

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 16/12/2027.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus Araraquara
Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia aplicadas à Farmácia

KAREN CRISTINA OLIVEIRA

**ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM CÉLULAS DENDRÍTICAS DURANTE A
EFEROCITOSE DE CÉLULAS APOPTÓTICAS DE GLIOBLASTOMA**

ARARAQUARA

2026

KAREN CRISTINA OLIVEIRA

**ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM CÉLULAS DENDRÍTICAS DURANTE A
EFEROCITOSE DE CÉLULAS APOPTÓTICAS DE GLIOBLASTOMA**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia
Aplicada à Farmácia, para obtenção do título de Doutora em
Ciências, na área de imunologia.

Área de concentração: Análises Clínicas

Orientadora: Profa. Dra. Alexandra Ivo de Medeiros

ARARAQUARA

2026

O48a

Oliveira, Karen Cristina.

Alterações metabólicas em células dendríticas durante a eferocitose de células apoptóticas de glioblastoma / Karen Cristina Oliveira. – Araraquara, 2026.
132 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara. Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia. Área de concentração: Análises Clínicas.

Orientadora: Alexandra Ivo de Medeiros.

1. Eferocitose. 2. Células dendríticas. 3. Glioblastoma multiforme. 4. Imunometabolismo. 5. Sistema imunológico. I. Medeiros, Alexandra Ivo de, orient. II. Título.

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara
Vilma Bruna Mastelari Costa - CRB 8/10938

CAPES: 33004030081P7
Esta ficha não pode ser modificada

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: **Alterações metabólicas em células dendríticas durante a eferocitose de células apoptóticas de glioblastoma**

AUTORA: KAREN CRISTINA OLIVEIRA

ORIENTADORA: ALEXANDRA IVO DE MEDEIROS

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Ciências, área de conhecimento: Imunologia pela Comissão Examinadora:

Prof^a. Dr^a. ALEXANDRA IVO DE MEDEIROS (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Biológicas / UNESP / Câmpus de Araraquara - FCF

Prof. Dr. PEDRO MANOEL MENDES DE MORAES VIEIRA (Participação Virtual)
Departamento de Genética, Evolução, Microbiologia e Imunologia / Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Profa. Dra. LARISSA DIAS DA CUNHA (Participação Virtual)
Departamento de Biologia Celular e Molecular e Bioagentes Patogênicos / Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP)

Prof. Dr. JOSÉ CARLOS FARIAS ALVES FILHO (Participação Virtual)
Departamento de Farmacologia / Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP)

Araraquara, 16 de dezembro de 2025.

Este trabalho foi executado no Laboratório de Imunologia (Imunolab) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, campus de Araraquara, sob orientação da Profa. Dra. Alexandra Ivo de Medeiros, com início em outubro de 2021 e finalização em dezembro de 2025.

Dedico o presente trabalho a todas as pessoas que contribuíram de forma direta ou indireta para a sua realização. Ao seu modo podemos aprender algo com todas as pessoas; todos sempre têm algo a ensinar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e à minha família por me permitirem sonhar e realizar, pelo incentivo constante e por compreenderem minhas ausências.

Agradeço ao meu esposo, Thiago Mem, pelo amor, pela paciência, pelo apoio incondicional em todos os momentos. A pessoa que não me permite pensar em desistir e me lembra, todos os dias, o sentido da vida. Obrigada por viver comigo todos os meus sonhos.

Agradeço aos meus grandes amigos, os que ficaram em Alfenas junto com minha saudade, e aos que ganhei de presente quando me mudei pra Araraquara. Compartilhar a vida com vocês tornou esse processo leve, tranquilo e divertido.

Agradeço à Profa. Dra. Alexandra Ivo de Medeiros pela oportunidade de conduzir essa belíssima pesquisa e por toda orientação no doutorado que me fez crescer e buscar agregar as características que o título de Doutora pede.

Agradeço aos meus colegas de laboratório (Breno, Luiza, Fernanda, Rainá, Victor Hugo, Ana Luiza, Livia e Natália – e todos os que passaram por aqui nesses 4 anos), por compartilhar os diversos momentos de angústia (quando os experimentos não davam certo) e alegria (dos experimentos que funcionaram, durante os cafés, nas decorações que amávamos fazer) e por toda a cumplicidade ao longo desses mais de 4 anos. Os dias foram muito mais leves na companhia de vocês.

Agradeço à minha grande amiga e companheira Caroline Maria Marcos. Carol ressignificou várias coisas por aqui. Com ela eu aprendi a confiar mais em mim e tenho por ela uma admiração imensurável.

Agradeço às pessoas que zelam pelas instituições e que acompanham diversas histórias, ajudando com palavras ou com um simples “*bom dia*”, em especial, Sr. Paulo e Queila Simone, que representam com muito carisma todos os colaboradores da Unesp/Araraquara.

Agradeço à UNESP, ao Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicada à Farmácia e em especial à Seção Técnica de Pós-Graduação.

Agradeço aos pacientes que permitiram a realização dessa pesquisa.

Agradeço à Santa Casa de Araraquara e São Carlos pela anuência à realização da pesquisa, em especial aos médicos Matheus Ballesterio e Renato Kishi.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil. Processo nº 2021/02506-5.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão de bolsa de pesquisa (processo 141390/2021-2; 308705/2022-0).

*"Há três caminhos para o fracasso: não ensinar o que se sabe,
não praticar o que se ensina, não perguntar o que se ignora."*

São Beda

RESUMO

Estudos evidenciam que a morte celular imunogênica (ICD) desempenha um papel crucial no desenvolvimento de tratamentos antitumorais. No entanto, alguns agentes induzem a morte celular não imunogênica (NICD), como quimioterápicos e radioterápicos, resultando no acúmulo de células apoptóticas (ACs) no microambiente tumoral (TME). A eliminação de células mortas, denominada eferocitose, suprime a geração de respostas imunogênicas mediada por células dendríticas (DCs) e macrófagos no TME. Na última década, contribuições na área do imunometabolismo demonstram que diferentes vias metabólicas são ativadas durante a eferocitose que sustentam um fenótipo de macrófagos com função de reparo tecidual. Nesse contexto, a reprogramação metabólica de células imunes tem sido proposta como uma nova abordagem terapêutica para potencializar a imunidade antitumoral. Portanto, a hipótese deste estudo é que a eferocitose de células de glioblastoma apoptóticas (GBM-ACs) resulta na ativação de vias metabólicas que interferem diretamente no fenótipo tolerogênico de DCs prejudicando a atividade funcional dessas células na ativação de linfócitos T. No entanto, a inibição dessas vias metabólicas favoreceria a reprogramação dessas células em perfil imunogênico. Os resultados obtidos demonstram que a eferocitose de GBM-ACs induz aumento na expressão de CD86 e PD-L1 e redução de CCR7 em BMDCs, associada ao aumento na produção de IL-6, IL-10 e TGF- β . A inibição da eferocitose por citocalasina-D reduziu a internalização de GBM-ACs e atenuou parcialmente o perfil adquirido, indicando que a internalização da AC é determinante para as respostas observadas. A análise da expressão gênica revelou que BMDCs regulam positivamente genes relacionados com a via glicolítica como *Scl2a1*, *Hk2*, *Pkm2* e *Ldha* após 3h, 6h e 18h de eferocitose, acompanhados por aumento de lactato extracelular. A inibição da glicólise por 2-DG reduziu CD86 e PD-L1 e restaurou CCR7, enquanto a via das pentoses-fosfato (PPP) e a síntese de ácidos graxos (FAS) também se mostraram necessárias para produção de IL-6 e IL-10, indicando que a integração entre glicólise, PPP e FAS sustenta o perfil pró-tumoral de BMDCs. Em contraste, a inibição da entrada de piruvato na mitocôndria (UK5099), a glutaminólise (CB839) e a β -oxidação (etomoxir) não alteraram o fenótipo de BMDCs, sugerindo que essas vias não contribuem para o suprimento de carbono ao ciclo de Krebs. O meio condicionado gerado por BMDCs que internalizaram GBM-ACs induziu a diferenciação de linfócitos Th17 e aumentou a produção de IL-17A e IFN- γ . Ensaios com linfócitos de camundongos OT-II confirmaram esse padrão, indicando que BMDCs no contexto da eferocitose mantêm capacidade de modular respostas T antígeno-dependentes. Em conjunto, nossos resultados demonstram que a eferocitose de GBM-ACs direciona BMDCs a um estado pró-tumoral sustentado por circuitos metabólicos específicos, influenciando a funcionalidade de linfócitos T. Além disso, esse estudo contribui para o entendimento de possíveis moduladores de vias metabólicas como possíveis alvos terapêuticos que visam modular células imunes disfuncionais em diversas patologias, especialmente aquelas sem opções terapêuticas disponíveis.

Palavras-chave: Eferocitose; Célula Dendrítica; Glioblastoma; Imunometabolismo.

ABSTRACT

Studies have shown that immunogenic cell death (ICD) plays a crucial role in the development of antitumor therapies. However, some agents, such as chemotherapeutics and radiotherapy, induce non-immunogenic cell death (NICD), resulting in the accumulation of apoptotic cells (ACs) within the tumor microenvironment (TME). The clearance of dead cells, known as efferocytosis, suppresses the generation of immunogenic responses mediated by dendritic cells (DCs) and macrophages in the TME. Over the past decade, advances in the field of immunometabolism have demonstrated that distinct metabolic pathways are activated during efferocytosis, sustaining a tissue-repair phenotype in macrophages. In this context, metabolic reprogramming of immune cells has been proposed as a novel therapeutic strategy to enhance antitumor immunity. Therefore, this study hypothesizes that the efferocytosis of apoptotic glioblastoma cells (GBM-ACs) activates metabolic pathways that directly interfere with the tolerogenic phenotype of DCs, thereby impairing their functional activity in T-cell activation. Conversely, inhibition of these metabolic pathways would favor the reprogramming of these cells toward an immunogenic profile. Our results demonstrate that the efferocytosis of GBM-ACs induces increased expression of CD86 and PD-L1 and reduced expression of CCR7 in BMDCs, accompanied by enhanced production of IL-6, IL-10, and TGF- β . Inhibition of efferocytosis with cytochalasin D reduced GBM-AC internalization and partially attenuated the acquired profile, indicating that AC internalization is a determining factor for the observed responses. Gene expression analysis revealed that BMDCs upregulate glycolysis-related genes such as *Slc2a1*, *Hk2*, *Pkm2*, and *Ldha* after 3 h, 6 h, and 18 h of efferocytosis, accompanied by increased extracellular lactate levels. Inhibition of glycolysis with 2-DG reduced CD86 and PD-L1 expression and restored CCR7, while the pentose phosphate pathway (PPP) and fatty acid synthesis (FAS) were also required for IL-6 and IL-10 production, indicating that the integration between glycolysis, PPP, and FAS sustains the pro-tumor profile of BMDCs. In contrast, inhibition of pyruvate entry into mitochondria (UK5099), glutaminolysis (CB839), and β -oxidation (etomoxir) did not alter the BMDC phenotype, suggesting that these pathways do not contribute carbon to fuel the tricarboxylic acid cycle. The conditioned medium generated by BMDCs that had internalized GBM-ACs induced Th17 differentiation and increased IL-17A and IFN- γ production. Experiments using OT-II mouse T cells confirmed this pattern, indicating that BMDCs in the context of efferocytosis retain the capacity to modulate antigen-dependent T-cell responses. Taken together, our results demonstrate that the efferocytosis of GBM-ACs drives BMDCs toward a pro-tumor state sustained by specific metabolic circuits, thereby affecting T-cell functionality. In addition, this study contributes to the understanding of metabolic pathway modulators as potential therapeutic targets to modulate dysfunctional immune cells in different pathologies, especially in diseases for which effective therapeutic options are still lacking.

Keywords: Efferocytosis; Dendritic Cell; Glioblastoma; Immunometabolism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Hipótese de estudo	28
Figura 2 - A radiação UV-C é capaz de induzir apoptose em células de GBM	42
Figura 3 - BMDCs são hábeis em eferocitar GBM-ACs	43
Figura 4 - A eferocitose de GBM-ACs resulta em BMDCs pró-tumorais	45
Figura 5 - A eferocitose de GBM-ACs favorece a produção de IL-6, IL-10, TGF- β , PGE ₂ e lactato por BMDCs	47
Figura 6 - A internalização e digestão GBM-ACs sustentam o perfil pró-tumoral em BMDCs	49
Figura 7 - A glicólise contribui o processo de internalização de GBM-ACs por BMDCs	52
Figura 8 - A manutenção do perfil pró-tumoral em BMDCs depende parcialmente da atividade glicolítica	54
Figura 9 - Níveis de lactato intracelular permanecem inalterados durante a eferocitose de GBM-ACs por BMDCs	55
Figura 10 - BMDCs aumentam a expressão de genes associados ao metabolismo glicolítico durante a eferocitose de GBM-ACs	57
Figura 11 - Impacto da inibição de FAS no processo de internalização de GBM-ACs por BMDCs	60
Figura 12 - A FAS regula parcialmente a biossíntese de mediadores e a expressão de marcadores associados ao perfil pró-tumoral de BMDCs durante a eferocitose de GBM-ACs	61
Figura 13 - Impacto da inibição de PPP no processo de internalização de GBM-ACs por BMDCs	63
Figura 14 - A PPP regula parcialmente a expressão de marcadores e a produção de mediadores associados ao perfil pró-tumoral de BMDCs durante a eferocitose de GBM-ACs	64
Figura 15 - A glutaminólise ou a β -oxidação ou a entrada de piruvato na mitocôndria não impactam na produção de mediadores por BMDCs durante a eferocitose de GBM-ACs	66
Figura 16 - A eferocitose de GBM-ACs modula a função mitocondrial de BMDCs.....	69
Figura 17 - BMDCs submetidas à eferocitose de GBM-ACs geram um microambiente capaz de promover a diferenciação de células Th17	71
Figura 18 - BMDCs que eferocitam GBM-ACs induzem a diferenciação de Th17 com produção de IL-17 e IFN- γ por linfócitos OT-II	74
Figura 19 - MoDCs obtidas a partir de PBMCs do sangue periférico de pacientes portadores de glioblastoma apresentam fenótipo disfuncional	76
Figura 20 - Conclusão do estudo	93

FIGURAS SUPLEMENTARES

Figura S1 - Estratégia de <i>gating</i> utilizada para avaliação da expressão de caspase-3 clivada na linhagem U87MG de glioblastoma	121
Figura S2 - Estratégia de <i>gating</i> utilizada para avaliação da fenotipagem de BMDCs após a eferocitose de GBM-ACs	121
Figura S3 - A IL-10 não modula a expressão de PD-L1 em BMDCs durante a eferocitose.....	122
Figura S4. A viabilidade de BMDCs não é afetada mediante ao tratamento com inibidores metabólicos	123
Figura S5 - Validação dos inibidores associados à via glicolítica através da dosagem de lactato	124
Figura S6 - A inibição da lactato desidrogenase não modula o fenótipo de BMDCs durante a eferocitose	125
Figura S7 - O tratamento com equinomicina – inibidor de HIF-1 α – não modula o fenótipo de BMDCs durante a eferocitose de GBM-ACs	126
Figura S8 - A entrada de piruvato na mitocôndria não impacta o fenótipo de BMDCs durante a eferocitose de GBM-ACs.....	127
Figura S9 - A glutaminólise não participa da aquisição do fenótipo pró-tumoral de BMDCs durante a eferocitose de GBM-ACs	127
Figura S10 - A β -oxidação não participa da aquisição do fenótipo pró-tumoral de BMDCs durante a eferocitose de GBM-ACs	128
Figura S11 - Estratégia de <i>gating</i> utilizada para avaliação da função mitocondrial de BMDCs após a eferocitose de GBM-ACs	128
Figura S12 - Estratégia de <i>gating</i> utilizada para avaliação da diferenciação de linfócitos T CD4+	129
Figura S13 - O microambiente gerado por BMDCs submetidas à eferocitose de GBM-ACs não induz expressão de CTLA-4 em linfócitos T CD4+.....	130
Figura S14 - Estratégia de <i>gating</i> utilizada para avaliação da fenotipagem de MoDCs diferenciadas a partir de PBMCs de pacientes portadores de glioblastoma	131
Figura S15 - Vias anapleróticas de alimentação do TCA.....	132

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pannel de anticorpos utilizados para fenotipagem das BMDCs	35
Tabela 2 - Inibidores das vias metabólicas e seus respectivos alvos	35
Tabela 3 - Citocinas avaliadas e seus respectivos limites de detecção	36
Tabela 4 - Sequência de primers (<i>forward</i> e <i>reverse</i>) utilizados nos experimentos de RT-qPCR	37
Tabela 5 - Pannel de anticorpos para caracterização da diferenciação de linfócitos T.....	39
Tabela 6 - Pannel de anticorpos utilizados para fenotipagem de MoDCs	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-DG - 2-desoxi-D-glicose

6-AN – 6-Aminonicotinamide

ABCA1 - ATP-binding cassette transporter A1

ABCG1 – ATP-binding cassette subfamily G member 1

AC – Apoptotic cell

ACC – Acetil-CoA carboxylase

ACYL – ATP-citrate lyase

Akt - Protein Kinase B (PKB)

AMP - Adenosine monophosphate

AMPK - AMP-activated protein kinase

APC- Antigen- presenting cell

Arg1 – Arginase 1

ATP – Adenosine triphosphate

BAI 1 - Brain specific angiogenesis inhibitor 1

BMDCs – Bone marrow-derived dendritic cells

BMDMs – Bone marrow-derived macrophages

CCL2 - Chemokine (C-C motif) ligand 2

CCR7 – C-C Motif Chemokine Receptor 7

CD - Cluster of differentiation

cDCs - Conventional dendritic cells

cDNA – DNA complementar

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais

COX – Cyclooxygenase

CPT1 - Carnitine palmitoyl transferase I

CTLA-4 - Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

CX3CL1 - Chemokine (C-X3-C motif chemokine ligand 1)

CytoD – Citocalasina-D

DAMP - Damage Associated Molecular Pattern

DC – Dendritic cell

DMEM - Dulbecco's modified Eagle medium

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DOCK - Downstream of Crk

DOPC - Doença pulmonar obstrutiva crônica

ECAR - Extracellular Acidification Rate

Echi – Equinomicina

EIMP - Efferocytosis-induced macrophage proliferation

ELMO - Engulfment and Cell Motility

F26BP - Fructose-2,6-bisphosphate

FA – Fatty acid

FADH₂ - Dihydroflavine-adenine dinucleotide

FAO – Fatty acid oxidation

FAS – Fatty acid synthesis

FASN – Fatty acid synthase

FLIM - Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy

FVS - Fixable Viability Stain

G6P – Glucose-6-phosphate

G6PD - Glucose-6-phosphate dehydrogenase

Gas6 - Growth arrest-specific 6

GBM – Glioblastoma

GBM-ACs – Células de glioblastoma apoptóticas

GF – Glucose free

GLS1 – Glutaminase-1

GLUT1 - Glucose transporter 1

GM-CSF - Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor

HIF-1 α - Hypoxia-inducible factor 1-alpha

Hk2 – Hexokinase-2

HLA - Human Leucocyte Antigen

HMGB1 - High mobility group Box-1

ICD – Immunogenic cell death

IDO1 - Indoleamine 2,3-dioxygenase 1

IFN- γ - Interferon gamma

Ig – Immunoglobulin

IL – Interleukin

iNOS - Inducible nitric oxide synthase

LAP - LC3-associated phagocytosis

LC3 - Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3

Ldha – Lactate dehydrogenase

LES - Lúpus eritematoso sistêmico

LPC – Lysophosphatidylcholine

LPS - Lipopolysaccharide

LRP1 - Low density lipoprotein receptor-related protein 1

LXR- Liver X receptor alpha

MC – Meio condicionado

MCT - Monocarboxylate transporter

MDH2 – Malate dehydrogenase

MDMs - Macrófagos derivados de monócitos

MerTK - MER tyrosine kinase

MFG-E8 - Milk fat globule-EGF factor 8 protein

MFI - Median Fluorescence Intensity

MHC - Major histocompatibility complex

MitoROS - Mitochondrial Reactive Oxygen Species

mLDH – Mitochondrial lactate dehydrogenase

MMP - Mitochondrial membrane potential

MoDC - Monocytes-derived dendritic cell

MPC - Mitochondrial pyruvate carrier

mRNA – RNA mensageiro

MRSA - Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

mTOR - Mammalian Target of Rapamycin

NAD - Nicotinamide adenine dinucleotide

NADH - Nicotinamide adenine nucleotide

NADPH - Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

NEED - Naphthylethylenediamine dihydrochloride

NICD – Non-immunogenic cell death

NO - Nitric Oxide

NOX – NADPH oxidase

O₂⁻ - Ânion superóxido

OCR - Oxygen Consumption Rate

ODC - Ornithine decarboxylase

OVA – Ovoalbumina

OXPHOS - Oxidative Phosphorylation

PAMP - Pathogen-associated molecular Patterns

PANX1 – Pannexin-1

PBMC - Peripheral Blood Mononuclear Cells

PBS - Phosphate-buffered saline

PBX1 - Pre-B-cell leukemia transcription factor 1

PC – Pyruvate carboxylase

PD-1 - Proteína de morte celular programada 1

PD-L1 - Ligante de morte programada 1

PFA – Paraformaldeído

PFK1 - Phosphofructokinase-1

PFKFB2 - Fructose-2,6-bisphosphatase 2

PGC-1 α - Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator

PGE₂ – Prostaglandin E2

pH - Potencial hidrogeniônico

PHD – Pyruvate dehydrogenase complex

Phd3 – Prolyl-4-hydroxylase domain 3

Pi – Fosfato inorgânico

PI3K - Posphatidylinositol-3-kinase

PI3P – Phosphatidylinositol-3-phosphate

Pkm2 – Pyruvate kinase-2

PPAR - Peroxisome proliferator-activated receptor

PPP – Pentose-Phosphate pathway

PRRs - Patter-recognition receptors

PDC – complexo piruvato desidrogenase

PtdSer – Phosphatidylserine

R5P – Ribose-5-phosphate

RAB - Ras-associated binding

Rac1 - Rac Family Small GTPase 1

RNA - Ácido ribonucleico

ROS - Reactive Oxygen Species

SBF - Soro fetal bovino

SGK1 - Serum/glucocorticoid regulated kinase 1

SIRT1 – Sirtuin 1

SNC – Sistema nervoso central

STAT - Signal transducer and activator of transcription

TAM - Tyro3, Axl e MerTK

TCA - Tricarboxylic acid cycle

TCR – T cell receptor

TGF- β - Transforming Growth Factor Beta

Th1 - T helper cell 1

Th17 - T helper cell 17

Tim4 - T-cell immunoglobulin and mucin domain 4

TLR - Toll-like receptor

TME – Tumor microenvironment

TMZ – Temozolomida

TNF- α - Tumor necrosis factor alpha

Treg - T regulatory cells

Ucp2 - Uncoupling protein 2

UV-C - Ultraviolet Radiation C

VEGF - Vascular endothelial growth factor

VPS34 - Vacuolar protein sorting 34

WT - Wild-type

LISTA DE SÍMBOLOS

$\Delta\psi_m$ – Mitochondrial membrane potential

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
1.1	Efeitos da modulação do microambiente tumoral na função das células imunes.....	23
1.2	Resposta antitumoral mediada por linfócitos T CD4+	26
2	JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE DE ESTUDO	29
3	OBJETIVOS	31
3.1	Objetivo geral	31
3.2	Objetivos específicos	31
4	METODOLOGIA	32
4.1	Animais	32
4.2	Diferenciação de DCs derivadas de precursores da medula óssea (BMDCs)	32
4.3	Cultivo celular	32
4.4	Indução de morte celular em glioblastoma	33
4.5	Determinação da taxa de apoptose através de caspase-3 clivada	33
4.6	Co-cultura - Ensaio de eferocitose	34
4.7	Determinação da taxa de eferocitose de GBM-ACs por BMDCs	34
4.8	Avaliação fenotípica de BMDCs após a eferocitose de GBM-ACs	34
4.9	Inibição das vias metabólicas utilizando estratégias farmacológicas	35
4.10	Avaliação da produção de mediadores produzidos durante o ensaio de eferocitose	35
4.11	Quantificação de nitrito	36
4.12	Quantificação de lactato	36
4.13	Obtenção e quantificação de lactato intracelular	36
4.14	Determinação da concentração de proteína pelo método de Bradford	36
4.15	Quantificação de prostaglandina E ₂	37
4.16	Avaliação da expressão gênica relacionada às vias metabólicas por RT-qPCR	37
4.17	Determinação da massa e do potencial de membrana mitocondrial	37
4.18	Obtenção de células T CD4+ <i>naive</i> e ensaio de diferenciação de linfócitos na presença de MC ...	38
4.19	Avaliação da diferenciação de linfócitos T CD4+ por citometria de fluxo	38
4.20	Incorporação de ovoalbumina (OVA) por choque osmótico	39
4.21	Ensaio de co-cultura com linfócitos T CD4+ OT-II	39
4.22	Diferenciação e avaliação do perfil fenotípico de células dendríticas derivadas de monócitos humanos	40
4.23	Análises estatísticas	41
5	RESULTADOS	42
5.1	Radiação UV-C induz morte por apoptose em células de glioblastoma	40
5.2	A eferocitose de GBM-ACs induz um perfil pró-tumoral em BMDCs	42
5.3	A internalização de GBM-ACs sustenta o perfil tolerogênico adquirido por BMDCs	48
5.4	Glicólise participa parcialmente da aquisição do perfil tolerogênico por BMDCs durante a eferocitose de GBM-ACs	51
5.5	Participação da via de síntese de ácidos graxos (FAS) e a das pentoses-fosfato (PPP) regulam a produção de mediadores por BMDCs durante a eferocitose de GBM-ACs	59
5.6	As vias convencionais de fornecimento de carbono para o ciclo do TCA não participam da indução do perfil tolerogênico em BMDCs	65
5.7	A eferocitose de GBM-ACs pode afetar a função mitocondrial de BMDCs	67
5.8	O microambiente gerado por BMDCs durante a eferocitose de GBM-ACs induz a diferenciação de linfócitos Th17	69

5.9 MoDCs diferenciadas a partir de PBMCs obtidas de pacientes acometidos com glioblastoma apresentam fenótipo disfuncional	74
6 DISCUSSÃO	77
7 CONCLUSÕES	92
REFERÊNCIAS	94
ANEXO A - Publicação gerada durante o doutorado (<i>review article – CDD press</i>)	103
ANEXO B - Certificado da Comissão de Ética no uso de animais (CEUA) – C57BL/6 WT	115
ANEXO C - Certificado da Comissão de Ética no uso de animais (CEUA) – IL-6 KO	116
ANEXO D - Certificado da Comissão de Ética no uso de animais (CEUA) – IL-10 KO	117
ANEXO E - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	118
ANEXO F – Figuras Suplementares	118

1 INTRODUÇÃO

1.1 Efeitos da modulação do microambiente tumoral na função das células imunes

Dentre as inúmeras estratégias terapêuticas antitumorais, sabe-se que agentes quimioterápicos e radioterápicos podem induzir diferentes subtipos de morte celular, como apoptose, necrose, piroptose e necroptose. Logo, o padrão de morte celular das células tumorais desempenha um papel crucial no perfil de ativação de fagócitos e linfócitos na resposta contra o tumor. No entanto, o perfil dessa resposta pode ser influenciado por algumas variáveis, incluindo: (i) o tipo celular em processo de morte; (ii) o local onde ocorre a morte dessas células; (iii) as células responsáveis pelo *clearance* dessas células mortas; e (iv) quando (ou se) os antígenos associados ao tumor serão eficientemente apresentados via moléculas de MHC. Alterações nesses fatores direcionam a resposta imune para perfis imunogênicos ou tolerogênicos. Estudos prévios demonstram que a morte celular imunogênica (*immunogenic cell death* - ICD) desempenha um papel crucial no desenvolvimento de tratamentos anticâncer ao estimular respostas eficientes mediadas por linfócitos T específicos contra o tumor (Galluzzi et al. 2016; Fucikova et al. 2020). Por outro lado, agentes que induzem morte celular não imunogênica (*non-immunogenic cell death* - NICD), como a apoptose, podem impactar negativamente a imunidade antitumoral durante o processo de remoção dessas células favorecendo o estabelecimento de microambiente tumoral (TME) supressor.

Nós e outros grupos de pesquisa demonstramos previamente que o *clearance* de ACs por macrófagos (Fadok et al. 1998; Medeiros et al. 2009) e DCs (Penteado et al. 2017; Dejana et al. 2018) representa um forte mecanismo de tolerância, pois os fagócitos passam a produzir mediadores como IL-10, TGF- β e PGE2, resultando em imunossupressão. Além dos efeitos mediados pela eferocitose, os fatores solúveis produzidos pelas células tumorais são hábeis em agir diretamente em células imunes residentes do TME, impactando as funções efetoras dessas células, mediante a baixa expressão de MHC-II e co-estimulação (CD80/86) por macrófagos e DCs, suprimindo as respostas das células T específicas contra o tumor (Troise et al. 2023; Coletta et al. 2021; Ruffell et al. 2014). A expressão aumentada de PD-L1, uma molécula com função inibitória que impede a ativação de células T, em células tumorais e imunes, caracteriza uma das principais formas de inibição da ativação de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ associadas ao TME. Nesse contexto, estudos clínicos em fase II e III demonstraram que o tratamento com anticorpos neutralizantes anti-PD-L1, em combinação com quimio- e/ou radioterapia, apresentou resultados promissores em diferentes tipos de tumores, como glioma, melanoma, câncer de pulmão, fígado e próstata (Theelen et al. 2020; Jabbour et al. 2021; Lim et al. 2022; Rahnea-Nita et al. 2024). O

conjunto desses resultados sugere que no TME há diversos mecanismos de escape para tentar se evadir a resposta imunológica, sendo que a eferocitose no TME poderia contribuir nesse processo de imunossupressão, impedindo uma eficiente resposta antitumoral.

Visando minimizar os efeitos supressores oriundos do processo de eferocitose no ambiente tumoral, diversas estratégias terapêuticas têm sido propostas. Dentre os receptores eferocíticos responsáveis pelo reconhecimento de fosfatidilserina (PtdSer) externalizada na bicamada lipídica em células apoptóticas, os receptores da família TIM e TAM têm se destacado como importantes alvos para intervenções antitumorais. Nos últimos anos, diferentes inibidores farmacológicos direcionados a esses receptores, especialmente Axl e MerTK, avançaram em estudos pré-clínicos e ensaios clínicos (Mehrotra & Ravichandran, 2022). Inibidores seletivos de Axl, como bemcentinibe, mostraram-se capazes de reduzir metástase em câncer de mama, a angiogênese e a produção de citocinas inflamatórias (Holland et al. 2010), além de tornar as células tumorais mais permissivas ao tratamento com docetaxel, *in vivo* (Wilson et al. 2014). Outros potenciais terapêuticos, tendo como alvo Axl, encontram-se em diferentes fases de avaliação clínica (I e II) para tumores sólidos, incluindo o glioblastoma (Vouri et al. 2015), e hematológicos (Jeon et al. 2020). De forma semelhante, testes clínicos em fase I, utilizando inibidores duplos de Axl-MerTK, têm demonstrado eficácia no tratamento em leucemia aguda, resistente aos tratamentos padrões preconizados (Post et al. 2020) e aumentaram a eficácia de imunoterapias, incluindo o bloqueio de PD-1 (Subbiah et al. 2021). Esses tratamentos atuam inibindo receptores tirosina-quinase da família TAM, bloqueando sua autofosforilação e, consequentemente, a ativação de cascatas intracelulares como PI3K/AKT, MAPK/ERK e STAT. Além disso, anticorpos monoclonais anti-TIM-3 vêm sendo avaliados isoladamente ou em combinação com quimio- e outras imunoterapias para o tratamento de tumores sólidos, como no câncer de fígado (Harding et al. 2021). Esses avanços reforçam o interesse crescente na modulação da eferocitose como estratégia para reverter a imunossupressão tumoral e potencializar respostas antitumorais.

Nos últimos anos alguns estudos demonstram que o bloqueio da interação entre as ACs e os fagócitos no TME, mediante o bloqueio da interação de PtdSer com anticorpos monoclonais, poderia ser uma interessante estratégia para potencializar respostas antitumorais. Em modelos experimentais, o bloqueio da PtdSer com bavituximabe (anticorpo anti-PtdSer), concomitante a radiação UV-C, aumentou a capacidade de DCs de ativarem células TCD8⁺, acompanhado de redução do tamanho do tumor em um modelo de glioblastoma (He et al. 2009). De forma semelhante, em um modelo experimental de câncer de próstata, o tratamento com anticorpos anti-PtdSer resultou no aumento da expressão de citocinas inflamatórias como IL-12 e TNF α ,

enquanto suprimiu IL-10 e TGF- β por macrófagos e DCs, favorecendo uma maior infiltração de linfócitos TCD8⁺ no TME e uma melhora no prognóstico de sobrevivência dos animais (Yin et al. 2013). Ensaios clínicos em fase I e II também demonstram resultados promissores ao utilizar essa abordagem como monoterapia em combinação com radioterapia e quimioterapia no tratamento de diversos tumores sólidos (Gerber et al. 2011; Meyer et al. 2017; Grilley-Olson et al. 2018; Chang et al. 2020). Entretanto, essa estratégia pode apresentar limitações devido a possíveis efeitos adversos, incluindo: (i) o bloqueio sistêmico da eferocitose, que pode acarretar acúmulo de ACs, evolução para necrose e inflamação em tecidos saudáveis; e (ii) o reconhecimento de ACs via receptor Fc, promovendo inflamação, apresentação de autoantígenos e geração de clones autorreativos, com potencial para desencadear autoimunidades, tornando essa estratégia um tanto quanto limitada.

Nesse contexto, é plausível considerar a busca de novas estratégias terapêuticas que visem a preservação da eferocitose no contexto sistêmico, mas que o bloqueio seja direcionado especificamente ao TME e seus componentes. Abordagens com foco na caracterização de vias metabólicas têm sido investigadas em diversas patologias, incluindo como estratégia para modular células imunes associadas ao tumor. Recentes estudos destacam que o estado metabólico das DCs é um regulador fundamental da sua função, levantando questões importantes sobre como os tumores manipulam essas vias para criar um microambiente imunoprivilegiado. Embora diversos fatores derivados de tumores sejam conhecidos por alterar a funcionalidade das DCs no TME, relativamente poucos mecanismos demonstraram atuar diretamente sobre as vias metabólicas dessas células. Um exemplo bem-sucedido dessa estratégia de tratamento via reprogramação metabólica foi descrito em modelos experimentais de melanomas que utilizam a via de sinalização PPAR- γ / β -catenina para ativar a oxidação de ácidos graxos e OXPHOS em DCs, aumentando a expressão de CPT1A (*carnitine palmitoyl transferase 1A*). Essa modulação metabólica elevou os níveis da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase-1 (IDO1) e suprimiu citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-12, promovendo a geração de células T reguladoras. Logo, o bloqueio da β -oxidação, utilizando exotomir (inibidor de CPT1 α), aumentou a imunidade antitumoral e a eficácia da imunoterapia anti-PD-1, *in vivo* (Zhao et al. 2018).

Por outro lado, estudos mostram que redirecionar macrófagos para um perfil metabólico oxidativo favorece a evolução do tumor (Liu et al. 2019). Em um estudo recente, publicado em outubro de 2024, foi demonstrado que macrófagos associados ao tumor de mama utilizam a via das pentoses-fostato, juntamente com intermediários provenientes da glicólise e da β -oxidação, para alimentar o ciclo do TCA e atender às demandas energéticas necessárias para sustentar um perfil anti-inflamatório e reparador. O tratamento desses macrófagos com dicloroacetato, 6-

aminonicotinamida e etomoxir, inibidores da conversão de piruvato em acetil-CoA, da via das pentoses-fosfato e da β -oxidação, respectivamente, suprimiu a produção de VEGF enquanto aumentou os níveis de TNF- α (Dias et al. 2024). Esses achados evidenciam como a modulação do metabolismo celular pode impactar as respostas antitumorais, revertendo o fenótipo supressor de células imunes do TME e consequentemente promovendo a ativação de uma resposta antitumoral específica. No entanto, ainda não existem evidências demonstrando como a reprogramação metabólica de DCs poderia modular o fenótipo tolerogênico adquirido por essas células após a eferocitose de ACs. Essa abordagem pode oferecer uma estratégia alternativa para melhorar a eficácia das terapias antitumorais convencionais, preservando o *clearance de ACs* nos diferentes tecidos e contribuindo para a manutenção da homeostase tecidual.

1.2 Resposta antitumoral mediada por linfócitos T CD4+

O microambiente tumoral é constituído por uma diversidade de células imunes, incluindo os linfócitos T, que desempenham um papel central na resposta antitumoral, mas que também podem se associar ao desenvolvimento e progressão do próprio tumor. Os linfócitos T CD4⁺ atuam principalmente como células auxiliares, potencializando a atividade citotóxica dos linfócitos T CD8⁺ e a produção de anticorpos pelas células B. Além disso, essas células exercem funções efectoras por meio da secreção de citocinas como o interferon-gama (IFN- γ) e, em determinados contextos, podem apresentar atividade citotóxica direta contra células tumorais que expressam MHC de classe II. Estudos prévios utilizando modelos pré-clínicos e clínicos demonstram que respostas antitumorais duradouras dependem da cooperação entre linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ (Schuurhuis et al. 2000; Bijker et al. 2007; Sahin et al. 2017). Nesse contexto, os diferentes subtipos de linfócitos T CD4⁺, como Th1, Th2, Th17 e T reguladores, exercem funções distintas e, por vezes, antagônicas no TME, influenciando diretamente o desfecho da resposta antitumoral. De modo geral, efeitos antitumorais pró-inflamatórios mediados por linfócitos T CD4⁺ são atribuídos principalmente ao fenótipo T *helper* 1 (Th1), caracterizado pela secreção de IFN- γ e de outras citocinas inflamatórias, que favorecem a ativação de linfócitos T CD8⁺, células NK e macrófagos com perfil inflamatório, contribuindo para a eliminação de células tumorais em câncer colorretal (Wang et al. 2023), de pulmão (Zhang et al. 2023) e outros. Por outro lado, as células Th2, caracterizadas pela produção de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, estão mais associadas a respostas humorais e, em tumores sólidos e hematológicos, a infiltração dessas células está relacionada à progressão tumoral, principalmente por promoverem um microambiente permissivo à angiogênese e ao remodelamento tecidual (De Monte et al. 2022;

Takahashi et al. 2016). Ainda assim, há evidências de que linfócitos Th2 também podem estar associados à erradicação de tumores em modelos murinos, como no melanoma (Lorvik et al. 2016; Jacenik et al. 2022), indicando que a função dessas células pode ser dependente do contexto tumoral. Efeitos imunossupressores no TME também são regidos por células T reguladoras (Tregs), caracterizadas pela expressão do fator de transcrição Foxp3, que atuam inibindo a ativação de células T efectoras por meio da secreção de IL-10 e TGF- β , além de mecanismos dependentes de contato celular, sendo amplamente associados à evasão tumoral e ao pior prognóstico em diversos tipos de câncer (Peng et al. 2019; Ma et al. 2024).

Ademais, outro fenótipo presente no TME é o das células Th17, no qual a resposta efetora é caracterizada pela secreção de interleucina 17 (IL-17) e pelos fatores de transcrição ROR γ t e STAT3, cuja polarização depende principalmente de IL-6 e TGF- β . A IL-23 também é um mediador essencial para a estabilização do fenótipo Th17 e para a aquisição de características patogênicas dessas células. No TME, a IL-23, frequentemente superexpressa, não apenas sustenta o fenótipo Th17, como também promove sua expansão e potencial inflamatório. Nesse contexto, a PGE2 secretada pelo tumor pode induzir a expressão de IL-23 em DCs por meio da via AMPc/PKA, aumentando a transcrição de IL-23p19 e favorecendo a expansão de células Th17 (Qian et al. 2013). A IL-23 também está envolvida na reprogramação de células Th17 patogênicas, especialmente em ambientes ricos em IL-1 β e IL-12, nos quais essas células podem passar a coexpressar T-bet e IFN- γ , adquirindo um fenótipo Th1-like (McGeachy et al. 2013).

O papel das células T CD4⁺ do perfil *Helper* 17 no TME ainda é incerto, uma vez que diferentes estudos demonstram que estas células podem exibir um efeito antitumoral dado por meio da secreção de IFN- γ ou mediando a resposta via CTLs (Lei et al. 2024; Ye et al. 2013), enquanto outros evidenciam a capacidade dessas células em estimular a angiogênese e evasão tumoral (Zhang et al. 2009; Bailey et al. 2014), evidenciando a complexidade das respostas dependentes de Th17 no contexto tumoral. Em diversos tumores sólidos, incluindo glioblastoma, a IL-17 tem sido associada à promoção de angiogênese, ao recrutamento de células mieloides imunossupressoras e ao estabelecimento de um microambiente inflamatório crônico que favorece o crescimento tumoral (Madkouri et al. 2019). Uma correlação entre prognóstico ruim e alta frequência de células Th17 também foi descrita em câncer de pulmão (Shen et al. 2010; Xu et al. 2014), gástrico (Yamada et al. 2012), da mesma forma que em carcinoma pancreático (He et al. 2011) e colorretal (Liu et al. 2011; Housseau et al. 2016).

Por outro lado, há evidências de que as células Th17 também podem contribuir para respostas antitumorais ao favorecerem o recrutamento e a ativação de linfócitos T CD8⁺ e células NK, além de exibirem elevada plasticidade funcional. Estudos prévios demonstram que as

células Th17 infiltrantes no TME podem associar-se a um melhor prognóstico e aumento da sobrevida, como observado no câncer de ovário (Bilska et al. 2020; Kryczek et al. 2009), esôfago (Wang et al. 2013; Lv et al. 2011) e de pulmão (Zou et al. 2010). Outro mecanismo pelo qual os linfócitos Th17 podem exercer atividade antitumoral é através da alta plasticidade que essas células apresentam, permitindo que essas adquiram outros fenótipos efetores, especialmente o perfil *Th1-like*, dependendo dos sinais presentes no microambiente (Hamai et al. 2012; McGeachy et al. 2013). Essa plasticidade é modulada por citocinas, hipóxia, alterações metabólicas e modificações epigenéticas, permitindo que células Th17 passem a produzir concomitantemente IL-17 e IFN- γ , característica que tem sido associada a respostas citotóxicas mais eficazes (Nuñez et al. 2013; Muranski et al. 2008). Estudos prévios demonstraram que a produção de IFN- γ por células Th17 pode induzir a expressão das quimiocinas CXCL9 e CXCL10 por células tumorais, favorecendo a migração de linfócitos T CD8⁺ e células NK para o infiltrado tumoral (Kryczek et al., 2009).

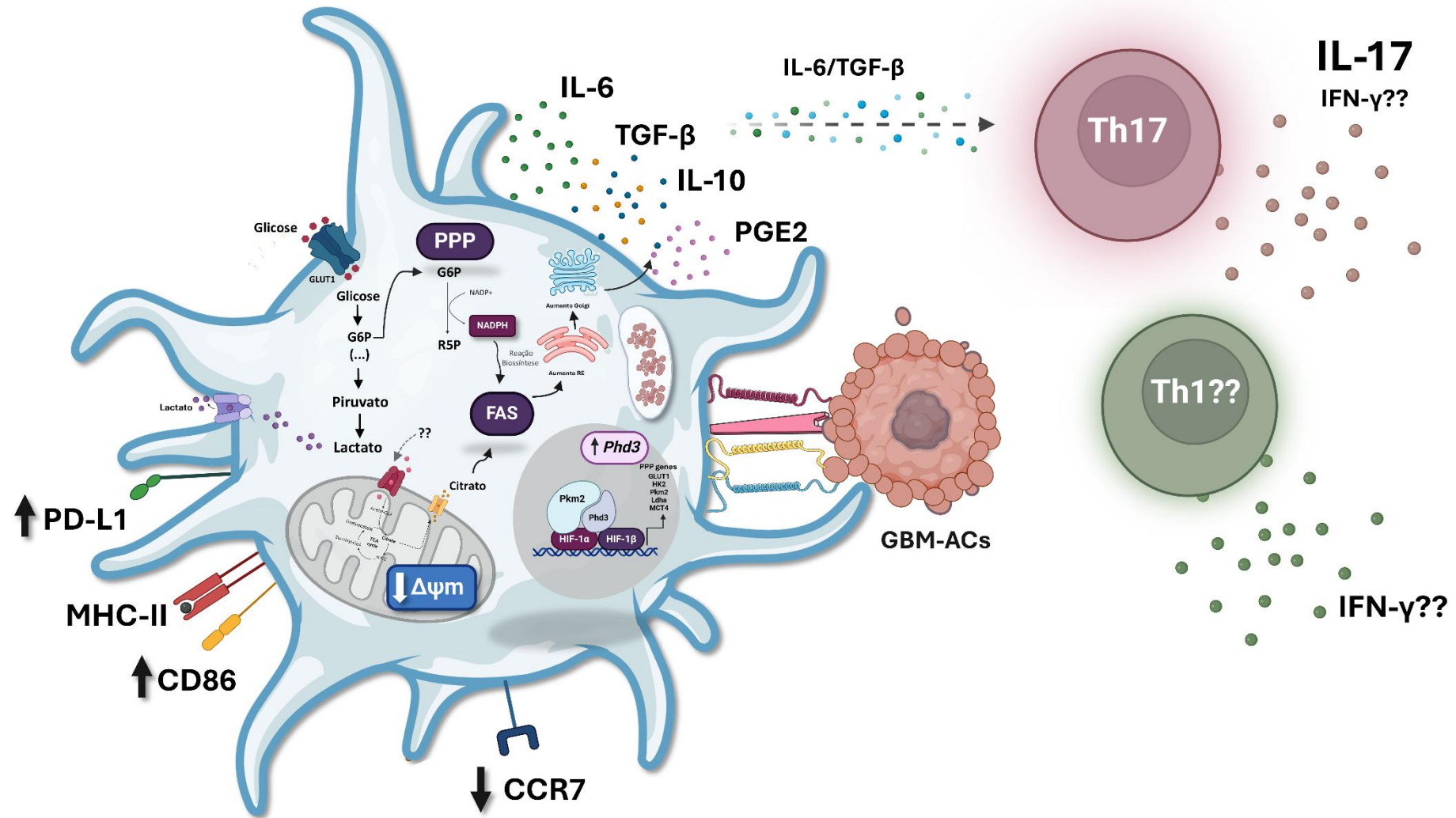
Assim, o conjunto desses achados evidencia que os diferentes subtipos de linfócitos T CD4⁺ representam populações altamente heterogêneas no TME, capazes de assumir funções distintas conforme os sinais inflamatórios, metabólicos e imunorregulatórios, reforçando a complexidade da sua atuação na modulação da imunidade antitumoral.

7 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos durante os quatro anos de desenvolvimento de doutorado demonstram que: (Fig. 20):

- I.* O tratamento com TMZ - que é um dos métodos que compõem a terapia padrão-ouro para tratamento do glioblastoma - não é capaz de induzir morte celular na linhagem U87MG. Contudo, a radiação UV-C foi eficiente em induzir morte por apoptose em glioblastoma.
- II.* A eferocitose de GBM-ACs leva BMDCs a adquirirem um perfil pró-tumoral, caracterizado pelo aumento na expressão de PD-L1 e CD86, redução de CCR7, associada ao aumento na produção de IL-6, IL-10, TGF- β , PGE₂ e lactato. Logo, a IL-10, em nosso contexto, não modula a expressão de moléculas como PD-L1, o que pode indicar um mecanismo sustentado pela IL-6. A modulação da expressão das moléculas de superfície e a produção dos mediadores solúveis são dependentes do número de GBM-ACs internalizadas, uma vez que a redução no número de GBM-ACs eferocitadas impacta no perfil pró-tumoral de BMDCs.
- III.* O perfil pró-tumoral observado em BMDCs durante a eferocitose de GBM-ACs depende, ao menos em parte, da integração entre glicólise, via das pentoses-fosfato e síntese de ácidos graxos. Embora a glicólise seja ativada de forma robusta, o lactato produzido é majoritariamente exportado, não havendo acúmulo intracelular. Além disso, a inibição da LDH não alterou o fenótipo das BMDCs, indicando que o lactato não atua como mediador intracelular na sustentação desse perfil pró-tumoral no nosso modelo.
- IV.* A reprogramação metabólica de BMDCs por meio da inibição farmacológica demonstrou que a ativação da via glicolítica regula diretamente a expressão de CD86, CCR7 e PD-L1, bem como a produção de IL-10 e TGF- β . Por sua vez, a síntese de ácidos graxos e a via das pentoses-fosfato modulam, em diferentes intensidades, a produção de IL-6, IL-10, bem como a expressão de CCR7 e PD-L1, além de promoverem uma redução modesta na capacidade eferocítica de BMDCs.
- V.* O microambiente gerado por BMDCs que internalizaram GBM-ACs induz de forma robusta a ativação de linfócitos Th17, levando ao aumento significativo da produção de IL-17A e IFN- γ , tanto quando utilizado como meio condicionado quanto no co-cultivo direto com BMDCs.

Figura 20. Conclusão do estudo. A eferocitose de GBM-ACs por BMDCs desencadeia a ativação da via glicolítica, via das pentoses-fosfato e síntese de ácidos graxos. A adaptação metabólica decorrente da atividade funcional dessas vias resulta em BMDCs pró-tumorais, caracterizadas pela alta expressão de PD-L1 e CD86, com redução na expressão de CCR7, além da produção robusta de IL-6 e em menores níveis de IL-10, TGB- β e PGE₂. Logo, o aumento na expressão do coativador de HIF-1 α , *Phd3*, sugere fortemente a participação desse fator de transcrição na regulação de genes associados à glicólise e à via das pentoses-fosfato. O microambiente gerado durante a eferocitose acarreta a diferenciação de linfócitos Th17. Esquema ilustrativo criado com *Biorender.com*.



Fonte: Elaborado pela autora (2026).

REFERÊNCIAS

- APETO, L. et al. Toll-like receptor 4–dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. **Nature Medicine**, v.13, n.9, p.1050-1059, 2007.
- ARNOLD, P.K.; FINLEY, L.W. Regulation and function of the mammalian tricarboxylic acid cycle. **Journal of Biological Chemistry**, v.299, n.2, 2022.
- BAILEY, S.R. et al. Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis. **Frontiers in immunology**, v.5, n.276, 2014.
- BAKDASH, G. et al. Expansion of a BDCA1+ CD14+ myeloid cell population in melanoma patients may attenuate the efficacy of dendritic cell vaccines. **Cancer Research**, v.76, n.15, p.4332-4346, 2016.
- BIJKER, M.S. et al. CD8+ CTL priming by exact peptide epitopes in incomplete Freund’s adjuvant induces a vanishing CTL response, whereas long peptides induce sustained CTL reactivity. **The Journal of Immunology**, v.179, n.8, p.5033-5040, 2007.
- BILSKA, M. et al. Th17 cells and IL-17 as novel immune targets in ovarian cancer therapy. **Journal of Oncology**, v.2020, n.1, p.1-15, 2020.
- BLANDER, J.M. The many ways tissue phagocytes respond to dying cells. **Immunological reviews**, v.277, n.1, p.158-173, 2017.
- BRADFORD, M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical biochemistry**, v.72, n.1-2, p.248-254, 1976.
- BROWN, N.F. et al. Harnessing the immune system in glioblastoma. **British journal of cancer**, v.119, n.10, p.1171-1181, 2018.
- CASARES, N. et al. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death. **The Journal of Experimental Medicine**, v.202, n.12, p.1691-1701, 2005.
- CERTO, M.; RAHIMZADEH, M.; MAURO, C. Immunometabolism in atherosclerosis: a new understanding of an old disease. **Trends in Biochemical Sciences**, v.49, n.9, p.791-803, 2024.
- CHAN, L. et al. IL-6/JAK1 pathway drives PD-L1 Y112 phosphorylation to promote cancer immune evasion. **The Journal of Clinical Investigation**, v.129, n.8, p.3324-3338, 2019.
- CHANG, W. et al. Targeting phosphatidylserine for Cancer therapy: prospects and challenges. **Theranostics**, v.10, n.20, p.9214-9229, 2020.
- CLUXTON, D. et al. Differential regulation of human Treg and Th17 cells by fatty acid synthesis and glycolysis. **Frontiers in immunology**, v.10, n.115, 2019.
- COLETTA, S. et al. Tumor cells and the extracellular matrix dictate the pro-tumoral profile of macrophages in CRC. **Cancers**, v.13, n.20, p.5199, 2021.
- COPLAND, A. et al. Bacillus Calmette-Guerin induces PD-L1 expression on antigen-presenting cells via autocrine and paracrine interleukin-STAT3 circuits. **Scientific Reports**, v.9, n.1, p.3655, 2019.

DE LEO, A. et al. Glucose-driven histone lactylation promotes the immunosuppressive activity of monocyte-derived macrophages in glioblastoma. **Immunity**, v.57, n.5, p.1105-1123, 2024.

DE MONTE, L. et al. Intratumor T helper type 2 cell infiltrate correlates with cancer-associated fibroblast thymic stromal lymphopoietin production and reduced survival in pancreatic cancer. **Journal of Experimental Medicine**, v.208, n.3, p.469-478, 2011.

DE SOUZA BREDAS, C. N. et al. Mitochondria as central hub of the immune system. **Redox biology**, v.26, p.101255, 2019.

DECRAENE, B. et al. Immunogenic cell death and its therapeutic or prognostic potential in high-grade glioma. **Genes & Immunity**, v.23, n.1, p.1-11, 2022.

DEJANI, N. N. et al. Intestinal host defense outcome is dictated by PGE2 production during efferocytosis of infected cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.115, n.36, 2018.

DEN HAAN, J.M.; Lehar, S.M.; Bevan, M.J. CD8+ but not CD8- dendritic cells cross-prime cytotoxic T cells in vivo. **The Journal of Experimental Medicine**, v.192, n.12, p.1685-1696, 2000.

DIAS, A. S. et al. Antitumoral activity and metabolic signatures of dichloroacetate, 6-aminonicotinamide and etomoxir in breast-tumor-educated macrophages. **Journal of Proteome Research**, v.23, n.12, p.5498-5510, 2024.

DU, R. et al. IL-17+ Foxp3+ T cells: an intermediate differentiation stage between Th17 cells and regulatory T cells. **Journal of leukocyte biology**, v.96, n.1, p.39-48, 2014.

DUDEK, A. M. et al. Inducers of immunogenic cancer cell death. **Cytokine & growth factor reviews**, v.24, n.4, p.319-333, 2013.

EVERTS, B. et al. TLR-driven early glycolytic reprogramming via the kinases TBK1-IKKε supports the anabolic demands of dendritic cell activation. **Nature immunology**, v.15, n.4, p.323-332, 2014.

FABIAN, D. et al. Treatment of glioblastoma (GBM) with the addition of tumor-treating fields (TTF): a review. **Cancers**, v.11, n.2, p.174, 2019.

FADOK, V. A. et al. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-β, PGE2, and PAF. **The Journal of Clinical Investigation**, v.101, n.4, p.890-898, 1998.

FAUCHEUX, L. et al. A multivariate Th17 metagene for prognostic stratification in T cell non-inflamed triple negative breast cancer. **Oncoimmunology**, v.8, n.9, p.e1624130-e1624130, 2019.

FUCIKOVA, J. et al. Detection of immunogenic cell death and its relevance for cancer therapy. **Cell death & disease**, v.11, n.11, p.1013, 2020.

GALLUZZI, L. et al. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. **Nature Reviews Immunology**, v.17, n.2, p.97-111, 2017.

GALVÁN-PEÑA, S.; O'NEILL, L.A. Metabolic reprogramming in macrophage polarization. **Frontiers in Immunology**, v.5, 2014.

GERBER, D. E. et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of bavituximab, a chimeric phosphatidylserine-targeting monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. **Clinical Cancer Research**, v.17, n.21, p.6888-6896, 2011.

GRILLEY-OLSON, J. E. et al. Phase Ib Study of Bavituximab with Carboplatin and Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. **Clinical Lung Cancer**, v.19, n.4, p.e481-e487, 2018.

HAMAĬ, A. et al. Human TH17 immune cells specific for the tumor antigen MAGE-A3 convert to IFN- γ -secreting cells as they differentiate into effector T cells in vivo. **Cancer research**, v.72, n.5, p.1059-1063, 2012.

HARDING, J. J. et al. Blocking TIM-3 in treatment-refractory advanced solid tumors: a phase Ia/b study of LY3321367 with or without an anti-PD-L1 antibody. **Clinical Cancer Research**, v.27, n.8, p.2168-2178, 2021.

HE, J. 2009. Antiphosphatidylserine antibody combined with irradiation damages tumor blood vessels and induces tumor immunity in a rat model of glioblastoma. **Clinical Cancer Research**, v.15, n.22, p.6871-6880, 2009.

HE, S. et al. Distribution and clinical significance of Th17 cells in the tumor microenvironment and peripheral blood of pancreatic cancer patients. **International journal of molecular sciences**, v.12, n.11, p.7424-7437, 2011.

HOLLAND, S. J. 2010. R428, a selective small molecule inhibitor of Axl kinase, blocks tumor spread and prolongs survival in models of metastatic breast cancer. **Cancer research**, v.70, n.4, p.1544-1554, 2010.

HOUSSEAU, F. et al. Redundant innate and adaptive sources of IL17 production drive colon tumorigenesis. **Cancer research**, v.76, n.8, p.2115-2124, 2016.

HUANG, B.; YU, Z.; LIANG, R. Effect of long-term adjuvant temozolomide chemotherapy on primary glioblastoma patient survival. **BMC neurology**, v.21, n.1, p.424, 2021.

JABBOUR, S. K. et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiation therapy in patients with unresectable, locally advanced, stage III non-small cell lung cancer: the phase 2 KEYNOTE-799 nonrandomized trial. **JAMA Oncology**, v.7, n.9, p.1351-1359, 2021.

JACENIK, D.; KARAGIANNIDIS, I.; BESWICK, E. J. Th2 cells inhibit growth of colon and pancreas cancers by promoting anti-tumorigenic responses from macrophages and eosinophils. **British journal of cancer**, v.128, n.2, p.387-397, 2020.

JEON, J. Y. et al. TP-0903 is active in models of drug-resistant acute myeloid leukemia. **JCI insight**, v.5, n.23, p.e140169, 2020.

KATONGOLE, P. et al. IL-6 and IL-8 cytokines are associated with elevated prostate-specific antigen levels among patients with adenocarcinoma of the prostate at the Uganda Cancer Institute. **Future Oncology**, v.18, n.6, p.661-667, 2022.

KIMURA, H. et al. UV light killing efficacy of fluorescent protein-expressing cancer cells in vitro and in vivo. **Journal of cellular biochemistry**, v.110, n.6, p.1439-1446, 2010.

KOENIS, D. S. et al. Efferocyte-Derived MCTRs Metabolically Prime Macrophages for Continual Efferocytosis via Rac1-Mediated Activation of Glycolysis. **Advanced Science**, v.11, n.7, p.2304690, 2024.

KOO, S. J.; GARG, N. J. Metabolic programming of macrophage functions and pathogens control. **Redox Biology**, v.24, p.101198, 2019.

KRYCZEK, I. et al. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v.114, n.6, p.1141-1149, 2009.

KRYCZEK, I. et al. Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v.114, n.2, p.357-359, 2009.

LAMANO, J. B. et al. Glioblastoma-derived IL6 induces immunosuppressive peripheral myeloid cell PD-L1 and promotes tumor growth. **Clinical Cancer Research**, v.25, n.12, p.3643-3657, 2019.

LEI, X. et al. Augmenting antitumor efficacy of Th17-derived Th1 cells through IFN- γ -induced type I interferon response network via IRF7. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.121, n.47, p.e2412120121, 2024.

LIEBOLD, I. et al. Apoptotic cell identity induces distinct functional responses to IL-4 in efferocytic macrophages. **Science**, v.384, n.6691, 2024.

LIM, M. et al. Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter. **Neuro-oncology**, v.24, n.11, p.1935-1949, 2022.

LINSLEY, P. S. et al. Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors. **Immunity**, v.1, n.9, p.793-801, 1994.

LIU, J. et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. **Biochemical and biophysical research communications**, v.407, n.2, p.348-354, 2011.

LIU, Y. et al. Immunotherapy for glioblastoma: current state, challenges, and future perspectives. **Cellular & Molecular Immunology**, v.21, n.12, p.1354-1375, 2024.

LORVIK, K. B. et al. Adoptive transfer of tumor-specific Th2 cells eradicates tumors by triggering an in situ inflammatory immune response. **Cancer research**, v.76, n.23, p.6864-6876, 2016.

LV, L. et al. The accumulation and prognosis value of tumor-infiltrating IL-17-producing cells in esophageal squamous cell carcinoma. **PloS one**, v.6, n.3, p.e18219, 2011.

MA, M. et al. Lymphatic endothelial cell-mediated accumulation of CD177+ Treg cells suppresses antitumor immunity in human esophageal squamous cell carcinoma. **Oncoimmunology**, v.13, n.1, p.2327692, 2024.

MADKOURI, R. et al. Immune classifications with cytotoxic CD8+ and Th17 infiltrates are predictors of clinical prognosis in glioblastoma. **Oncoimmunology**, v.6, n.6, p.e1321186, 2017.

- MARTÍNEZ-REYES, I.; CHANDEL, N. S. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. **Nature communications**, v.11, n.1, p.1-11, 2020.
- MCGEACHY, M. et al. IL-23 promotes autoimmune Th17 memory formation and function. **The Journal of Immunology**, v.188, n.1, p.59-6, 2012.
- MEDEIROS, A. I. et al. Efferocytosis impairs pulmonary macrophage and lung antibacterial function via PGE2/EP2 signaling. **Journal of Experimental Medicine**, v.206, n.1, p.61-68, 2009.
- MEHROTRA, P.; RAVICHANDRAN, K. S. Drugging the efferocytosis process: concepts and opportunities. **Nature reviews Drug discovery**, v.21, n.8, p.601-620, 2022.
- MEYER, J. et al. A phase I clinical trial of the phosphatidylserine-targeting antibody bavituximab in combination with radiation therapy and capecitabine in the preoperative treatment of rectal adenocarcinoma. **American Journal of Clinical Oncology**, v.41, n.10, p.972-976, 2018.
- MILLER, K. D. et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. **CA: a cancer journal for clinicians**, v.71, n.5, p.381-406, 2021.
- MONTES DE OCA, R. et al. Belantamab mafodotin (GSK2857916) drives immunogenic cell death and immune-mediated antitumor responses in vivo. **Molecular cancer therapeutics**, v.20, n.10, p.1941-1955, 2021.
- MORIOKA, S. et al. Efferocytosis induces a novel SLC program to promote glucose uptake and lactate release. **Nature**, v.563, n.7733, p.714-718, 2018.
- MURANSKI, P. et al. Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v.112, n.2, p.362-373, 2008.
- NUÑEZ, S. et al. T helper type 17 cells contribute to anti-tumour immunity and promote the recruitment of T helper type 1 cells to the tumour. **Immunology**, v.139, n.1, p.61-71, 2013.
- OHNO, Y. et al. IL-6 down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4⁺ T cells. **Cancer immunology, immunotherapy**, v.65, n.2, p.193-204, 2016.
- PARK, D. et al. Continued clearance of apoptotic cells critically depends on the phagocyte Ucp2 protein. **Nature**, v.477, n.7363, p.220-224, 2011.
- PEARCE, E. J.; EVERTS, B. Dendritic cell metabolism. **Nature Reviews Immunology**, v.15, n.1, p.18-29, 2015.
- PENG, G. L. et al. CD8⁺ cytotoxic and FoxP3⁺ regulatory T lymphocytes serve as prognostic factors in breast cancer. **American journal of translational research**, v.11, n.8, p.5039-5053, 2019.
- PENTEADO, L. D. A. et al. Distinctive role of efferocytosis in dendritic cell maturation and migration in sterile or infectious conditions. **Immunology**, v.151, n.3, p.304-313, 2017.
- PEREIRA, Ludmilla da Silva. *Investigação do perfil metabólico de células dendríticas durante a eferocitose de células tumorais apoptóticas*. Orientadora: Profa. Dra. Alexandra Ivo de Medeiros. 2022. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia aplicada à Farmácia) – Universidade

Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Unesp, Araraquara, 2022. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/items/adedfc28-e328-4c0b-9477-27023b953bee>.

POST, S. M. et al. AXL/MERTK inhibitor ONO-7475 potently synergizes with venetoclax and overcomes venetoclax resistance to kill F LT 3-ITD acute myeloid leukemia. **Haematologica**, v.107, n.6, p.1311-1322, 2021.

QIAN, X. et al. Increased Th17 cells in the tumor microenvironment is mediated by IL-23 via tumor-secreted prostaglandin E2. **The Journal of Immunology**, v.190, n.11, p.5894-5902, 2013.

QIU, H. et al. Efferocytosis: An accomplice of cancer immune escape. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.167, p.115540, 2023.

RAHNEA-NITA, R. A. et al. Immunotherapy Combined with Radiation in Malignant Melanoma without BRAF Mutations Brain Metastases—Favorable Response after Immunotherapy Continued beyond Progression. **Journal of Personalized Medicine**, v.14, n.1, p.86, 2024.

RUFFELL, B. et al. Macrophage IL-10 blocks CD8+ T cell-dependent responses to chemotherapy by suppressing IL-12 expression in intratumoral dendritic cells. **Cancer cell**, v.26, n.5, p.623-637, 2014.

SACK, M. N. Mitochondrial fidelity and metabolic agility control immune cell fate and function. **The Journal of Clinical Investigation**, v.128, n.9, p.3651-3661, 2018.

SAHIN, U. et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. **Nature**, v.54, n.7662, p.222-226, 2017.

SALMON, H. et al. Expansion and activation of CD103+ dendritic cell progenitors at the tumor site enhances tumor responses to therapeutic PD-L1 and BRAF inhibition. **Immunity**, v.44, n.4, p.924-938, 2016.

SAMANTA, D.; SEMENZA, G. L. Metabolic adaptation of cancer and immune cells mediated by hypoxia-inducible factors. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, v.1870, n.1, p.15-22, 2018.

SCHILPEROORT, M. et al. PFKFB2-mediated glycolysis promotes lactate-driven continual efferocytosis by macrophages. **Nature metabolism**, v.5, n.3, p.431-444, 2023.

SCHUURHUIS, D. H. et al. Immature dendritic cells acquire CD8+ cytotoxic T lymphocyte priming capacity upon activation by T helper cell-independent or-dependent stimuli. **The Journal of experimental medicine**, v.192, n.1, p.145-150, 2000.

SHAN, Y. et al. Role of IL-6 in the invasiveness and prognosis of glioma. **International journal of clinical and experimental medicine**, v.8, n.6, p.9114, 2015.

SHEN, C. J. et al. Increased numbers of T helper 17 cells and the correlation with clinicopathological characteristics in multiple myeloma. **Journal of International Medical Research**, v.40, n.2, p.556-564, 2012.

SHIRI, A. M. et al. IL-10 dampens antitumor immunity and promotes liver metastasis via PD-L1 induction. **Journal of Hepatology**, v.80, n.4, p.634-644, 2024.

SOKI, F. N. et al. Polarization of prostate cancer-associated macrophages is induced by milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8)-mediated efferocytosis. **Journal of Biological Chemistry**, v.289, n.35, p.24560-24572, 2014.

SPARY, L. K. et al. Tumor stroma-derived factors skew monocyte to dendritic cell differentiation toward a suppressive CD14⁺ PD-L1⁺ phenotype in prostate cancer. **Oncoimmunology**, v.3, n.9, p.e955331, 2014.

STANFORD, J. C. et al. Efferocytosis produces a prometastatic landscape during postpartum mammary gland involution. **The Journal of Clinical Investigation**, v.124, n.11, p.4737-4752, 2014.

SUBBIAH, V. et al. Trials in progress: A phase 1, open-label, dose-escalation, pharmacokinetic, safety and tolerability study of the selective TAM kinase inhibitor PF-07265807 in patients with advanced or metastatic solid tumors. **Journal of Clinical Oncology**, v.41, n.4_suppl, p.TPS270–TPS270, 2023.

SURÓWKA, J. et al. Influence of ovarian cancer type I and type II microenvironment on the phenotype and function of monocyte-derived dendritic cells. **Clinical and Translational Oncology**, v.19, n.12, p.1489-1497, 2017.

TAHERIAN, M. et al. The role of interleukin-23 in stability of in vitro T helper-17 cells. **Iran J Allergy Asthma Immunol**, v.3, n.2, p.131-137, 2014.

TAJBAKSHI, A. et al. The effect of cigarette smoke exposure on efferocytosis in chronic obstructive pulmonary disease; molecular mechanisms and treatment opportunities. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v.18, n.6, p.723-736, 2021.

TAKAHASHI, M.; Kobayashi, Y. Cytokine production in association with phagocytosis of apoptotic cells by immature dendritic cells. **Cellular immunology**, v.226, n.2, p.105-115, 2003.

TAKAHASHI, N. et al. Thymic stromal chemokine TSLP acts through Th2 cytokine production to induce cutaneous T-cell lymphoma. **Cancer Research**, v.76, n.21, p.6241-6252, 2016.

TAKEUCHI, S. et al. Mitotic genes are transcriptionally upregulated in the fibroblast irradiated with very low doses of UV-C. **Scientific reports**, v.6, n.1, 2016.

TAWARA, K. et al. HIGH expression of OSM and IL-6 are associated with decreased breast cancer survival: synergistic induction of IL-6 secretion by OSM and IL-1 β . **Oncotarget**, v.10, n.21, 2019.

TAYLOR, C. T.; Scholz, C. C. The effect of HIF on metabolism and immunity. **Nature Reviews Nephrology**, v.18, n.9, p.573-587, 2022.

THEELEN, W. S. et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. **The Lancet Respiratory Medicine**, v.9, n.5, p.467-475, 2021.

TORCHINSKY, M. B. et al. Innate immune recognition of infected apoptotic cells directs TH17 cell differentiation. **Nature**, v.458, n.7234, p.78-82, 2009.

TROISE, D. et al. Dendritic cells: a bridge between tolerance induction and cancer development in transplantation settings. **Biomedicines**, v.12, n.6, p.1240, 2024.

TRZECIAK, A.; WANG, Y. T.; PERRY, J. S. A. First we eat, then we do everything else: The dynamic metabolic regulation of efferocytosis. **Cell metabolism**, v.33, n.11, p.2126-2141, 2021.

TSAL, T. L. et al. Multiomics reveal the central role of pentose phosphate pathway in resident thymic macrophages to cope with efferocytosis-associated stress. **Cell Reports**, 40(2), 2022.

VOURI, M. et al. Correction: Small molecule inhibition of Axl receptor tyrosine kinase potently suppresses multiple malignant properties of glioma cells. **Oncotarget**, v.16, n.1, p.260-261, 2025.

WANG, B. et al. Mast cells expressing interleukin 17 in the muscularis propria predict a favorable prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. **Cancer immunology, immunotherapy**, v.62, n.10, p.1575-1585, 2013.

WANG, T. et al. Clinical significance and changes to the immune microenvironment of colorectal cancer patients with liver metastasis. **Journal of Gastrointestinal Oncology**, v.14, n.1, p.206-212, 2023.

WANG, Y. T. et al. Metabolic adaptation supports enhanced macrophage efferocytosis in limited-oxygen environments. **Cell metabolism**, 35(2), 316-331, 2023.

WEINBERG, S. E.; SENA, L. A.; CHANDEL, N. S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. **Immunity**, 42(3), 406-417, 2015.

WERFEL, T. A.; COOK, R. S. Efferocytosis in the tumor microenvironment. **In Seminars in immunopathology**, v.40, n.6, p.545-554, 2018.

WERFEL, T. A. et al. Treatment-induced tumor cell apoptosis and secondary necrosis drive tumor progression in the residual tumor microenvironment through MerTK and IDO1. **Cancer research**, v.79, n.1, p.171-182, 2019.

WILSON, C. et al. AXL inhibition sensitizes mesenchymal cancer cells to antimitotic drugs. **Cancer research**, v.74, n.20, p.5878-5890, 2014.

XU, C. et al. Elevated pleural effusion IL-17 is a diagnostic marker and outcome predictor in lung cancer patients. **European journal of medical research**, v.19, n.1, 2014.

YAMADA, Y.; SAITO, H.; IKEGUCHI, M. Prevalence and clinical relevance of Th17 cells in patients with gastric cancer. **Journal of Surgical Research**, v.178, n.2, p.685-691, 2012.

YE, J.; LIVERGOOD, R. S.; PENG, G. The role and regulation of human Th17 cells in tumor immunity. **The American journal of pathology**, v.182, n.1, p.10-20, 2013.

YIN, Y. et al. Phosphatidylserine-targeting antibody induces M1 macrophage polarization and promotes myeloid-derived suppressor cell differentiation. **Cancer immunology research**, v.1, n.4, p.256-268, 2013.

ZHANG, J. P. et al. Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. **Journal of hepatology**, v.50, n.5, p.980-989, 2009.

ZHANG, W. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict efficacy of immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a single-center retrospective cohort study. **Acta Oncologica**, v.62, n.8, p.853-860, 2023.

ZHAO, F. et al. Paracrine Wnt5a- β -catenin signaling triggers a metabolic program that drives dendritic cell tolerization. **Immunity**, v.48, n.1, p.147-160, 2018.

ZHAO, W. et al. The combination of temozolomide and perfosine synergistically inhibits glioblastoma by impeding DNA repair and inducing apoptosis. **Cell Death Discovery**, v.10, n.1, p.315, 2024.

ZHONG, W.; LI, Q. Rituximab or irradiation promotes IL-17 secretion and thereby induces resistance to rituximab or irradiation. **Cellular & molecular immunology**, v.14, n.12, p.1020-1022, 2017.

ZOU, W.; RESTIFO, N. P. TH17 cells in tumor immunity and immunotherapy. **Nature Reviews Immunology**, v.10, n.4, p.248-256, 2010.