO, J. A. M. Adjuvant Vaccination with Allogenic Dendritic Cells Significantly Prolongs Overall Survival in High-Grade Gliomas: Results of a Phase II Trial. **Cancers** **2023**, Vol. **15**, Page **1239**, v. 15, n. 4, p. 1239, 15 fev. 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6694/15/4/1239/htm>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

LI, A.; CHEN, Y.; ZHANG, W.; ZHONG, H.; OU, Q.; GU, Y.; XIA, J.; LIN, D.; FU, T.; LIU, R.; HU, H.; YU, Y.; YAO, H. Joint association of patients' sex and PD-L1 expression with overall survival benefits and tumor-immune microenvironment in immune checkpoint inhibitors for cancers. **Clinical and Translational Medicine**, v. 10, n. 2, p. e92, 1 jun. 2020a. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ctm2.92>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LI, A.; DUBEY, S.; VARNEY, M. L.; DAVE, B. J.; SINGH, R. K. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 170, n. 6, p. 3369–3376, 15 mar. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12626597/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LI, C.; JIANG, P.; WEI, S.; XU, X.; WANG, J. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects. **Molecular Cancer** **2020** **19:1**, v. 19, n. 1, p. 1–23, 17 jul. 2020b. Disponível em: <<https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-020-01234-1>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LIAU, L. M.; ASHKAN, K.; BREM, S.; CAMPIAN, J. L.; TRUSHEIM, J. E.; IWAMOTO, F. M.; TRAN, D. D.; ANSSTAS, G.; COBBS, C. S.; HETH, J. A.; SALACZ, M. E.; D'ANDRE, S.; AIKEN, R. D.; MOSHEL, Y. A.; NAM, J. Y.; PILLAINAYAGAM, C. P.; WAGNER, S. A.; WALTER, K. A.; CHAUDHARY, R.; GOLDLUST, S. A.; LEE, I. Y.; BOTA, D. A.; ELINZANO, H.; GREWAL, J.; LILLEHEI, K.; MIKKELSEN, T.; WALBERT, T.; ABRAM, S.; BRENNER, A. J.; EWEND, M. G.; KHAGI, S.; LOVICK, D. S.; PORTNOW, J.; KIM, L.; LOUDON, W. G.; MARTINEZ, N. L.; THOMPSON, R. C.; AVIGAN, D. E.; FINK, K. L.; GEOFFROY, F. J.; GIGLIO, P.; GLIGICH, O.; KREX, D.; LINDHORST, S. M.; LUTZKY, J.; MEISEL, H.-J.; NADJI-OHL, M.; SANCHIN, L.; SLOAN, A.; TAYLOR, L. P.; WU, J. K.; DUNBAR, E. M.; ETAME, A. B.; KESARI, S.; MATHIEU, D.; PICCIONI, D. E.; BASKIN, D. S.; LACROIX, M.; MAY, S.-A.; NEW, P. Z.; PLUARD, T. J.; TOMS, S. A.; TSE, V.; PEAK, S.; VILLANO, J. L.; BATTISTE, J. D.; MULHOLLAND, P. J.; PEARLMAN, M. L.; PETRECCA, K.; SCHULDER, M.; PRINS, R. M.; BOYNTON, A. L.; BOSCH, M. L. Association of Autologous Tumor Lysate-Loaded Dendritic Cell Vaccination With Extension of Survival Among Patients With Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma: A Phase 3

Prospective Externally Controlled Cohort Trial. **JAMA oncology**, v. 9, n. 1, p. 112, 1 jan. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36394838/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

LIAU, L. M.; ASHKAN, K.; TRAN, D. D.; CAMPIAN, J. L.; TRUSHEIM, J. E.; COBBS, C. S.; HETH, J. A.; SALACZ, M.; TAYLOR, S.; D'ANDRE, S. D.; IWAMOTO, F. M.; DROPCHO, E. J.; MOSHEL, Y. A.; WALTER, K. A.; PILLAINAYAGAM, C. P.; AIKEN, R.; CHAUDHARY, R.; GOLDLUST, S. A.; BOTA, D. A.; DUIC, P.; GREWAL, J.; ELINZANO, H.; TOMS, S. A.; LILLEHEI, K. O.; MIKKELSEN, T.; WALPERT, T.; ABRAM, S. R.; BRENNER, A. J.; BREM, S.; EWEND, M. G.; KHAGI, S.; PORTNOW, J.; KIM, L. J.; LOUDON, W. G.; THOMPSON, R. C.; AVIGAN, D. E.; FINK, K. L.; GEOFFROY, F. J.; LINDHORST, S.; LUTZKY, J.; SLOAN, A. E.; SCHACKERT, G.; KREX, D.; MEISEL, H. J.; WU, J.; DAVIS, R. P.; DUMA, C.; ETAME, A. B.; MATHIEU, D.; KESARI, S.; PICCIONI, D.; WESTPHAL, M.; BASKIN, D. S.; NEW, P. Z.; LACROIX, M.; MAY, S. A.; PLUARD, T. J.; TSE, V.; GREEN, R. M.; VILLANO, J. L.; PEARLMAN, M.; PETRECCA, K.; SCHULDER, M.; TAYLOR, L. P.; MAIDA, A. E.; PRINS, R. M.; CLOUGHESY, T. F.; MULHOLLAND, P.; BOSCH, M. L. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. **Journal of Translational Medicine**, v. 16, n. 1, p. 1, 29 maio 2018. Disponível em: <[pmc/articles/PMC5975654/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)>. Acesso em: 27 mar. 2022.

LIU, J.; LI, S.; ZHANG, S.; LIU, Y.; MA, L.; ZHU, J.; XIN, Y.; WANG, Y.; YANG, C.; CHENG, Y. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 33, n. 8, p. e22964, 1 out. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcla.22964>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LIU, J. Q.; HU, A.; ZHU, J.; YU, J.; TALEBIAN, F.; BAI, X. F. CD200-CD200R Pathway in the Regulation of Tumor Immune Microenvironment and Immunotherapy. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1223, p. 155–165, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-35582-1_8>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LOOP, T.; SCHEIERMANN, P.; DOVIKUE, D.; MUSSHOF, F.; HUMAR, M.; ROESSLEIN, M.; HOETZEL, A.; SCHMIDT, R.; MADEA, B.; GEIGER, K. K.; PAHL, H. L.; PANNEN, B. H. J. Sevoflurane inhibits phorbol-myristate-acetate-induced activator protein-1 activation in human T lymphocytes in vitro: potential role of the p38-stress kinase pathway. **Anesthesiology**, v. 101, n. 3, p. 710–721, 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15329596/>>. Acesso em: 20 fev. 2023.

LOPES, M.; CARVALHO, B.; VAZ, R.; LINHARES, P. Influence of neutrophil-lymphocyte ratio in prognosis of glioblastoma multiforme. **Journal of neuro-oncology**, v. 136, n. 1, p. 173–180, 1 jan. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29076002/>>. Acesso em: 18 out. 2022.

LOUIS, D. N.; PERRY, A.; REIFENBERGER, Guido; VON DEIMLING, A.; FIGARELLA-BRANGER, D.; WEBSTER, ; CAVENEE, K.; OHGAKI, H.; OTMAR, ; WIESTLER, D.; KLEIHUES, P.; DAVID, ; ELLISON, W. The 2016 World Health Organization Classification

of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta Neuropathol**, v. 3, p. 803–820, 2016.

LOUIS, D. N.; PERRY, A.; WESSELING, P.; BRAT, D. J.; CREE, I. A.; FIGARELLA-BRANGER, D.; HAWKINS, C.; NG, H. K.; PFISTER, S. M.; REIFENBERGER, G.; SOFFIETTI, R.; VON DEIMLING, A.; ELLISON, D. W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Neuro-Oncology**, v. 23, n. 8, p. 1231–1251, 2 ago. 2021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/23/8/1231/6311214>>. Acesso em: 28 set. 2021.

LOUVEAU, A.; HARRIS, T. H.; KIPNIS, J. Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege. **Trends in Immunology**, v. 36, n. 10, p. 569–577, 1 out. 2015. Disponível em: <<http://www.cell.com/article/S1471490615001982/fulltext>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LOUVEAU, A.; HERZ, J.; ALME, M. N.; SALVADOR, A. F.; DONG, M. Q.; VIAR, K. E.; HEROD, S. G.; KNOPP, J.; SETLIFF, J. C.; LUPI, A. L.; DA MESQUITA, S.; FROST, E. L.; GAULTIER, A.; HARRIS, T. H.; CAO, R.; HU, S.; LUKENS, J. R.; SMIRNOV, I.; OVERALL, C. C.; OLIVER, G.; KIPNIS, J. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature. **Nature Neuroscience** **2018 21:10**, v. 21, n. 10, p. 1380–1391, 17 set. 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41593-018-0227-9>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LOUVEAU, A.; SMIRNOV, I.; KEYES, T. J.; ECCLES, J. D.; ROUHANI, S. J.; PESKE, J. D.; DERECKI, N. C.; CASTLE, D.; MANDELL, J. W.; LEE, K. S.; HARRIS, T. H.; KIPNIS, J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. **Nature** **2015 523:7560**, v. 523, n. 7560, p. 337–341, 1 jun. 2015. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nature14432>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LUO, C.; SONG, K.; WU, S.; HAMEED, N. U. F.; KUDULAITI, N.; XU, H.; QIN, Z. Y.; WU, J. S. The prognosis of glioblastoma: a large, multifactorial study. <https://doi.org/10.1080/02688697.2021.1907306>, v. 35, n. 5, p. 555–561, 2021. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02688697.2021.1907306>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

LUU, T. Reduced Cancer Screening Due to Lockdowns of the COVID-19 Pandemic: Reviewing Impacts and Ways to Counteract the Impacts. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 3443, 29 jul. 2022. . Acesso em: 15 nov. 2022.

MA, J. Y.; KE, L. C.; LIU, Q. The pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio predicts clinical outcomes in patients with cervical cancer: A meta-analysis. **Medicine (United States)**, v. 97, n. 43, 1 out. 2018. Disponível em: <https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/10260/The_pretreatment_platelet_to_lymphocyte_ratio.32.aspx>. Acesso em: 10 jan. 2023.

MA, Q.; SCHLEGEL, F.; BACHMANN, S. B.; SCHNEIDER, H.; DECKER, Y.; RUDIN, M.; WELLER, M.; PROULX, S. T.; DETMAR, M. Lymphatic outflow of cerebrospinal fluid is reduced in glioma. **Scientific Reports** **2019 9:1**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 15 out. 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-019-51373-9>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

MAAS, S. L. N.; ABELS, E. R.; VAN DE HAAR, L. L.; ZHANG, X.; MORSETT, L.; SIL, S.; GUEDES, J.; SEN, P.; PRABHAKAR, S.; HICKMAN, S. E.; LAI, C. P.; TING, D. T.; BREAKEFIELD, X. O.; BROEKMAN, M. L. D.; EL KHOURY, J. Glioblastoma hijacks microglial gene expression to support tumor growth. **Journal of Neuroinflammation**, v. 17, n. 1, p. 1–18, 16 abr. 2020. Disponível em: <<https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-020-01797-2>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

MANICH, G.; RECASENS, M.; VALENTE, T.; ALMOLDA, B.; GONZÁLEZ, B.; CASTELLANO, B. Role of the CD200-CD200R Axis During Homeostasis and Neuroinflammation. **Neuroscience**, v. 405, p. 118–136, 1 maio 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367946/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

MARTIN-HIJANO, L.; SAINZ, B. The Interactions Between Cancer Stem Cells and the Innate Interferon Signaling Pathway. **Frontiers in immunology**, v. 11, 31 mar. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296435/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

MASON, M.; MAURICE, C.; MCNAMARA, M. G.; TIEU, M. T.; LWIN, Z.; MILLAR, B. A.; MENARD, C.; LAPERRIERE, N.; MILOSEVIC, M.; ATENAFU, E. G.; MASON, W.; CHUNG, C. Neutrophil-lymphocyte ratio dynamics during concurrent chemo-radiotherapy for glioblastoma is an independent predictor for overall survival. **Journal of neuro-oncology**, v. 132, n. 3, p. 463–471, 1 maio 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28332000/>>. Acesso em: 10 nov. 2022.

MASSARA, M.; PERSICO, P.; BONAVIDA, O.; MOLLICA POETA, V.; LOCATI, M.; SIMONELLI, M.; BONECCHI, R. Neutrophils in Gliomas. **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 1349, 26 out. 2017. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.01349/full>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

MASTELLER, E. L.; CHUANG, E.; MULLEN, A. C.; REINER, S. L.; THOMPSON, C. B. Structural Analysis of CTLA-4 Function In Vivo. **The Journal of Immunology**, v. 164, n. 10, p. 5319–5327, 15 maio 2000. Disponível em: <<https://journals.aai.org/jimmunol/article/164/10/5319/32705/Structural-Analysis-of-CTLA-4-Function-In-Vivo1>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

MASUCCI, M. T.; MINOPOLI, M.; CARRIERO, M. V. Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy. **Frontiers in Oncology**, v. 9, p. 1146, 15 nov. 2019. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.01146/full>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

MCNAMARA, M. G.; LWIN, Z.; JIANG, H.; TEMPLETON, A. J.; ZADEH, G.; BERNSTEIN, M.; CHUNG, C.; MILLAR, B. A.; LAPERRIERE, N.; MASON, W. P. Factors impacting survival following second surgery in patients with glioblastoma in the temozolomide treatment era, incorporating neutrophil/lymphocyte ratio and time to first progression. **Journal of neuro-oncology**, v. 117, n. 1, p. 147–152, 1 mar. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24469854/>>. Acesso em: 10 nov. 2022.

MCNUTT, M. Cancer Immunotherapy. **Science**, v. 342, n. 6165, p. 1417, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1249481>>.

MEHRAJ, U.; DAR, A. H.; WANI, N. A.; MIR, M. A. Tumor microenvironment promotes breast cancer chemoresistance. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 87, n. 2, p. 147–158, 1 fev. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420940/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. 120 p.

MO, C. ju; HU, Z. jian; QIN, S. zi; CHEN, H. ping; HUANG, L.; LI, S.; CAO, Z. Diagnostic value of platelet-lymphocyte ratio and hemoglobin-platelet ratio in patients with rectal cancer. **Journal of clinical laboratory analysis**, v. 34, n. 4, 1 abr. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31960471/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

MOK, T. S. K.; WU, Y. L.; KUDABA, I.; KOWALSKI, D. M.; CHO, B. C.; TURNA, H. Z.; CASTRO, G.; SRIMUNINNIMIT, V.; LAKTIONOV, K. K.; BONDARENKO, I.; KUBOTA, K.; LUBINIECKI, G. M.; ZHANG, J.; KUSH, D.; LOPES, G.; GOMEZ AUBIN, G.; FEIN, L.; KAEN, D.; KOWALYSZYN, R.; LERZO, G.; MARTINENGO, G.; MOLINA, M.; RICHARDET, E.; PICON, P.; VARELA, M.; ZARBA, J. J.; DE AZEVEDO, S. J.; BARRIOS, C. H.; BEATO, C.; CERNY, C. A. S.; DE MARCHI, P. R. M.; FERNANDES, G.; FRANKE, F. A.; FREITAS, H.; GIROTTO, G.; LOPES, V.; SANTOS, L.; COSTA, M. A.; SHIMADA, A. K.; SMALETZ, O.; SOARES, J. P. H.; VICTORINO, A. P.; FERREIRA, C.; KOLEVA, M.; KOYNOV, K.; MICHEVA, R.; DELIVERSKI, T.; MILANOVA, Z.; DOGANOV, B.; CHENG, S.; DE ANGELIS, F.; SPERANZA, G.; JUERGENS, R. A.; KSIENSKI, D.; FENTON, D.; AREN, O.; CAGLEVIC, C.; GALINDO, H.; REY, F.; CHANG, J.; CHEN, G.; CHEN, X.; OUYANG, X.; CHENG, Y.; DING, Z.; HOU, M.; FAN, Y.; FENG, J.; HE, J.; HE, Y.; HU, Y.; LI, W.; LIU, X.; LIU, Z.; LU, S.; QIN, S.; TANG, Q.; WANG, B.; WANG, K.; ZHANG, L.; ZHANG, X.; ZHAO, J.; WANG, J.; ZHOU, C.; ZHOU, J.; ZHOU, Q.; CARDONA, A.; DUARTE, R.; GOMEZ WOLFF, L.; ZAMBRANO, A.; VALLEJO, M.; HAVEL, L.; KOLEK, V.; KOLMAN, P.; KOUBKOVA, L.; PETRUZELKA, L.; POPELKOVA, P.; ROUBEC, J.; VANASEK, J.; VLASEK, T.; JAAL, J.; KUUSK, G.; AVENDANO, O.; CASTRO, H.; LOPEZ, K.; SANDOVAL, M.; HO, C. M. J.; LO, S. H.; LACZO, I.; PIKO, B.; OSTOROS, G.; AOE, K.; FUJISAKA, Y.; HIRASHIMA, T.; HORIIKE, A.; HOSOMI, Y.; HOTTA, K.; ICHIKI, M.; IMAMURA, F.; IWAMOTO, Y.; KASAHARA, K.; KATAKAMI, N.; KATO, T.; MURAKAMI, S.; KAWAGUCHI, T.; KISHI, K.; KURATA, T.; TORII, Y.; NAKAHARA, Y.; NISHIMURA, T.; OHIRA, T.; SAKA, H.; SAWA, T.; SEKI, N.; SUGAWARA, S.; TAKAHASHI, K.; TAKIGAWA, N.; TANAKA, H.; YAMADA, K.; YOKOYAMA, T.; YOKOYAMA, T.; YOSHIOKA, H.; PURKALNE, G.; STARA, Z.; CESAS, A.; CICENAS, S.; ZEMAITIS, M.; HOW, S. H.; LIAM, C. K.; ONG, C. K.; THO, L. M.; ARRIETA RODRIGUEZ, O.; DE THE BUSTAMANTE VALLES, F.; HERNANDEZ HERNANDEZ, C.; MAS, L.; VERA, L.; SALAS, J.; TEJADA, H.; EDUSMA-DY, R.; GALVEZ, C.; LADRERA, G. E. I.; TAN CHUN BING, J.; JASSEM, J.; KALINKA-WARZOCHA, E.; KARASZEWSKA, B.; KAZARNOWICZ, A.; LESNIEWSKI KMAK, K.;

RAMLAU, R.; ARAUJO, A.; BARATA, F.; GIL, N.; HESPANHOL, V.; ALEXANDRU, A.; DEDIU, M.; CHERCIU, N.; CIURESCU, D.; GANEA, D.; MIRON, L.; SIRBU, D.; TURDEAN, M.; EMELIANOV, S.; KARASEVA, N.; KUZINA, L.; LAZAREV, S.; LIFIRENKO, I.; BOLOTINA, L.; LIPATOV, O.; OVCHINNIKOVA, E.; MATROSOVA, M.; ALYASOVA, A.; POLTORATSKY, A.; TARANOV, P.; ZARUBENKOV, O.; COHEN, G.; DREOSTI, L.; SEOLWANE, F.; HALL, J.; HART, G.; JORDAAN, C.; BUDDU, S.; BOTHA, M.; LANDERS, G.; RAPPAPORT, B.; RUFF, P.; SHEPHERD, L.; SZPAK, W.; AHN, M. J.; KIM, J. H.; BERGSTROM, P.; OHMAN, R.; GRIPH, H.; BETTICHER, D.; OCHSENBEIN, A.; ZIPPELIUS, A.; CHAN, G. C.; CHIU, C. H.; HSIA, T. C.; SU, W. C.; YANG, C. H.; ATIVITAVAS, T.; DANCHAIVIJITR, P.; SEETALAROM, K.; SOOKPRASERT, A.; SRIURANPONG, V.; ALTUNDAG, O.; CAY SENLER, F.; ERMAN, M.; GOKSEL, T.; GOKER, E.; OZYILKAN, O.; SEKER, M.; GUMUS, M.; YUMUK, F.; ADAMCHUK, G.; IVASHCHUK, O.; PONOMAROVA, O.; RUSYN, A.; SHEVNYA, S.; SHPARYK, Y.; SINIELNIKOV, I.; ANDRUSENKO, O.; TRUKHYN, D.; URSOL, G.; VYNNYCHENKO, I.; NGUYEN, T. Q.; PHAM, X. D. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. **Lancet (London, England)**, v. 393, n. 10183, p. 1819–1830, 4 maio 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955977/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

MOMENY, M.; MOGHADDASKHO, F.; GORTANY, N. K.; YOUSEFI, H.; SABOURINEJAD, Z.; ZARRINRAD, G.; MIRSHAHVALADI, S.; EYVANI, H.; BARGHI, F.; AHMADINIA, L.; GHAZI-KHANSARI, M.; DEHPOUR, A. R.; AMANPOUR, S.; TAVANGAR, S. M.; DARDAEI, L.; EMAMI, A. H.; ALIMOGHADDAM, K.; GHAVAMZADEH, A.; GHAFFARI, S. H. Blockade of vascular endothelial growth factor receptors by tivozanib has potential anti-tumour effects on human glioblastoma cells. **Scientific Reports** 2017 **7:1**, v. 7, n. 1, p. 1–12, 13 mar. 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/srep44075>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

MOTZER, R. J.; TANNIR, N. M.; MCDERMOTT, D. F.; ARÉN FRONTERA, O.; MELICHAR, B.; CHOUEIRI, T. K.; PLIMACK, E. R.; BARTHÉLÉMY, P.; PORTA, C.; GEORGE, S.; POWLES, T.; DONSKOV, F.; NEIMAN, V.; KOLLMANNBERGER, C. K.; SALMAN, P.; GURNEY, H.; HAWKINS, R.; RAVAUD, A.; GRIMM, M.-O.; BRACARDA, S.; BARRIOS, C. H.; TOMITA, Y.; CASTELLANO, D.; RINI, B. I.; CHEN, A. C.; MEKAN, S.; MCHENRY, M. B.; WIND-ROTOLO, M.; DOAN, J.; SHARMA, P.; HAMMERS, H. J.; ESCUDIER, B. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. **The New England journal of medicine**, v. 378, n. 14, p. 1277–1290, 5 abr. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562145/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

MOUW, J. K.; OU, G.; WEAVER, V. M. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 15, n. 12, p. 771–785, 11 dez. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25370693/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

MOZO, L.; SUÁREZ, A.; GUTIÉRREZ, C. Glucocorticoids up-regulate constitutive interleukin-10 production by human monocytes. **Clinical and experimental allergy : journal**

of the **British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 34, n. 3, p. 406–412, mar. 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15005734/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

NAYAK, L.; MOLINARO, A. M.; PETERS, K.; CLARKE, J. L.; JORDAN, J. T.; DE GROOT, J.; NGHIEMPHU, L.; KALEY, T.; COLMAN, H.; MCCLUSKEY, C.; GAFFEY, S.; SMITH, T. R.; COTE, D. J.; SEVERGNINI, M.; YEARLEY, J. H.; ZHAO, Q.; BLUMENSCHNEIN, W. M.; DUDA, D. G.; MUZIKANSKY, A.; JAIN, R. K.; WEN, P. Y.; REARDON, D. A. Randomized Phase II and Biomarker Study of Pembrolizumab plus Bevacizumab versus Pembrolizumab Alone for Patients with Recurrent Glioblastoma. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 27, n. 4, p. 1048–1057, 15 fev. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199490/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

NETH, B.; CARABENCIOV, I.; RUFF, M.; JOHNSON, D. Temporal Trends in Glioblastoma Survival: Progress then Plateau. **The neurologist**, v. 27, n. 3, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34855660/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

NETWORK, C. G. A. R.; MCLENDON, R.; FRIEDMAN, A.; BIGNER, D.; VAN MEIR, E. G.; BRAT, D. J.; M. MASTROGIANAKIS, G.; OLSON, J. J.; MIKKELSEN, T.; LEHMAN, N.; ALDAPE, K.; ALFRED YUNG, W. K.; BOGLER, O.; VANDENBERG, S.; BERGER, M.; PRADOS, M.; MUZNY, D.; MORGAN, M.; SCHERER, S.; SABO, A.; NAZARETH, L.; LEWIS, L.; HALL, O.; ZHU, Y.; REN, Y.; ALVI, O.; YAO, J.; HAWES, A.; JHANGIANI, S.; FOWLER, G.; SAN LUCAS, A.; KOVAR, C.; CREE, A.; DINH, H.; SANTIBANEZ, J.; JOSHI, V.; GONZALEZ-GARAY, M. L.; MILLER, C. A.; MILOSAVLJEVIC, A.; DONEHOWER, L.; WHEELER, D. A.; GIBBS, R. A.; CIBULSKIS, K.; SOUGNEZ, C.; FENNELL, T.; MAHAN, S.; WILKINSON, J.; ZIAUGRA, L.; ONOFRIO, R.; BLOOM, T.; NICOL, R.; ARDLIE, K.; BALDWIN, J.; GABRIEL, S.; LANDER, E. S.; DING, L.; FULTON, R. S.; MCLELLAN, M. D.; WALLIS, J.; LARSON, D. E.; SHI, X.; ABBOTT, R.; FULTON, L.; CHEN, K.; KOBOLDT, D. C.; WENDL, M. C.; MEYER, R.; TANG, Y.; LIN, L.; OSBORNE, J. R.; DUNFORD-SHORE, B. H.; MINER, T. L.; DELEHAUNTY, K.; MARKOVIC, C.; SWIFT, G.; COURTNEY, W.; POHL, C.; ABBOTT, S.; HAWKINS, A.; LEONG, S.; HAIPEK, C.; SCHMIDT, H.; WIECHERT, M.; VICKERY, T.; SCOTT, S.; DOOLING, D. J.; CHINWALLA, A.; WEINSTOCK, G. M.; MARDIS, E. R.; WILSON, R. K.; GETZ, G.; WINCKLER, W.; VERHAAK, R. G. W.; LAWRENCE, M. S.; O'KELLY, M.; ROBINSON, J.; ALEXE, G.; BEROUKHIM, R.; CARTER, S.; CHIANG, D.; GOULD, J.; GUPTA, S.; KORN, J.; MERMEL, C.; MESIROV, J.; MONTI, S.; NGUYEN, H.; PARKIN, M.; REICH, M.; STRANSKY, N.; WEIR, B. A.; GARRAWAY, L.; GOLUB, T.; MEYERSON, M.; CHIN, L.; PROTOPOPOV, A.; ZHANG, J.; PERNA, I.; ARONSON, S.; SATHIAMOORTHY, N.; REN, G.; YAO, J.; WIEDEMEYER, W. R.; KIM, H.; WON KONG, S.; XIAO, Y.; KOHANE, I. S.; SEIDMAN, J.; PARK, P. J.; KUCHERLAPATI, R.; LAIRD, P. W.; COPE, L.; HERMAN, J. G.; WEISENBERGER, D. J.; PAN, F.; VAN DEN BERG, D.; VAN NESTE, L.; MI YI, J.; SCHUEBEL, K. E.; BAYLIN, S. B.; ABSHER, D. M.; LI, J. Z.; SOUTHWICK, A.; BRADY, S.; AGGARWAL, A.; CHUNG, T.; SHERLOCK, G.; BROOKS, J. D.; MYERS, R. M.; SPELLMAN, P. T.; PURDOM, E.; JAKKULA, L. R.; LAPUK, A. v; MARR, H.; DORTON, S.; GI CHOI, Y.; HAN, J.; RAY, A.; WANG, V.; DURINCK, S.;

ROBINSON, M.; WANG, N. J.; VRANIZAN, K.; PENG, V.; VAN NAME, E.; FONTENAY, G. v; NGAI, J.; CONBOY, J. G.; PARVIN, B.; FEILER, H. S.; SPEED, T. P.; GRAY, J. W.; BRENNAN, C.; SOCCI, N. D.; OLSHEN, A.; TAYLOR, B. S.; LASH, A.; SCHULTZ, N.; REVA, B.; ANTIPIN, Y.; STUKALOV, A.; GROSS, B.; CERAMI, E.; QING WANG, W.; QIN, L.-X.; SESHAN, V. E.; VILLAFANIA, L.; CAVATORE, M.; BORSU, L.; VIALE, A.; GERALD, W.; SANDER, C.; LADANYI, M.; PEROU, C. M.; NEIL HAYES, D.; TOPAL, M. D.; HOADLEY, K. A.; QI, Y.; BALU, S.; SHI, Y.; WU, J.; PENNY, R.; BITTNER, M.; SHELTON, T.; LENKIEWICZ, E.; MORRIS, S.; BEASLEY, D.; SANDERS, S.; KAHN, A.; SFEIR, R.; CHEN, J.; NASSAU, D.; FENG, L.; HICKEY, E.; ZHANG, J.; WEINSTEIN, J. N.; BARKER, A.; GERHARD, D. S.; VOCKLEY, J.; COMPTON, C.; VAUGHT, J.; FIELDING, P.; FERGUSON, M. L.; SCHAEFER, C.; MADHAVAN, S.; BUETOW, K. H.; COLLINS, F.; GOOD, P.; GUYER, M.; OZENBERGER, B.; PETERSON, J.; THOMSON, E. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. **Nature**, 2008.

NGWA, C.; LIU, F. CD200-CD200R signaling and diseases: a potential therapeutic target? **International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology**, v. 11, n. 6, p. 297, 2019. Disponível em: </pmc/articles/PMC6971504/>. Acesso em: 10 jan. 2023.

OHAEBGULAM, K. C.; ASSAL, A.; LAZAR-MOLNAR, E.; YAO, Y.; ZANG, X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. **Trends in molecular medicine**, v. 21, n. 1, p. 24–33, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25440090/>. Acesso em: 10 jan. 2023.

OHGAKI, H.; KLEIHUES, P. **The definition of primary and secondary glioblastoma** *Clinical Cancer Research* 2013.

OHKA, F.; NATSUME, A.; WAKABAYASHI, T. **Current trends in targeted therapies for glioblastoma multiforme** *Neurology Research International* 2012.

OMURO, A.; VLAHOVIC, G.; LIM, M.; SAHEBJAM, S.; BAEHRING, J.; CLOUGHESY, T.; VOLOSCHIN, A.; RAMKISSOON, S. H.; LIGON, K. L.; LATEK, R.; ZWIRTES, R.; STRAUSS, L.; PALIWAL, P.; HARBISON, C. T.; REARDON, D. A.; SAMPSON, J. H. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase I cohorts of CheckMate 143. **Neuro-oncology**, v. 20, n. 5, p. 674–686, 9 abr. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29106665/>. Acesso em: 19 fev. 2023.

OSSWALD, M.; JUNG, E.; SAHM, F.; SOLECKI, G.; VENKATARAMANI, V.; BLAES, J.; WEIL, S.; HORSTMANN, H.; WIESTLER, B.; SYED, M.; HUANG, L.; RATLIFF, M.; KARIMIAN JAZI, K.; KURZ, F. T.; SCHMENGER, T.; LEMKE, D.; GÖMMEL, M.; PAULI, M.; LIAO, Y.; HÄRING, P.; PUSCH, S.; HERL, V.; STEINHÄUSER, C.; KRUNIC, D.; JARAHIAN, M.; MILETIC, H.; BERGHOFF, A. S.; GRIESBECK, O.; KALAMAKIS, G.; GARASCHUK, O.; PREUSSER, M.; WEISS, S.; LIU, H.; HEILAND, S.; PLATTEN, M.; HUBER, P. E.; KUNER, T.; VON DEIMLING, A.; WICK, W.; WINKLER, F. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. **Nature** 2015 **528:7580**, v. 528, n. 7580, p. 93–98, 4 nov. 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature16071>. Acesso em: 10 jan. 2023.

OSTROM, Q. T.; GITTLEMAN, H.; LIAO, P.; ROUSE, C.; CHEN, Y.; DOWLING, J.; WOLINSKY, Y.; KRUCHKO, C.; BARNHOLTZ-SLOAN, J. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. **Neuro-Oncology**, v. 16, n. suppl_4, p. iv1–iv63, 1 out. 2014. Disponível em: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/16/suppl_4/iv1/1047153>. Acesso em: 15 jan. 2023.

OSTROM, Q. T.; PRICE, M.; NEFF, C.; CIOFFI, G.; WAITE, K. A.; KRUCHKO, C.; BARNHOLTZ-SLOAN, J. S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. **Neuro-oncology**, v. 24, n. Suppl 5, p. v1–v95, 5 out. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36196752/>>. Acesso em: 16 jan. 2023.

OSTROM, Q. T.; RUBIN, J. B.; LATHIA, J. D.; BERENS, M. E.; BARNHOLTZ-SLOAN, J. S. Females have the survival advantage in glioblastoma. **Neuro-oncology**, v. 20, n. 4, p. 576–577, 27 mar. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474647/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

OYA, Y.; HAYAKAWA, Y.; KOIKE, K. Tumor microenvironment in gastric cancers. **Cancer Science**, v. 111, n. 8, p. 2696–2707, 1 ago. 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cas.14521>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

PATEL, A. P.; TIROSH, I.; TROMBETTA, J. J.; SHALEK, A. K.; GILLESPIE, S. M.; WAKIMOTO, H.; CAHILL, D. P.; NAHED, B. v.; CURRY, W. T.; MARTUZA, R. L.; LOUIS, D. N.; ROZENBLATT-ROSEN, O.; SUVÀ, M. L.; REGEV, A.; BERNSTEIN, B. E. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. **Science (New York, N.Y.)**, v. 344, n. 6190, p. 1396, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25390441/>>. Acesso em: 17 mar. 2022.

PAUL, S.; LAL, G. The molecular mechanism of natural killer cells function and its importance in cancer immunotherapy. **Frontiers in Immunology**, v. 8, n. SEP, p. 1124, 13 set. 2017. . Acesso em: 10 jan. 2023.

PEDERSEN, A. E.; GAD, M.; WALTER, M. R.; CLAESSON, M. H. Induction of regulatory dendritic cells by dexamethasone and 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3. **Immunology Letters**, v. 91, n. 1, p. 63–69, 30 jan. 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14757371/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

PIETROBONO, D.; GIACOMELLI, C.; MARCHETTI, L.; MARTINI, C.; TRINCAVELLI, M. L. High Adenosine Extracellular Levels Induce Glioblastoma Aggressive Traits Modulating the Mesenchymal Stromal Cell Secretome. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 20, p. 1–22, 2 out. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081024/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

PINHO, M. P.; LEPSKI, G. A.; REHDER, R.; CHAUCA-TORRES, N. E.; EVANGELISTA, G. C. M.; TEIXEIRA, S. F.; FLATOW, E. A.; DE OLIVEIRA, J. v.; FOGOLIN, C. S.; PERES, N.; ARÉVALO, A.; ALVES, V.; BARBUTO, J. A. M.; BERGAMI-SANTOS, P. C. Near-Complete Remission of Glioblastoma in a Patient Treated with an Allogenic Dendritic Cell-

Based Vaccine: The Role of Tumor-Specific CD4+T-Cell Cytokine Secretion Pattern in Predicting Response and Recurrence. **International Journal of Molecular Sciences** **2022**, Vol. **23**, Page **5396**, v. 23, n. 10, p. 5396, 12 maio 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/23/10/5396/htm>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

PINHO, M. P.; SUNDARASETTY, B. S.; BERGAMI-SANTOS, P. C.; STEPONAVICIUS-CRUZ, K.; FERREIRA, A. K.; STRIPECKE, R.; BARBUTO, J. A. M. Dendritic-tumor cell hybrids induce tumor-specific immune responses more effectively than the simple mixture of dendritic and tumor cells. **Cytotherapy**, v. 18, n. 4, p. 570–580, 1 abr. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26971685/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

PRINS, R. M.; SOTO, H.; KONKANKIT, V.; ODESA, S. K.; ESKIN, A.; YONG, W. H.; NELSON, S. F.; LIAU, L. M. Gene expression profile correlates with T-cell infiltration and relative survival in glioblastoma patients vaccinated with dendritic cell immunotherapy. **Clinical Cancer Research**, 2011.

PRODROMIDOU, A.; ANDREAKOS, P.; KAZAKOS, C.; VLACHOS, D. E.; PERREA, D.; PERGIALIOTIS, V. The diagnostic efficacy of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. **Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]**, v. 66, n. 6, p. 467–475, 1 jun. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28260123/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

QUAIL, D. F.; AMULIC, B.; AZIZ, M.; BARNES, B. J.; ERUSLANOV, E.; FRIDLENDER, Z. G.; GOODRIDGE, H. S.; GRANOT, Z.; HIDALGO, A.; HUTTENLOCHER, A.; KAPLAN, M. J.; MALANCHI, I.; MERGHOUB, T.; MEYLAN, E.; MITTAL, V.; PITTET, M. J.; RUBIO-PONCE, A.; UDALOVA, I. A.; VAN DEN BERG, T. K.; WAGNER, D. D.; WANG, P.; ZYCHLINSKY, A.; DE VISSER, K. E.; EGEHLAD, M.; KUBES, P. Neutrophil phenotypes and functions in cancer: A consensus statement. **The Journal of experimental medicine**, v. 219, n. 6, 6 jun. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35522219/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

QUAIL, D. F.; BOWMAN, R. L.; AKKARI, L.; QUICK, M. L.; SCHUHMACHER, A. J.; HUSE, J. T.; HOLLAND, E. C.; SUTTON, J. C.; JOYCE, J. A. The tumor microenvironment underlies acquired resistance to CSF-1R inhibition in gliomas. **Science**, v. 352, n. 6288, 20 maio 2016. Disponível em: <<https://www.science.org/doi/10.1126/science.aad3018>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

QUAIL, D. F.; JOYCE, J. A. The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors. **Cancer Cell**, v. 31, n. 3, p. 326–341, 13 mar. 2017. Disponível em: <<http://www.cell.com/article/S1535610817300521/fulltext>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

RAJEWSKY, K.; ROELANTS, G. E.; ASKONAS, B. A. Carrier specificity and the allogeneic effect in mice. **European Journal of Immunology**, v. 2, n. 6, p. 592–598, 1 dez. 1972. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eji.1830020622>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

RAMOS, R. N.; CHIN, L. S.; DOS SANTOS, A. P. S. A.; BERGAMI-SANTOS, P. C.; LAGINHA, F.; BARBUTO, J. A. M. Monocyte-derived dendritic cells from breast cancer

patients are biased to induce CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 92, n. 3, p. 673–682, 1 set. 2012. . Acesso em: 10 jan. 2023.

RANDOLPH, G. J.; ANGELI, V.; SWARTZ, M. A. Dendritic-cell trafficking to lymph nodes through lymphatic vessels. **Nature Reviews Immunology** 2005 **5:8**, v. 5, n. 8, p. 617–628, ago. 2005. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nri1670>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

RANSOHOFF, R. M.; ENGELHARDT, B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. **Nature Reviews Immunology** 2012 **12:9**, v. 12, n. 9, p. 623–635, 20 ago. 2012. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nri3265>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

REA, D.; VAN KOOTEN, C.; VAN MEIJGAARDEN, K. E.; OTTENHOFF, T. H.; MELIEF, C. J.; OFFRINGA, R. Glucocorticoids transform CD40-triggering of dendritic cells into an alternative activation pathway resulting in antigen-presenting cells that secrete IL-10. **Blood**, v. 95, n. 10, p. 3162–7, 15 maio 2000.

REARDON, D. A.; BRANDES, A. A.; OMURO, A.; MULHOLLAND, P.; LIM, M.; WICK, A.; BAEHRING, J.; AHLUWALIA, M. S.; ROTH, P.; BÄHR, O.; PHUPHANICH, S.; SEPULVEDA, J. M.; DE SOUZA, P.; SAHEBJAM, S.; CARLETON, M.; TATSUOKA, K.; TAITT, C.; ZWIRTES, R.; SAMPSON, J.; WELLER, M. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. **JAMA oncology**, v. 6, n. 7, p. 1003–1010, 1 jul. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437507/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

REARDON, D. A.; OMURO, A.; BRANDES, A. A.; RIEGER, J.; WICK, A.; SEPULVEDA, J.; PHUPHANICH, S.; DE SOUZA, P.; AHLUWALIA, M. S.; LIM, M.; VLAHOVIC, G.; SAMPSON, J. OS10.3 Randomized Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: CheckMate 143. **Neuro-Oncology**, v. 19, n. suppl_3, p. iii21–iii21, 1 maio 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/19/suppl_3/iii21/3743874>. Acesso em: 10 jan. 2023.

REARDON, D.; KALEY, T.; DIETRICH, J.; CLARKE, J.; DUNN, G.; LIM, M.; CLOUGHESY, T.; GAN, H.; PARK, A.; SCHWARZENBERGER, P.; RICCIARDI, T.; MACRI, M.; RYAN, A.; VENHAUS, R. ATIM-38. PHASE 2 STUDY TO EVALUATE THE CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF MEDI4736 (DURVALUMAB, DURVA) + BEVACIZUMAB (BEV) IN BEV-NAÏVE PATIENTS WITH RECURRENT GLIOBLASTOMA (GBM). **Neuro-Oncology**, v. 20, n. suppl_6, p. vi10–vi10, 5 nov. 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/20/suppl_6/vi10/5153790>. Acesso em: 19 fev. 2023.

REIS E SOUSA, C. Dendritic cells in a mature age. **Nature Reviews Immunology** 2006 **6:6**, v. 6, n. 6, p. 476–483, 8 maio 2006. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nri1845>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

RIBEIRO, C. M.; DE MIRANDA CORREA, F.; MIGOWSKI, A. Efeitos de curto prazo da pandemia de COVID-19 na realização de procedimentos de rastreamento, investigação

diagnóstica e tratamento do câncer no Brasil: estudo descritivo, 2019-2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, n. 1, p. 2019–2020, 7 mar. 2022. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/ress/a/txZ8ZMpQ3FgcLdpLrh8LbbD/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

RICHARD, S. A. Explicating the Pivotal Pathogenic, Diagnostic, and Therapeutic Biomarker Potentials of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Glioblastoma. **Disease Markers**, v. 2020, p. 1–13, 4 nov. 2020.

ROCK, K.; MCARDLE, O.; FORDE, P.; DUNNE, M.; FITZPATRICK, D.; O'NEILL, B.; FAUL, C. A clinical review of treatment outcomes in glioblastoma multiforme—the validation in a non-trial population of the results of a randomised Phase III clinical trial: has a more radical approach improved survival? **The British Journal of Radiology**, v. 85, n. 1017, p. e729, set. 2012. Disponível em: <[pmc/articles/PMC3487092/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23487092/)>. Acesso em: 8 mar. 2022.

ROJAS, A.; ARAYA, P.; GONZALEZ, I.; MORALES, E. Gastric Tumor Microenvironment. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 1226, p. 23–35, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32030673/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

SAKAGUCHI, S.; MIYARA, M.; COSTANTINO, C. M.; HAFLER, D. A. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. **Nature Reviews Immunology** 2010 10:7, v. 10, n. 7, p. 490–500, 18 jun. 2010. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nri2785>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

SALMANINEJAD, A.; KHORAMSHAHI, V.; AZANI, A.; SOLTANINEJAD, E.; ASLANI, S.; ZAMANI, M. R.; ZAL, M.; NESAEI, A.; HOSSEINI, S. M. PD-1 and cancer: molecular mechanisms and polymorphisms. **Immunogenetics**, v. 70, n. 2, p. 73–86, 1 fev. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642997/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

SAYOUR, E. J.; MCLENDON, P.; MCLENDON, R.; DE LEON, G.; REYNOLDS, R.; KRESAK, J.; SAMPSON, J. H.; MITCHELL, D. A. Increased proportion of FoxP3+ regulatory T cells in tumor infiltrating lymphocytes is associated with tumor recurrence and reduced survival in patients with glioblastoma. **Cancer Immunology, Immunotherapy** 2014 64:4, v. 64, n. 4, p. 419–427, 3 jan. 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-014-1651-7>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

SCHALPER, K. A.; RODRIGUEZ-RUIZ, M. E.; DIEZ-VALLE, R.; LÓPEZ-JANEIRO, A.; PORCIUNCULA, A.; IDOATE, M. A.; INOGÉS, S.; DE ANDREA, C.; LÓPEZ-DIAZ DE CERIO, A.; TEJADA, S.; BERRAONDO, P.; VILLARROEL-ESPINDOLA, F.; CHOI, J.; GÚRPIDE, A.; GIRALDEZ, M.; GOICOECHEA, I.; GALLEGO PEREZ-LARRAYA, J.; SANMAMED, M. F.; PEREZ-GRACIA, J. L.; MELERO, I. Neoadjuvant nivolumab modifies the tumor immune microenvironment in resectable glioblastoma. **Nature Medicine** 2019 25:3, v. 25, n. 3, p. 470–476, 11 fev. 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41591-018-0339-5>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

SEDGWICK, A. J.; GHAZANFARI, N.; CONSTANTINESCU, P.; MANTAMADIOTIS, T.; BARROW, A. D. The Role of NK Cells and Innate Lymphoid Cells in Brain Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 1549, 31 jul. 2020. . Acesso em: 10 jan. 2023.

SHARPE, A. H.; WHERRY, E. J.; AHMED, R.; FREEMAN, G. J. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. **Nature immunology**, v. 8, n. 3, p. 239–245, mar. 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17304234/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

SHAUL, M. E.; FRIDLENDER, Z. G. Cancer-related circulating and tumor-associated neutrophils - subtypes, sources and function. **The FEBS journal**, v. 285, n. 23, p. 4316–4342, 1 dez. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29851227/>>. Acesso em: 20 fev. 2023.

SHAUL, M. E.; FRIDLENDER, Z. G. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. **Nature reviews. Clinical oncology**, v. 16, n. 10, p. 601–620, 1 out. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31160735/>>. Acesso em: 20 fev. 2023.

SIERKO, E.; WOJTUKIEWICZ, M. Z. Platelets and angiogenesis in malignancy. **Seminars in thrombosis and hemostasis**, v. 30, n. 1, p. 95–108, fev. 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15034801/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

SIN, W. C.; AFTAB, Q.; BECHBERGER, J. F.; LEUNG, J. H.; CHEN, H.; NAUS, C. C. Astrocytes promote glioma invasion via the gap junction protein connexin43. **Oncogene 2016 35:12**, v. 35, n. 12, p. 1504–1516, 13 jul. 2015. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/onc2015210>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

SINGH, S. K.; HAWKINS, C.; CLARKE, I. D.; SQUIRE, J. A.; BAYANI, J.; HIDE, T.; HENKELMAN, R. M.; CUSIMANO, M. D.; DIRKS, P. B. Identification of human brain tumour initiating cells. **Nature**, v. 432, n. 7015, p. 396–401, 18 nov. 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15549107/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

SONG, E.; MAO, T.; DONG, H.; BOISSERAND, L. S. B.; ANTILA, S.; BOSENBERG, M.; ALITALO, K.; THOMAS, J. L.; IWASAKI, A. VEGF-C-driven lymphatic drainage enables immunosurveillance of brain tumours. **Nature 2020 577:7792**, v. 577, n. 7792, p. 689–694, 15 jan. 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41586-019-1912-x>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

SOYSAL, S. D.; TZANKOV, A.; MUENST, S. E. Role of the Tumor Microenvironment in Breast Cancer. **Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology**, v. 82, n. 3–4, p. 142–152, 23 set. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26330355/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

SRIVASTAVA, S.; JACKSON, C.; KIM, T.; CHOI, J.; LIM, M. A Characterization of Dendritic Cells and Their Role in Immunotherapy in Glioblastoma: From Preclinical Studies to Clinical Trials. **Cancers 2019, Vol. 11, Page 537**, v. 11, n. 4, p. 537, 15 abr. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6694/11/4/537/htm>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

STEINHUBL, S. R. Platelets as mediators of inflammation. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 21, n. 1, p. 115–121, fev. 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17258122/>>. Acesso em: 15 jan. 2023.

STEINMAN, R. M. The Dendritic Cell System and its Role in Immunogenicity. **Annual Review of Immunology**, v. 9, n. 1, p. 271–296, 1 abr. 1991. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev.iy.09.040191.001415>>.

STEINMAN, R. M. Decisions About Dendritic Cells: Past, Present, and Future. **Annual Review of Immunology**, 2012.

STEINMAN, R. M.; COHN, Z. A. IDENTIFICATION OF A NOVEL CELL TYPE IN PERIPHERAL LYMPHOID ORGANS OF MICE : I. MORPHOLOGY, QUANTITATION, TISSUE DISTRIBUTION. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 137, n. 5, p. 1142, 1 maio 1973. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC2139237/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11111111/)>. Acesso em: 9 mar. 2022.

STEINMAN, R. M.; HAWIGER, D.; LIU, K.; BONIFAZ, L.; BONNYAY, D.; MAHNKE, K.; IYODA, T.; RAVETCH, J.; DHODAPKAR, M.; INABA, K.; NUSSENZWEIG, M. Dendritic Cell Function in Vivo during the Steady State: A Role in Peripheral Tolerance. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 987, n. 1, p. 15–25, 1 abr. 2003. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1749-6632.2003.tb06029.x>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

STEINMAN, R. M.; WITMER, M. D. Lymphoid dendritic cells are potent stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 1978.

STUPP, R.; MASON, W. P.; VAN DEN BENT, M. J.; WELLER, M.; FISHER, B.; TAPHOORN, M. J. B.; BELANGER, K.; BRANDES, A. A.; MAROSI, C.; BOGDAHN, U.; CURSCHMANN, J.; JANZER, R. C.; LUDWIN, S. K.; GORLIA, T.; ALLGEIER, A.; LACOMBE, D.; CAIRNCROSS, J. G.; EISENHAEUER, E.; MIRIMANOFF, R. O. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. **New England Journal of Medicine**, 2005.

TAN, A. C.; ASHLEY, D. M.; LÓPEZ, G. Y.; MALINZAK, M.; FRIEDMAN, H. S.; KHASRAW, M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 70, n. 4, p. 299–312, jul. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32478924/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

TEMPLETON, A. J.; MCNAMARA, M. G.; ŠERUGA, B.; VERA-BADILLO, F. E.; ANEJA, P.; OCAÑA, A.; LEIBOWITZ-AMIT, R.; SONPAVDE, G.; KNOX, J. J.; TRAN, B.; TANNOCK, I. F.; AMIR, E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 6, 11 jun. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24875653/>>. Acesso em: 18 out. 2022.

THAKKAR, J. P.; DOLECEK, T. A.; HORBINSKI, C.; OSTROM, Q. T.; LIGHTNER, D. D.; BARNHOLTZ-SLOAN, J. S.; VILLANO, J. L. **Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma** *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2014.

TIVOL, E. A.; BORRIELLO, F.; NICOLA SCHWEITZER, A.; LYNCH, W. P.; BLUESTONE, J. A.; SHARPE, A. H. Loss of CTLA-4 Leads to Massive Lymphoproliferation and Fatal Multiorgan Tissue Destruction, Revealing a Critical Negative Regulatory Role of CTLA-4. **Immunity**, v. 3, p. 541–547, 1995. . Acesso em: 10 jan. 2023.

TROMBETTA, E. S.; MELLMAN, I. Cell biology of antigen processing in vitro and in vivo. **Annual review of immunology**, v. 23, p. 975–1028, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15771591/>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

TSENG, H. C.; INAGAKI, A.; BUI, V. T.; CACALANO, N.; KASAHARA, N.; MAN, Y. G.; JEWETT, A. Differential Targeting of Stem Cells and Differentiated Glioblastomas by NK Cells. **Journal of Cancer**, v. 6, n. 9, p. 866, 2015. Disponível em: <[/pmc/articles/PMC4532984/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111235/)>. Acesso em: 7 fev. 2023.

TUMINO, N.; BESI, F.; MARTINI, S.; DI PACE, A. L.; MUNARI, E.; QUATRINI, L.; PELOSI, A.; FIORE, P. F.; FISCON, G.; PACI, P.; SCORDAMAGLIA, F.; COVESNON, M. G.; BOGINA, G.; MINGARI, M. C.; MORETTA, L.; VACCA, P. Polymorphonuclear Myeloid-Derived Suppressor Cells Are Abundant in Peripheral Blood of Cancer Patients and Suppress Natural Killer Cell Anti-Tumor Activity. **Frontiers in immunology**, v. 12, 18 jan. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35116033/>>. Acesso em: 20 fev. 2023.

TURTLE, C. J.; HANAFAI, L. A.; BERGER, C.; GOOLEY, T. A.; CHERIAN, S.; HUDECEK, M.; SOMMERMEYER, D.; MELVILLE, K.; PENDER, B.; BUDIARTO, T. M.; ROBINSON, E.; STEEVENS, N. N.; CHANEY, C.; SOMA, L.; CHEN, X.; YEUNG, C.; WOOD, B.; LI, D.; CAO, J.; HEIMFELD, S.; JENSEN, M. C.; RIDDELL, S. R.; MALONEY, D. G. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. **The Journal of clinical investigation**, v. 126, n. 6, p. 2123–2138, 1 jun. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111235/>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

UEDA, T.; AOYAMA-ISHIKAWA, M.; NAKAO, A.; YAMADA, T.; USAMI, M.; KOTANI, J. A simple scoring system based on neutrophil count in sepsis patients. **Medical Hypotheses**, v. 82, n. 3, p. 382–386, mar. 2014. . Acesso em: 10 jan. 2023.

VALERO, C.; LEE, M.; HOEN, D.; WEISS, K.; KELLY, D. W.; ADUSUMILLI, P. S.; PAIK, P. K.; PLITAS, G.; LADANYI, M.; POSTOW, M. A.; ARIYAN, C. E.; SHOUSHARI, A. N.; BALACHANDRAN, V. P.; HAKIMI, A. A.; CRAGO, A. M.; LONG ROCHE, K. C.; SMITH, J. J.; GANLY, I.; WONG, R. J.; PATEL, S. G.; SHAH, J. P.; LEE, N. Y.; RIAZ, N.; WANG, J.; ZEHIR, A.; BERGER, M. F.; CHAN, T. A.; SESHAN, V. E.; MORRIS, L. G. T. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and mutational burden as biomarkers of tumor response to immune checkpoint inhibitors. **Nature Communications** 2021 12:1, v. 12, n. 1, p. 1–9, 1 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-021-20935-9>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

VAN COILLIE, S.; WIERNICKI, B.; XU, J. Molecular and Cellular Functions of CTLA-4. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1248, p. 7–32, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-15-3266-5_2>. Acesso em: 10 jan. 2023.

VAN ELSAS, A.; HURWITZ, A. A.; ALLISON, J. P. Combination Immunotherapy of B16 Melanoma Using Anti-Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4 (Ctla-4) and Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor (Gm-Csf)-Producing Vaccines Induces Rejection of Subcutaneous and Metastatic Tumors Accompanied by Autoimmune Depigmentation. **Journal of Experimental Medicine**, v. 190, n. 3, p. 355–366, 2 ago. 1999. Disponível em: <<http://www.jem.org>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

VERHAAK, R. G. W.; HOADLEY, K. A.; PURDOM, E.; WANG, V.; QI, Y.; WILKERSON, M. D.; MILLER, C. R.; DING, L.; GOLUB, T.; MESIROV, J. P.; ALEXE, G.; LAWRENCE, M.; O’KELLY, M.; TAMAYO, P.; WEIR, B. A.; GABRIEL, S.; WINCKLER, W.; GUPTA, S.; JAKKULA, L.; FEILER, H. S.; HODGSON, J. G.; JAMES, C. D.; SARKARIA, J. N.; BRENNAN, C.; KAHN, A.; SPELLMAN, P. T.; WILSON, R. K.; SPEED, T. P.; GRAY, J. W.; MEYERSON, M.; GETZ, G.; PEROU, C. M.; HAYES, D. N. Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. **Cancer Cell**, 2010.

VIEIRA, P. L.; KALIŃSKI, P.; WIERENGA, E. A.; KAPSENBERG, M. L.; DE JONG, E. C. Glucocorticoids inhibit bioactive IL-12p70 production by in vitro-generated human dendritic cells without affecting their T cell stimulatory potential. **J Immunol**, v. 161, n. 10, p. 5245–5251, 15 nov. 1998.

VIGNALI, D. A. A.; COLLISON, L. W.; WORKMAN, C. J. How regulatory T cells work. **Nature Reviews Immunology** 2008 8:7, v. 8, n. 7, p. 523–532, jul. 2008. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nri2343>>. Acesso em: 19 fev. 2023.

VILGELM, A. E.; RICHMOND, A. Chemokins modulate immune surveillance in tumorigenesis, metastasis, and response to immunotherapy. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. FEB, p. 333, 27 fev. 2019. . Acesso em: 10 jan. 2023.

VLEESCHOUWER, S. de; BERGERS, G. Glioblastoma: To Target the Tumor Cell or the Microenvironment? **Glioblastoma**, p. 315–340, 22 set. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29251862/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

WANG, C.; SINHA, S.; JIANG, X.; MURPHY, L.; FITCH, S.; WILSON, C.; GRANT, G.; YANG, F. Matrix Stiffness Modulates Patient-Derived Glioblastoma Cell Fates in Three-Dimensional Hydrogels. **Tissue engineering. Part A**, v. 27, n. 5–6, p. 390–401, 1 mar. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32731804/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

WANG, P.-F.; SONG, H.-W.; CAI, H.-Q.; KONG, L.-W.; YAO, K.; JIANG, T.; LI, S.-W.; YAN, C.-X. Preoperative inflammation markers and IDH mutation status predict glioblastoma patient survival. **Oncotarget**, v. 8, n. 30, p. 50117–50123, 25 jul. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223536/>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

WANG, Y.; LIU, T.; YANG, N.; XU, S.; LI, X.; WANG, D. Hypoxia and macrophages promote glioblastoma invasion by the CCL4-CCR5 axis. **Oncology Reports**, v. 36, n. 6, p. 3522–3528, 1 dez. 2016. Disponível em: <<http://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2016.5171/abstract>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

WARD, W. H.; GOEL, N.; RUTH, K. J.; ESPOSITO, A. C.; LAMBRETON, F.; SIGURDSON, E. R.; MEYER, J. E.; FARMA, J. M. Predictive Value of Leukocyte- and Platelet-Derived Ratios in Rectal Adenocarcinoma. **The Journal of surgical research**, v. 232, p. 275–282, 1 dez. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30463730/>>. Acesso em: 20 fev. 2023.

WELLER, M.; WICK, W.; ALDAPE, K.; BRADA, M.; BERGER, M.; PFISTER, S. M.; NISHIKAWA, R.; ROSENTHAL, M.; WEN, P. Y.; STUPP, R.; REIFENBERGER, G. Glioma. **Nature Reviews Disease Primers** 2015 **1:1**, v. 1, n. 1, p. 1–18, 16 jul. 2015. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrdp201517>>. Acesso em: 15 jan. 2023.

WICK, W.; GORLIA, T.; BENDSZUS, M.; TAPHOORN, M.; SAHM, F.; HARTING, I.; BRANDES, A. A.; TAAL, W.; DOMONT, J.; IDBAIH, A.; CAMPONE, M.; CLEMENT, P. M.; STUPP, R.; FABBRO, M.; LE RHUN, E.; DUBOIS, F.; WELLER, M.; VON DEIMLING, A.; GOLFINOPOULOS, V.; BROMBERG, J. C.; PLATTEN, M.; KLEIN, M.; VAN DEN BENT, M. J. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. **The New England journal of medicine**, v. 377, n. 20, p. 1954–1963, 16 nov. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141164/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

WOLBURG, H.; NOELL, S.; FALLIER-BECKER, P.; MACK, A. F.; WOLBURG-BUCHHOLZ, K. The disturbed blood–brain barrier in human glioblastoma. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 33, n. 5–6, p. 579–589, 1 out. 2012. . Acesso em: 9 jan. 2023.

WORBS, T.; HAMMERSCHMIDT, S. I.; FÖRSTER, R. Dendritic cell migration in health and disease. **Nature Reviews Immunology** 2016 **17:1**, v. 17, n. 1, p. 30–48, 28 nov. 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nri.2016.116>>. Acesso em: 9 mar. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Cancer Observatory**. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 19 nov. 2022.

WU, L.; ZHANG, X. H. F. Tumor-Associated Neutrophils and Macrophages—Heterogenous but Not Chaotic. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 3117, 2 dez. 2020. . Acesso em: 10 jan. 2023.

YANEV, P.; POINSATTE, K.; HOMINICK, D.; KHURANA, N.; ZUURBIER, K. R.; BERNDT, M.; PLAUTZ, E. J.; DELLINGER, M. T.; STOWE, A. M. Impaired meningeal lymphatic vessel development worsens stroke outcome. <https://doi.org/10.1177/0271678X18822921>, v. 40, n. 2, p. 263–275, 9 jan. 2019. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0271678X18822921>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

YANG, I.; HAN, S. J.; SUGHRUE, M. E.; TIHAN, T.; PARSA, A. T. Immune cell infiltrate differences in pilocytic astrocytoma and glioblastoma: evidence of distinct immunological microenvironments that reflect tumor biology: Laboratory investigation. **Journal of Neurosurgery**, v. 115, n. 3, p. 505–511, 1 set. 2011. Disponível em: <<https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/115/3/article-p505.xml>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

YANG, J.; YAN, J.; LIU, B. Targeting VEGF/VEGFR to modulate antitumor immunity. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. MAY, p. 978, 3 maio 2018. . Acesso em: 9 jan. 2023.

YU, Q.; STAMENKOVIC, I. Localization of matrix metalloproteinase 9 to the cell surface provides a mechanism for CD44-mediated tumor invasion. **Genes & development**, v. 13, n. 1, p. 35–48, 1 jan. 1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9887098/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

ZAHOREC, R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. **Bratislavske lekarske listy**, v. 102, n. 1, p. 5–14, 2001.

ZAMECNIK, J. The extracellular space and matrix of gliomas. **Acta neuropathologica**, v. 110, n. 5, p. 435–442, nov. 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16175354/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

ZHANG, P.; MISKA, J.; LEE-CHANG, C.; RASHIDI, A.; PANEK, W. K.; AN, S.; ZANNIKOU, M.; LOPEZ-ROSAS, A.; HAN, Y.; XIAO, T.; PITUCH, K. C.; KANOJIA, D.; BALYASNIKOVA, I. v.; LESNIAK, M. S. Therapeutic targeting of tumor-associated myeloid cells synergizes with radiation therapy for glioblastoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 116, n. 47, p. 23714–23723, 19 nov. 2019. Disponível em: <<https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1906346116>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

ZHAO, Y.; LEE, C. K.; LIN, C. H.; GASSEN, R. B.; XU, X.; HUANG, Z.; XIAO, C.; BONORINO, C.; LU, L. F.; BUI, J. D.; HUI, E. PD-L1:CD80 Cis-Heterodimer Triggers the Co-stimulatory Receptor CD28 While Repressing the Inhibitory PD-1 and CTLA-4 Pathways. **Immunity**, v. 51, n. 6, p. 1059- 1073.e9, 17 dez. 2019. Disponível em: <<http://www.cell.com/article/S1074761319304613/fulltext>>. Acesso em: 11 jan. 2023.

