

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**VICTOR HUGO MACHADO DE SOUZA**

**FELIPE STUDART DA COSTA MOREIRA**

**Efeitos da atividade física na imunidade inata no câncer de mama**

**GOIÂNIA**

**2020**

**VICTOR HUGO MACHADO DE SOUZA**

**FELIPE STUDART DA COSTA MOREIRA**

**Efeitos da atividade física na imunidade inata no câncer de mama**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina apresentado na Jornada de Produção Científica do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás na ocasião do VI Congresso de Ciência e Tecnologia da PUC Goiás.

 Orientador: Prof. Dr. Wilson de Melo Cruvinel

**GOIÂNIA**

**2020**

**Efeitos da atividade física na imunidade inata no câncer de mama**

**VICTOR HUGO MACHADO DE SOUZA1
FELIPE STUDART DA COSTA MOREIRA1
WILSON DE MELO CRUVINEL2**

1 Acadêmico do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás
2 Professor Adjunto da unidade curricular de Agressão e Defesa da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás

**Resumo**O sistema imunitário é constituído por diversos componentes cuja finalidade é manter a homeostase do organismo e combater agentes agressores. A primeira resposta diante de uma agressão é a imunidade inata e ocorre mediante ação das barreiras físico-químicas, dos componentes humorais e dos componentes celulares. Na sequência desenvolve-se a resposta imune adaptativa do tipo humoral ou celular, que se destaca pelo desenvolvimento da memória imunológica que ocorre mediante ativação de plasmócitos produtores de anticorpos ou a partir da defesa por células (macrófagos e linfócitos T citolíticos) contra agentes intracelulares. O câncer de mama caracteriza-se por ser a neoplasia que mais atinge mulheres em todo o mundo. Devido a tamanha importância dessa patologia e sua alta morbimortalidade, estudos tem sido realizados comprovando a influência dos hábitos de vida saudáveis na regressão e prevenção da doença. Diferentes trabalhos tem sugerido a influência positiva da atividade física na potencialização das ações do sistema imunitário, tanto inato quanto adaptativo, auxiliando na resposta imunológica, e por consequência, no melhor tratamento do câncer. A presente revisão de literatura tem por finalidade avaliar se a realização de exercícios tem relevância na prevenção do câncer mamário.

**Palavras-chave**sistema imunológico, atividade física, câncer de mama

**Endereço para correspondência**Wilson de Melo Cruvinel
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da PUC Goiás
Av, Universitária 1.440, Setor Universitário, CEP: 74605-010 - Goiânia, Goiás
wilson@pucgoias.edu.br

**Introdução**

 O sistema imunológico é constituído por diversos componentes cuja finalidade é manter a homeostase do organismo uma vez que está envolvido em vários processos vitais e no combate de agentes agressores. A primeira resposta diante de uma agressão é definida como imunidade inata e ocorre mediante ação das barreiras físico-químicas, dos componentes humorais e dos componentes celulares (**CRUVINEL et al., 2010**). Na sequência desenvolve-se a resposta imune adaptativa do tipo humoral ou celular, que se destaca pelo desenvolvimento da memória imunológica que ocorre mediante ativação de plasmócitos produtores de anticorpos ou a partir da ação de células como os linfócitos T citolíticos que combatem agentes intracelulares, a chamada imunidade celular (**MESQUITA JUNIOR et al., 2010**).
 O câncer de mama, se não diagnosticado e tratado, caracteriza-se por ser uma doença fatal que atinge tanto mulheres como homens, no entanto, a mortalidade na população feminina é bem maior. Esse tipo de neoplasia é responsável pelo maior causa de morte entre mulheres no mundo inteiro (**AKRAM et al., 2017**). O fator prognóstico do câncer de mama está diretamente relacionado ao tamanho do tumor, condição dos linfonodos axilares, história familiar da doença, grau histológico, nível socioeconômico, idade, angiogênese e outros fatores como a expressão da proteína p53 (**ABREU et al., 2002**).
 O tratamento dessa patologia, depois de instalada, é dividido em basicamente 4 estágios. Os estágios I e II, que são menos agressivos, baseiam-se em métodos de maior eficácia de cura e menor remissão, como: radioterapia e cirurgia conservadora. Já os estágios III e IV, que possuem maior grau de agressividade, são realizados tratamentos quimioterápicos, pois visam a redução do tumor e a abordagem cirúrgica (**MAUGHAN et al., 2010**).
 Diferentes estudos têm sugerido uma influência positiva da atividade física na potencialização das ações do sistema imunitário, tanto inato quanto adaptativo, auxiliando na resposta imunológica, e por consequência, no melhor tratamento do câncer (**HOLMES et al., 2005, IRWIN et al., 2008, ABDALLA et al., 2014, SCHMIDT et al., 2017**). Alguns trabalhos mostram ainda relação inversa entre a prática de atividade física e a ocorrência de recidiva e mortalidade, sobretudo no câncer de mama (**HOLMES et al., 2005; IRWIN et al., 2008; BALLARD-BARBASH et al., 2012**). Vários são os relatos de efeitos positivos da atividade física por exemplo estimulando o trânsito de células e fatores solúveis entre tecidos linfoides e corrente sanguínea potencializando o processo de imunovigilância contra patógenos e células neoplásicas diminuindo ainda a inflamação sistêmica (**NIEMAN et al., 2017**).
 Nessa perspectiva e considerando a grande complexidade do sistema imunitário baseado no número de componentes e nas diversas interações celulares e moleculares que ocorrem mediante estimulação antigênica, é relevante a compreensão dos efeitos da atividade física nos diferentes componentes do sistema imunitário em relação à prática de atividade física.
 A presente revisão de literatura tem como objetivo avaliar estudos sobre o impacto da atividade física no câncer de mama e se a combinação desta prática com a terapia convencional (imunoterapia e a utilização dos agentes citotóxicos) resulta em benefícios significativos para os pacientes. Nesse contexto, detalhamos a seguir os objetivos.

**Objetivo da revisão bibliográfica**

 Tem sido sugerido que a atividade física tem efeito positivo na resposta imune favorecendo o prognóstico de pacientes com câncer. Neste contexto a presente revisão de literatura tem como objetivo destacar, a partir de revisão de literatura, aspectos relevantes da interface entre atividade física, resposta imune e boa evolução do câncer de mama com ênfase nos componentes da Imunidade Inata e Adaptativa.

**Metodologia**

 Trata-se de uma revisão de literatura, do tipo narrativa, com artigos nos idiomas português, inglês e espanhol e realizada no ano de 2020. A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Scielo e Periódico da Capes sem a utilização de filtro temporal. Para operacionalizar a busca, os descritores utilizados na pesquisa, combinados com operador “AND” foram: câncer de mama, atividade física, imunidade inata, imunidade adaptativa, nos três idiomas.
 A análise das informações foi realizada por meio da leitura exploratória do material bibliográfico encontrado na revisão e dos artigos científicos disponíveis, o que permitiu evidenciar as publicações disponíveis da temática do estudo, as quais foram sintetizadas e abordadas no artigo.

**Resultados**

**CÉLULAS DA RESPOSTA IMUNE INATA**

A revisão de literatura do presente estudo, permitiu inferir que a atividade física tem efeito direto sobre as células do sistema imune inato. Foi constatado que o exercício físico promove alterações numéricas e funcionais nas células NK, nos monócitos e nos macrófagos de pacientes com câncer de mama (**SCHMIDT et al., 2017**). Foi ainda relatado que a atividade física produz aumento na contagem de neutrófilos, embora, não seja claro se há aumento correspondente na atividade citotóxica, o que contribuiria para a destruição das células tumorais (**SHEPHARD; SHEK, 1998**).
 Segundo Wennerberg e colaboradores (2020) a atividade física retarda a progressão da doença e reduz o acúmulo de células tumorais supressoras. A redução destas, o que é muito positivo para melhor controle da doença, é acompanhado de aumento na ativação das células citotóxicas como células NK e linfócitos T citolíticos (**WENNERBERG et al., 2020**). Ainda segundo Wennerberg e colaboradores (2020), sugere-se que a atividade física atue restabelecendo o microambiente favorecendo respostas imunes mais eficazes. Essa conclusão foi baseada na observação da maior ativação das células NK relacionada à atividade física e à redução de células supressoras melhorando o ambiente tumoral para a resposta imune (**WENNERBERG et al., 2020**).
 As quimiocinas desempenham dois papéis contraditórios na imunidade tumoral, podendo aumentar a resposta antitumor ou podendo favorecer o crescimento do tumor (**WANG et al., 1998**). A proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) é um exemplo de quimiocina produzida por células imunes e hiperexpressa nas células tumorais da mama, podendo alterar o equilíbrio entre a resposta antitumoral e a tolerância ao tumor, por aumentar a presença de macrófagos prejudiciais no tumor e inibindo a atividade das células T antitumorais (**BEN-BARUCH, 2006**). Neste contexto, o estudo de FENG e colaboradores sugere que a frequência de monócitos CD14+ e CD16+ aumenta significantemente na circulação de pacientes com câncer de mama, podendo ser um indicador útil no diagnóstico. Evidências do estudo *in vitro* indicaram que a MCP-1 pode contribuir para expansão dos monócitos CD14+CD16+ no microambiente tumoral. Assim, as células dendríticas geradas a partir dos monócitos CD14+CD16+ podem induzir uma resposta Th2, o que aumenta a tolerância imunológica ao tumor. Assim, esse fenótipo celular foi correlacionado com o tamanho do tumor e estadiamento (**FENG et al, 2011**).
 Entretanto, uma intervenção combinada de treinamento de resistência em homens e mulheres idosas, observou uma diminuição significativa nos subconjuntos inflamatórios de monócitos CD14+CD16+, bem como uma menor produção de TNF-alfa estimulada por endotoxina *in vitro*, evidenciando que o treinamento físico pode agir no microambiente tumoral, reduzindo a tolerância imunológica ao tumor (**FENG et al, 2011**). Goh e colaboradores (2014), atribuem parcela expressiva da ineficiência da resposta de macrófagos no microambiente tumoral, de modo que a presença de células com alta expressão de MHC, IL-6 e IL-12, os chamados macrófagos M1, são mais eficazes nas respostas antitumoral sendo ainda potencializados pela atividade física (**GOH; NIKSIRAT; CAMPBELL, 2014**).
 Outro estudo concluiu que a atividade física estimula a maturação das células dendríticas, aumentando a expressão de IL-12 e IFN-Y e diminuindo a síntese de IL-4 e TGF-beta. Isso sugere uma potencial polarização de resposta imune em relação ao perfil Th1, que se acredita exercer efeitos antitumorais. Ainda é sugerido que a combinação entre imunoterapia baseada em células dendríticas e atividade física deve ser mais investigada, em particular no que se diz respeito a ativação de células T especificas de tumores e infiltração de tumores por células imunes (**ABDALLA et al., 2017; BIANCO et al., 2017**). Um resumo geral das principais funções reportadas da atividade física sobre componentes do sistema imunitário está resumido na figura 1.



**Figura 1. Representação esquemática dos componentes da imunidade inata e adaptativa sob o efeito da atividade física**

**CÉLULAS DA RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA**

Os padrões de reposta imune são controlados pela expressão de diferentes fatores de transcrição, que, quando se expressam, dirigem a diferenciação dos linfócitos e de outras células do sistema imunitário. Nesse contexto, o Tbet é o fator de transcrição envolvido na diferenciação das células TCD4+ em células Th1, sendo esta subpopulação capaz de inibir a angiogênese, a geração e metástases e, consequentemente, o crescimento do tumor. Já o fator de transcrição gata3 é responsável por induzir a diferenciação nas células Th2, que pode inibir o perfil Th1, estando associado ao progresso tumoral (**BAHRIA-SEDIKI et al., 2016**). Estudos demonstram que atividade física moderada é capaz de potencializar perfis de polarização sistêmica de linfócitos T e macrófagos auxiliares, para polarização de padrões antitumorais como Th1 e M1 (**ABDALLA et al., 2014**).
 Sabendo-se que *gata3* inclui-se como via que favorece a progressão do câncer de mama, pode-se dizer que o exercício físico favorece o direcionamento para Th1 e, por conseguinte, reduz a expressão de fatores de transcrição que polarizam para Th2. Outro aspecto que se soma a esse fato é o relato da baixa produção de IL-4 e IL-10 pelas células dendríticas após atividade física, o que pode contribuir também para a polarização Th1 o que favorece a resposta antitumoral (**BIANCO et al., 2017**).
 A razão intratumoral entre células T citotóxicas CD8+ e Células TREG FoxP3+ tem se mostrado um parâmetro importante para a imunidade antitumoral. Um alto número de células TREG FoxP3+ limita a resposta antitumoral e está fortemente associada ao prognóstico ruim em pacientes com câncer de mama (**HAGAR et al., 2019**). Nesse contexto, estudos em ratos submetidos à atividade física evidenciaram níveis mais baixos de FoxP3+ nos tumores, o que reflete também uma ação positiva da atividade física no controle da doença (**HAGAR et al., 2019**). Por outro lado, Schimidt e colaboradores (2018) reconhecem que a atividade física potencializa os componentes do sistema imunitário em indivíduos saudáveis mas não evidenciou aumento nas células T CD3+, CD4+, CD4+, NK e células CD19+ em avaliação realizada em pacientes com CA de mama em quimioterapia (**SCHIMIDT et al, 2018**).

Alguns estudos relataram mudanças em marcadores imunológicos e de inflamação devido a exercícios aeróbios entre mulheres saudáveis na pré e pós-menopausa, sem diagnóstico prévio de câncer **(JIMENEZ C et al, 2007**). Na pré menopausa mulheres, uma redução significativa na citocina pró inflamatória TNF-alfa foi relatada em um intervenção de exercício aeróbio de 12 semanas **(HORNE L et al, 1997**), e em um estudo de um exercício agudo de 2 horas ataque. Também foi observado mudanças significativas na produção de IL-10 induzida por exercício após 120 minutos, e uma mobilização significativa de leucócitos e monócitos sanguíneos **(JIMENEZ C et al, 2007**). Além disso, exercício aeróbico de 16 semanas em mulheres na pós menopausa reduziu significamente as concentrações plasmáticas de CRP **(ARIKAWA AY et al, 2011)**. Em um exercício aeróbico de 15 semanas entre obesas na pré-menopausa, a porcentagem e número de linfócitos, número de células T (CD5+), e células B (CD20 +) diminuiu significamente em comparação com os controles **(NEHLSEN-CANNARELLA SL et al, 1991).**

**MIOCINAS**

Tem sido demonstrado que o exercício físico promove alterações funcionais em mediadores imunológicos com grande repercussão na resposta imune como por exemplo o estímulo por atividade física na produção de TNF em pacientes com câncer de mama (**SCHMIDT et al., 2017**). Outro exemplo, são as miocinas, citocinas produzidas pelo músculo, que tem sido estudada com o propósito de compreender os aspectos positivos da atividade física na resposta antitumoral. Há relatos de miocinas como a oncostatina M (OSM) e a irisina, induzidas por exercício físico e que atuam de modo efetivo na resposta contra células tumorais do câncer de mama (**PEDERSEN; FISCHER, 2007, ASSI; DUFRESNE; RÉBILLARD, 2020**).
 Tem sido relatado ainda que alterações nas concentrações circulantes dessas citocinas também podem alterar ao perfil das populações de monócitos ou células T circulantes o que pode ser benéfico por permitir a elaboração de uma resposta tumoral mais efetiva (**GOH; NIKSIRAT; CAMPBELL, 2014**).

 Os dados relativos aos principais estudos encontrados na temática proposta na presente revisão encontram-se relacionados na tabela 1.

**Tabela 1. Revisão bibliográfica sobre o efeito dos exercícios físicos na imunidade inata e adquirida em pacientes com Câncer de mama.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Autores** | **Ano** | **Modelo** | **Efeito do exercício sobre as células da imunidade inata e adquirida** |
| FENG, A. L. et al | 2011 | Humanos  | Diminuição significativa nos subconjuntos inflamatórios de monócitos CD14+ e CD16+, bem como uma menor produção de TNF-alfa estimulada por endotoxina in vitro. |
| BAHRIA-SEDIKI et al | 2016 | Humanos  | - Redução na expressão do gata3 reduzindo a progressão do câncer de mama. |
| SCHIMIDT et al | 2017 | Humanos  | - Alterações numéricas e funcionais nas células NK; - Alterações nos monócitos e nos macrófagos de pacientes com câncer de mama, - Retardo na progressão da doença;- Redução de células tumorais supressoras.  |
| ABDALLA et al | 2017 | Ratos  | - Aumento da expressão de IL-12 e IFN-Y- Maturação das células dendríticas- Diminuição na síntese de IL-4 e TGF-beta. - Possível polarização de resposta imune para o perfil Th1 com efeitos antitumorais. |
| BIANCO et al | 2017 | Ratos  | - Produção de citocinas por células dendríticas estimulando polarização para Th1, otimizando a resposta antitumoral. |
| HAGAR et al | 2019 | Ratos | - Indução de níveis mais baixos de FoxP3+ nos tumores, favorecendo a resposta antitumoral. |
| WENNERBERG et al | 2020 | Ratos  | - Células NK, em maior número e função; |
| ASSI, M.; DUFRESNE, S.; RÉBILLARD | 2020 | Humanos  | - Indução de miocinas (oncostatina M e irisina) pelo exercício físico que atuam contra células tumorais do câncer de mama. |

**Considerações finais**

O presente estudo de revisão permite concluir que tanto o sistema imune inato quanto o sistema imune adaptativo são influenciados positivamente pela prática de atividade física no contexto do câncer de mama. O exercício físico contribui para a organização de uma resposta imune inata satisfatória mediada por fagócitos produtores de IL-12 e IFN-Y o que favorece a resposta. Outro aspecto positivo no âmbito da imunidade inata mediante a atividade física são as alterações numéricas e funcionais nas células NK. No aspecto da Imunidade adaptativa a prática da atividade física se mostra, de igual modo, eficiente na polarização da resposta imune e no restabelecimento da homeostase entre células efetoras e células reguladoras.
 Destaca-se ainda o papel da atividade física em estimular mediadores como as miocinas que são produzidas a partir do estímulo com a atividade física com efeito relevante contra as células tumorais.
 Um dado relevante na avaliação do sistema imunitário, é que, por vezes não se tem a clara compreensão do comportamento de seus diferentes marcadores no indivíduo hígido e muito menos nas diferentes patologias e ainda, frente a ação de diferentes abordagens terapêuticas. Por isso, conforme sugerido por SCHIMIDTe colaboradores (2018), é relevante a organização de estudos que avaliem o exato impacto das intervenções esportivas em doenças como o câncer de mama, considerando estágio de doença, medicações, idade, prática de atividade física entre outras variáveis.

**Referências**

1. ABDALLA, D. R. *et al*. Bone marrow-derived dendritic cells under influence of experimental breast cancer and physical activity. Oncology Letters, v. 13, n. 3, p. 1406-1410, 2017.
2. ABDALLA, D. R. *et al*. Innate immune response adaptation in mice subjected to administration of DMBA and physical activity. Oncology Letters, v. 7, n. 3, p. 886-890, 2014.
3. ABREU, E.; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina/ Prognostic factors in woman breast cancer. Rev. bras. cancerol; v. 48, n. 1, p. 113-131, 2002.
4. AKRAM, M.; IQBAL, M.; DANIYAL, M. *et al*. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Res v. 50, n. 33, 2017.
5. ARIKAWA, A. *et al.* Sixteen weeks of exercise reduces C-reactive protein levels in young women. Med Sci Sports Exerc, v. 43, p. 1002-1009, 2011.
6. ASSI, M.; DUFRESNE, S.; RÉBILLARD, A. Exercise shapes redox signaling in cancer. Redox Biology, v. 35, p. 101-439, 2020.
7. BALLARD-BARBASH, R. *et al*. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. J Natl Cancer Inst. v. 104, p. 815-840, 2012.
8. BAHRIA-SEDIKI, I. B. *et al*. Clinical significance of T-bet, GATA-3, and Bcl-6 transcription factor expression in bladder carcinoma. Journal of Translational Medicine, v. 14, n. 1, p. 1-11, 2016.
9. BEN-BARUCH, A. The multifaceted roles of chemokines in malignancy. Cancer and Metastasis Reviews, v. 25, n. 3, p. 357-371, 2006.
10. BIANCO, T. M. *et al*. The influence of physical activity in the anti-tumor immune response in experimental breast tumor. Immunology Letters, v. 190, p. 148-158, 2017.
11. CRUVINEL, W. M. *et al*. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. Rev. Bras. Reumatol., São Paulo, v. 50, n. 4, p. 434-447, 2010.
12. FENG, A. L. *et al*. CD16+ monocytes in breast cancer patients: Expanded by monocyte chemoattractant protein-1 and may be useful for early diagnosis. Clinical and Experimental Immunology, v. 164, n. 1, p. 57-65, 2011.
13. GOH, J.; NIKSIRAT, N.; CAMPBELL, K. L. Exercise training and immune crosstalk in breast cancer microenvironment: Exploring the paradigms of exercise-induced immune modulation and exercise-induced myokines. American Journal of Translational Research, v. 6, n. 5, p. 422-438, 2014.
14. HAGAR, A. *et al*. Endurance training slows breast tumor growth in mice by suppressing Treg cells recruitment to tumors. BMC Cancer, v. 19, n. 1, p. 1-10, 2019.
15. HOLMES, M. D. *et al*. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. JAMA. v. 293, p. 2479-2486, 2005.
16. HORNE, L. *et al*. Interaction between cortisol and tumour necrosis factor with concurrent resistance and endurance training. Clin J Sport Med, v. 7, p. 247-251, 1997.
17. IRWIN, M. L. *et al*. Influence of pre and post diagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. J Clin Oncol, v. 26, p. 3958-3964, 2008.
18. JIMENEZ, C. *et al*. Effects of passive hyperthermia versus exercise-induced hyperthermia on immune responses: Hormonal implications. Eur Cytokine Netw, v. 18, p. 154-161, 2007.
19. MAUGHAN, K. L.; LUTTERBIE; M. A., HAM, P. S. Treatment of breast cancer. Am Fam Physician. v. 81, n. 11, p. 1339-1346, 2010.
20. MESQUITA JUNIOR, D. *et al*. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. Rev. Bras. Reumatol. [online]. vol.50, n.5, 2010.
21. NELHSEN-CANNARELLA, S. *et al*. The effects of moderate exercise training on immune response. Med Sci Sports Exerc, v. 23, p. 64-70, 1991.
22. NIEMAN, D. C.; WENTZ, L. M. The compelling link between physical activity and the body's defense system. J Sport Health Sci., v. 8, n. 3, p. 201-217, 2019.
23. PEDERSEN, B. K.; FISCHER, C. P. Beneficial health effects of exercise - the role of IL-6 as a myokine. Trends in Pharmacological Sciences, v. 28, n. 4, p. 152-156, 2007.
24. SCHIMIDT, T *et al*. Influence of physical activity on the immune system in breast cancer patients during chemotherapy. Randomized Controlled Trial J Cancer Res Clin Oncol, v. 144, n. 3, p. 579-586, 2018.
25. SCHIMIDT, T. *et al*. Physical activity influences the immune system of breast cancer patients. Journal of Cancer Research and Therapeutics, v. 13, n. 3, p. 392-398, 2017.
26. SHEPHARD, R. J.; SHEK, P. N. Associations between physical activity and susceptibility to cancer. Possible mechanisms. Sports Medicine, v. 26, n. 5, p. 293-315, 1998.
27. WANG, J. M. *et al*. Chemokines and their role in tumor growth and metastasis. Journal of Immunological Methods, v. 220, n. 1–2, p. 1-17, 1998.
28. WENNERBERG, E. *et al*. Exercise reduces immune suppression and breast cancer progression in a preclinical model. Oncotarget, v. 11, n. 4, p. 452-461, 2020.