

# Terapia com células T modificadas: avanço para o tratamento de neoplasias malignas

## Modified T-cell therapy: a breakthrough in the treatment of malignant neoplasms

Beatriz Silva Santos<sup>a</sup>, Brenda Evangelista Ribeiro<sup>a</sup>, Renata Ruoco Loureiro<sup>b</sup>

a: Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

b: Biomédica, Docente de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil

### RESUMO

A terapia com células T modificadas (CAR-T), atualmente vem tendo um avanço significativo na área oncológica. Esta imunoterapia consiste na utilização de linfócitos T retirados dos próprios pacientes através de leucaférese, conseqüentemente passam por modificações genéticas para que então sejam transferidas novamente para os pacientes via transfusão única. Atualmente, esta terapia está em sua quarta geração, em que a primeira geração se resume a somente um sinal e não possuía moléculas de coestimulação, e gradativamente através das gerações as células foram ficando mais complexas, proporcionando assim uma resposta antitumoral maior, um exemplo é que a partir da segunda geração as células começaram a apresentar moléculas coestimuladoras, fazendo com que a resposta antitumoral aumentasse e o tempo de ativação das células no corpo do paciente também fosse maior. A terapia CAR-T atualmente é uma das mais eficazes para o tratamento de tumores de caráter hematológico e para tumores do sistema nervoso central. Mesmo com ótimo prognóstico relacionada a esta terapia há alguns eventos adversos que podem ocorrer sendo as mais comuns a síndrome de liberação de citocinas (CRS), síndrome de neurotoxicidade associado às células efetoras do sistema imune (ICANS), síndrome de encefalopatia (CRES), síndrome linfocítica hemofágica (HLH) e a síndrome de ativação macrófagica (MAS). O tratamento com as células T modificadas é comercializado com o nome de *Kymriah* e *Yescarta*, os dois tendo a sua aprovação no ano de 2017, e atualmente o medicamento *Tecartus*, com aprovação no ano de 2020, é o mais novo medicamento no mercado utilizando esta terapia.

**Descritores:** terapia car-t, células T, linfócitos T

### ABSTRACT

Modified T-cell therapy (CAR-T) is currently making significant progress in the field of cancer. This immunotherapy consists of using T lymphocytes taken from the patients themselves via leukapheresis, which then undergo genetic modifications so that they can be transferred back to the patients via a single transfusion. This therapy is currently in its fourth generation, with the first generation consisting of just one signal and no co-stimulatory molecules. Gradually, over the generations, the cells have become more complex, thus providing a greater anti-tumor response. One example is that from the second generation onwards, the cells began to have co-stimulatory molecules, which increased the anti-tumor response and increased the time it took for the cells to activate in the patient's body. CAR-T therapy is currently one of the most effective treatments for hematological tumors and also for tumors of the central nervous system. Despite the excellent prognosis associated with this therapy, there are some adverse events that can occur, the most common being cytokine release syndrome (CRS), immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), encephalopathy syndrome (CRES), hemophagic lymphohistiocytic syndrome (HLH) and macrophage activation syndrome (MAS). Treatment with modified T cells is marketed under the names *Kymriah* and *Yescarta*, both of

which were approved in 2017, and currently the drug Tecartus, approved in 2020, is the newest drug on the market using this therapy.

**Descriptors:** car-t therapy, t-cells, T lymphocytes

## **INTRODUÇÃO**

Novas técnicas vêm sendo inseridas na imunologia, e a terapia com células T modificadas (CAR-T) é uma delas<sup>1</sup>. Com o aprimoramento desta terapia, vem se enquadrando em uma classe muito poderosa contra cânceres, em razão de tratar-se de uma técnica revolucionária que utiliza uma célula viva como meio terapêutico para tratamento de tumores, principalmente em casos de leucemias de pacientes refratários ou que apresentam recaídas<sup>1, 2, 3</sup>. A partir desta terapia, os pacientes com tratamentos limitados e não eficazes podem ter uma nova possibilidade satisfatória e eficaz de melhora onde, em alguns casos, apresentam melhora do estado geral<sup>3</sup>.

Esta imunoterapia consiste na remoção das células imunológicas do paciente para torná-las suscetíveis para combater o câncer<sup>4</sup>. As células escolhidas para seguir com esta terapia são os linfócitos T, já que são os principais componentes do sistema imune, visto que conduzem toda resposta imunológica<sup>4</sup>.

Em vista disso, nesta revisão foi abordado desde o processo inicial da produção das células CAR-T até a sua infusão ao paciente, apresentando também, metodologias empregadas para esta técnica, suas aplicações e alguns relatos de casos reais para reconhecimento e gerenciamento e mostrar a evolução de alguns pacientes<sup>5</sup>.

## **JUSTIFICATIVA**

O tema deste trabalho foi escolhido pois a terapia CAR-T vem se espalhando, desenvolvida, melhorada e revolucionada. Esta terapia está chegando a vários pacientes, o que os dá uma nova qualidade de vida e uma chance de reprimir seus cânceres. Portanto, é uma opção de tratamento transformadora com respostas potencialmente duradouras e até mesmo curativas. Por isso, neste trabalho foi tratado a fundo sobre esta terapia, sua funcionalidade, para quais tumores é indicada, progressão do tratamento, reações adversas e todo o processo para ativação das células CAR-T.

## MÉTODOS

Para a realização deste artigo de revisão literária foram analisados 26 artigos, para a obtenção de informações sobre onde surgiu esta terapia, seu funcionamento, os efeitos que a sua utilização pode causar ao organismo, foram também utilizados estudos de casos.

## DISCUSSÃO

### Surgimento

A imunoterapia antitumoral deu um grande passo no ano de 2013, devido aos estudos e resultados de ensaios clínicos com células CAR-Ts<sup>4</sup>. Estudos revelam eficácia de, em média, 90 % em cânceres como leucemia linfoblástica aguda de células B, em crianças com leucemia linfóide aguda (LLA) e linfomas agressivos não-Hodgkin<sup>4</sup>.

O uso de células T com receptores de antígenos quiméricos teve respostas grandiosas em alguns pacientes, tanto em adultos como em crianças, por isso há uma grande euforia no uso da terapia com CAR-T em crianças em estágios iniciais de leucemia linfoblástica aguda já que houve vários ensaios desta terapia que foram administrados e publicados com sucesso clínico, muitos com remissão completa da doença<sup>6</sup>.

Em agosto de 2017, foi aprovado pelo “*Food and Drug Administration*” (FDA) duas células CAR-T, utilizadas em pacientes com LLA e para adultos com linfomas avançados<sup>6,7</sup>.

### Terapia T-CAR

A terapia T-CAR utiliza células receptoras de antígenos, sendo estes os linfócitos T CD8 extraídos dos próprios pacientes e submetidos a tratamento imunoterápico<sup>8</sup>.

A engenharia por trás das genéticas das células CAR-T levou ao aperfeiçoamento de moléculas que podem reconhecer proteínas presentes na superfície das células tumorais e proporcionar assim a ativação e proliferação das então células modificadas<sup>9</sup>.

O processo de obtenção dos linfócitos T não estimulados é realizado através de leucaférese, depois de extraídas as células são colocadas em ambiente nutritivo onde passam por processos de enriquecimento, onde são apresentados a antígenos específicos do tecido tumoral<sup>10</sup>. O enriquecimento das células CAR-T adotivas pode diferir em *Yescarta* e *Kymriah*<sup>10</sup>.

A primeira terapia com células CAR-T adotivas aprovada foi em 2017 pelo FDA e pela União Europeia em 2018, foi o medicamento tisagenlecleucel comercializado com o nome de

*Kymriah*, este utilizado para o tratamento de leucemias linfoblásticas agudas de células B, doença de Hodgkin, linfoma do centro folicular, linfoma difuso de células B grandes, mieloma múltiplo, linfoma, linfoma não-Hodgkin, tumor do sistema nervoso central<sup>11,12</sup>.

O Axicabtagene ciloleucel, o mesmo sendo comercializado com o nome de *Yescarta*, foi o segundo medicamento aprovado pela FDA também no ano de 2017, o mesmo é recomendado para o tratamento de linfomas não-Hodgkin, tipos de leucemias e linfomas<sup>13,12</sup>.

O medicamento Brexucabtagene autoleucel comercializado com o nome de *Tecartus* é o medicamento mais recente aprovado, 2020 somente nos Estados Unidos, o mesmo é recomendado para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfoblástica crônica e linfomas de células do manto<sup>12</sup>.

Um CAR portanto, é um receptor geneticamente construído<sup>14</sup>, composto por três domínios principais: a primeira região é de reconhecimento de antígeno extracelular que contém fragmento de cadeia variável (scFV); o segundo domínio é uma região transmembrana que realiza a ancoragem na membrana plasmática dos linfócitos T modificados; a terceira região é a cauda sinalizadora intracelular, esta última área é constantemente modificada constantes partir de estudos e avanços entre as gerações de células T CAR<sup>8,14</sup>.

Sendo assim, as células CAR-T são linfócitos T CD8 geneticamente modificados capazes de reconhecer um amplo espectro de antígenos de superfície celular, atacando então células tumorais de caráter maligno que expressam estes antígenos, por meio de ativação da coestimulação citoplasmática, secreção de citocinas e morte de células tumorais<sup>14</sup>.

Após a conclusão do protocolo, as células obtidas devem ser transfundidas em até 72 horas para o paciente, se não for possível, as células são criopreservadas por até 21 dias<sup>15</sup>.

Com a obtenção das células T modificadas as mesmas são preparadas como produto farmacêutico para que então sejam administradas em uma transfusão única no paciente<sup>9</sup>.

Através da criopreservação é possível realizar múltiplas transfusões do mesmo lote original, onde as restrições de tempo para testar a eficácia e segurança do produto celular são reduzidas<sup>15</sup>. Para a transfusão, a maioria dos estudos considera um nível seguro de  $3 \times 10^6$  células/kg, após atingir o número de células desejadas, elas são lavadas, suspensas em soro fisiológico e transfundidas por acesso venoso periférico<sup>15</sup>.

## Família CAR-T

Atualmente, a terapia com células T modificadas já está em sua quarta geração<sup>10</sup>. A 1ª geração se limitava a apenas um sinal CD3 $\zeta$  e não possuíam moléculas coestimuladoras portanto, sua resposta imunológica no organismo se limitava a apenas algumas semanas, em decorrência estas células estavam mais propensas a sofrer apoptose, seu potencial de expansão in vivo era limitado, ocasionando assim em baixa toxicidade<sup>9</sup>. A 2ª geração é constituída pelo sinal CD3 $\zeta$ , moléculas coestimuladoras (CD28 ou 4-1BB) que são responsáveis por manter as células ativadas proporcionando uma resposta antitumoral mais efetiva<sup>8</sup>. A 3ª geração como observado abaixo (figura 1), consiste na combinação de duas moléculas coestimuladoras CD28+4-1BB<sup>10</sup>. A 4ª geração é a mais recente aprovada para uso e consiste em células com capacidade de liberar citocinas no meio extracelular, em principal a IL-12, ou possuem receptores adicionais<sup>16,17,18</sup>. As células CAR de quarta geração são denominadas como TRUCKs (*T cells redirect for universal cytokine killing*), algumas outras citocinas que podem ser secretadas pelos TRUCKs são IL-2, IL-15, IL-18, IL-7, IL-17, entre outras<sup>16,17,18</sup>.

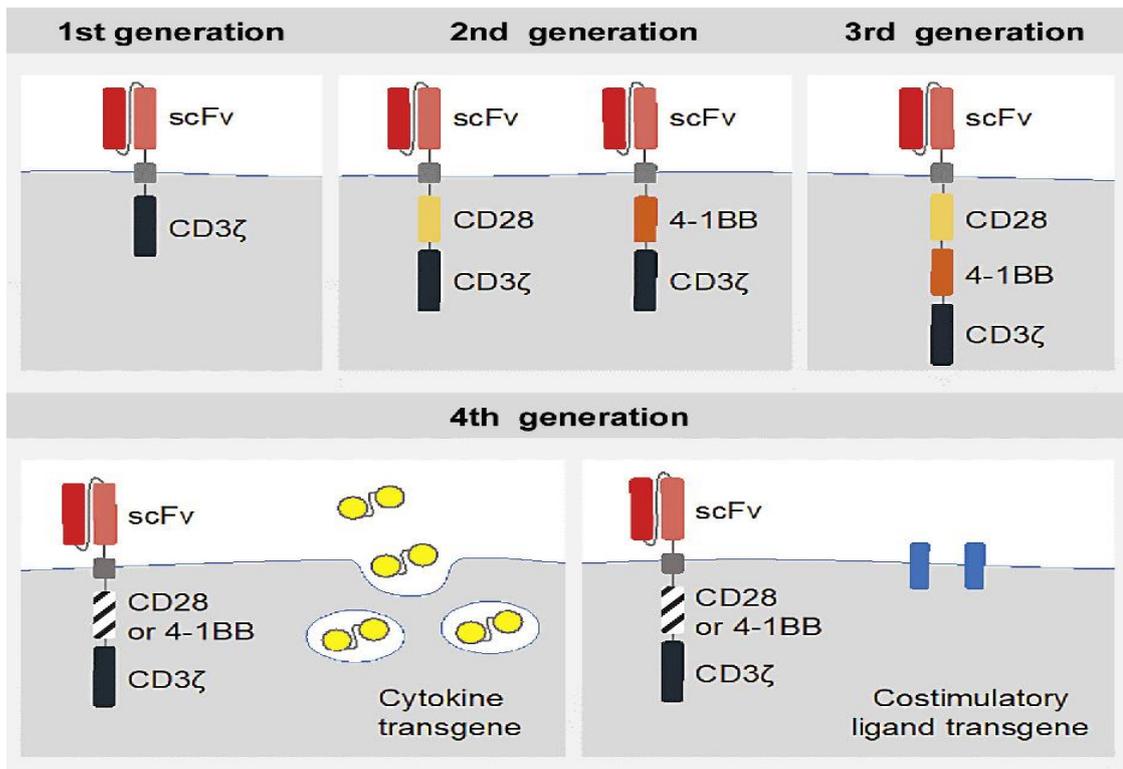


Figura 1: Esquemática do funcionamento de uma célula T modificada. Subklewe M, von Bergwelt-Baildon M, Humpe A. Chimeric antigen receptor T cells: a race to revolutionize cancer therapy. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2019;46(1):15-24.

## Reações Adversas

A maioria dos estudos considera a síndrome de liberação de citocinas (CRS) como a toxicidade mais comum no tratamento, pois este quadro se inicia nos primeiros dias após as infusões, com ambos os tratamentos *Yescarta* e *Kymriah*<sup>8</sup>.

Embora a incidência da CRS seja mais conhecida em doentes sob tratamento com CAR-T, estes sintomas já foram descritos em cenários de transplante de células estaminais de doadores haploide, bem como em terapias baseadas em anticorpos, fármacos antitumorais (como a oxaliplatina e a lenalidomida)<sup>19</sup>. Além disso, também foi reportado em pacientes sob uso de blinatumomab e em terapias com células receptoras de antígeno quimérico natural killer, segundo estudos pré-clínicos<sup>19</sup>.

Citocinas são liberadas em grande quantidade na corrente sanguínea pelas células T modificadas ou por células imunes que respondem às células transfundidas, gerando os efeitos colaterais desta síndrome<sup>20</sup>. Logo, nos aprofundando nas citocinas, sua liberação normalmente ocorre de forma sutil, porém em alguns pacientes pode haver graves reações e risco de vida, no entanto os principais sintomas desta liberação repentina de citocinas são: febre, náuseas, dor de cabeça, irritação na pele, batimento cardíaco acelerado, pressão sanguínea baixa e problemas respiratórios<sup>20</sup>.

A inspeção do início e intensidade da CRS pode ser feita em tempo real uso da PCR. A CRS procede da múltipla sinalização intracelular relacionada com a atividade antitumoral resultando na liberação excessiva de citocinas, como IL-1, IL-2, IL-6 e TNF- $\alpha$ <sup>21</sup>. Foi descoberto que a carga da doença no momento da infusão está diretamente relacionada à gravidade desta síndrome, já que os pacientes que apresentam alta carga tumoral manifestam uma síndrome mais violenta<sup>21</sup>. Portanto, é presumível que níveis altos de citocinas possam ser causadoras de sequelas neurológicas<sup>21</sup>.

Essas reações são diferentes para cada paciente de acordo com o tipo de câncer, avanço da doença, quão saudável está o paciente, e a dose da terapia CAR T que está recebendo<sup>20</sup>. Outros sinais podem ser apontados como preocupantes como hipotensão, infecção, doença renal aguda, hipóxia, apoptose de células B, que aumentam o risco para infecções, pois as imunoglobulinas estarão diminuídas; deste modo os efeitos adversos e colaterais são capazes de levar a morte<sup>20</sup>.

O segundo maior motivo de toxicidade devido a infusão de células CAR-T é a neurotoxicidade, onde estes sintomas aparecem entre o quinto/sexto dia pós infusão e que, assim como a síndrome de liberação de citocinas, também dependem de alguns fatores como: terapias anteriores, tipo de tumor, dose de CAR-T, antígeno marcado e o regime de quimioterapia preparatória para o condicionamento<sup>4</sup>. Esta reação é comumente observada em 23 a 67% dos pacientes que receberam este tratamento para linfomas e 40 a 62% para leucemias<sup>4</sup>. Dentre os sintomas observados nesta neurotoxicidade estão: delírios, encefalopatias, afasia, letargia, tremor, confusão, tontura, disfunção motora, ataxia, distúrbios do sono, mioclonia, dificuldade de concentração, distúrbios de linguagem, fraqueza e depressão do nível de consciência, compõem a síndrome de neurotoxicidade associado às células efetoras imunes (ICANS)<sup>4</sup>.

Outras reações observadas com a infusão de células CAR-T, são a síndrome de encefalopatia (CRES), síndrome linfocítica hemofagocítica (HLH) e a síndrome de ativação macrófaga (MAS)<sup>4</sup>. Os sintomas associados à síndrome de encefalopatia acontecem possivelmente por conta da existência de células CAR-T no líquido cefalorraquidiano (CSF), onde esses pacientes apresentaram desorientação e disfasia<sup>4</sup>. Já na HLH e MAS estão relacionadas a sobreposição com alto grau de CRS, sendo observada em 1% dos pacientes após infusão causando sintomas bem similares a CRS como febre, hipofibrinogenemia e elevados níveis de interleucina 2R (IL-2R)<sup>4</sup>.

Para o tratamento de tumores sólidos existe uma grande diferença, pois todo o processo de caminho realizado pelas células imunológicas é impedido pelos fatores particulares dos tumores sólidos por possuírem uma realidade diferente de tumores hematológicos<sup>4</sup>. As células CAR-T apresentaram dificuldade de infiltração nos tecidos, visto que esses tumores apresentam uma barreira física formada de proteoglicano de heparan sulfato, enquanto em neoplasias hematológicas a infiltração das células CAR-T é facilitada já que as células tumorais estarão no sangue periférico, por onde também ocorre a infusão<sup>4</sup>.

Deste modo, às vezes as células CAR-T podem reconhecer células saudáveis, causando danos a órgãos e diversos efeitos colaterais<sup>20</sup>. Entretanto, apesar de algumas reações graves a porcentagem de complicações em relação a terapias tradicionais é muito menor já que o principal objetivo da terapia com células CAR-T é afetar apenas células tumorais<sup>7</sup>.

### **Relato de casos**

O grupo Carl June publicou o levantamento de um caso de 2011, onde um paciente com leucemia linfocítica crônica (LLC) foi tratado com CAR CD19 de segunda geração<sup>22</sup>. Este

paciente mostrou bons resultados, devido ao grande número de células CAR-T no corpo, a liberação de citocinas causa febre, porém houve remissão completa do câncer e extermínio de todos os linfócitos B normais<sup>22</sup>.

Normalmente em estudos clínicos, o número de células CAR-T é por volta de  $10^9$  a  $10^{11}$ , todavia, este paciente recebeu  $1,42 \times 10^7$  de células, portanto sua resposta clínica antitumoral se manteve os oito meses de acompanhamento do estudo<sup>23</sup>.

Renier Bretjens e Michel Sadelain relataram resultados de um estudo clínico CD19 CAR de segunda geração tratando seis pacientes<sup>23</sup>. Dentre os seis indivíduos, o paciente número 4 (homem, LLC refratária, 69 anos), apresentou hipotensão, dispneia e insuficiência renal após a infusão, levando-o a óbito quatro dias após o procedimento<sup>23</sup>. Já o restante dos pacientes não apresentou toxicidade à dose infundida e toleraram bem a dose de células T modificadas<sup>23</sup>.

Foi realizado um estudo clínico aprovado pelo Comitê de Ética do Primeiro Hospital Afiliado, Faculdade de Medicina, Universidade de Zhejiang, situado em Hangzhou, Zhejiang, na República Popular da China<sup>24</sup>. O estudo pertence à fase Ib e incluiu 17 pacientes com idades entre 18 e 75 anos, com linfomas de grandes células B, abrangendo o DLBCL (Linfoma Difuso de Grandes Células B), o linfoma folicular transformado (tFL) e o linfoma de células do manto (MCL)<sup>24</sup>. Os critérios de inclusão no estudo foram relacionados à presença de células tumorais PDL-1+<sup>24</sup>. O estudo propõe a utilização de terapias bi-CAR-T, que se direcionam ao PD-L1 e ao CD19, com o objetivo de tratar neoplasias hematológicas<sup>24</sup>.

O CAR é construído usando um vetor viral (lentivírus), onde o PD-1 extracelular é modificado e ligado a um promotor de vírus de célula-tronco de camundongo, juntamente com um domínio transmembrana CD28 e sinalização citoplasmática<sup>24</sup>. As células CAR T modificadas com o CD19-PD1 demonstraram uma eficácia superior em comparação com as células T que carregavam apenas o CAR CD19 ou mesmo quando combinadas com anticorpos anti-PD-1, em relação à atividade de combate ao tumor<sup>24</sup>. Adicionalmente, houve um aumento na expressão de genes responsáveis pela formação de memória em células T, o que resultou em um aumento da capacidade citotóxica das células T com o CAR<sup>24</sup>.

Todos os pacientes experimentaram um ou mais efeitos adversos (EA), sendo os graus mais elevados (3 e 4) encontrados em 7 pacientes (41,18%) e 6 pacientes (35,9%) do total de 17<sup>24</sup>. Além disso, não houve relatos de EA de grau 5<sup>24</sup>. Um total de 15 entre os 17 pacientes (88,24%) apresentaram uma forma leve de Síndrome da Liberação de Citocinas (SLC), porém, um paciente faleceu no dia 30 após a infusão da CAR-T devido à progressão do linfoma, sem ter apresentado uma SLC grave ou toxicidades relacionadas à administração da terapia CAR-T<sup>24</sup>.

Dos participantes, 10 (58,8%) alcançaram uma resposta objetiva (RO), enquanto 7 (41,2%) atingiram remissão completa, englobando 1 indivíduo com MCL e 1 com tFL<sup>24</sup>. Um paciente investigado com DLBCL alcançou a remissão completa após receber a terapia CAR-T, porém experimentou uma recidiva CD19+ após 5 meses, confirmada por meio de biópsia<sup>24</sup>. A proporção estimada de sobrevivência livre de progressão (SLP) no 18º mês foi de 80%<sup>24</sup>. Nesse contexto, os autores concluíram que a abordagem CD19-PD1/CD28-CAR-T demonstrou tanta segurança quanto à eficácia no tratamento de linfomas de grandes células B com expressão de PDL-1+<sup>24</sup>.

Em outro estudo de caso, um paciente de 25 anos com o diagnóstico de LLA, com presença de cromossomo philadelfia, já com acometimento do sistema nervoso central, está sendo chamada de leucemia do sistema nervoso central (*nervous system leukemia (CNSL)*)<sup>25</sup>. Havia realizado posteriormente um transplante de células tronco (TCTH), e após quatro meses do procedimento de TCTH houve a progressão da CNSL, conseqüentemente o paciente foi aceito no estudo para a utilização de células T modificadas<sup>25</sup>.

Após a primeira infusão de células CAR T, foi registrado que o paciente apresentou CRS, letargia, hipotensão, incontinência, entre outros sintomas<sup>25</sup>. Foi observado que com o passar dos dias após a infusão o paciente apresentou uma melhora em relação ao seu nível de consciência, mas não apresentou remissão completa, portanto consentiu para uma nova infusão de células CAR T<sup>25</sup>. Após a segunda infusão foi detectado 20% de células CAR T em seu líquido cefalorraquidiano, indicando assim que houve a migração das células para o sistema nervoso central<sup>25</sup>.

Após 8 dias da primeira infusão foi possível observar que somente 3% das células ainda continuavam na corrente sanguínea periférica, esta mensuração foi possível através de teste de PCR<sup>25</sup>. Portanto é possível observar que as células CAR T se mostram com grande potencial para o tratamento de neoplasias malignas de células B<sup>25</sup>.

Os resultados mostram que a co-estimulação de CD28 juntamente com a IL-15R $\alpha$  (CAR 153z), demonstrou uma expansão mais acelerada das células<sup>25</sup>. Sendo assim, os CAR T's de 153z produzem uma quantidade aumentada de citocinas efetoras<sup>25</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O uso da terapia de células T modificadas para o tratamento de neoplasia malignas e de carácter hematológico, é bastante utilizada e, como observado, com bons prognósticos em relação a sua utilização. Com esta modalidade terapêutica, observa-se uma otimização na

condição de vida dos pacientes devido à manifestação reduzida de agressividade durante o protocolo terapêutico, aliada a uma alta especificidade no combate às células neoplásicas. Isso resulta em taxas de remissão completa da enfermidade que se aproximam dos 95%. Os desfechos evidenciam perspectivas inovadoras para o progresso no âmbito do tratamento das neoplasias. A terapia imunológica utilizando linfócitos T com receptores quiméricos (CAR-T) demonstra, ademais, um progresso notório no âmbito da engenharia de biologia molecular. A habilidade de manipular os linfócitos T autólogos do paciente, mediante a incorporação de um receptor com precisão direcionada à célula neoplásica, e posterior infusão do referido linfócito modificado ao próprio indivíduo, identifica uma redução substancial nos efeitos adversos suscitados pelas terapias convencionais, devido à sua alta especificidade. Não obstante, é evidente que a terapia com células CAR-T permanece em fase de pesquisa, tanto no que concerne aos efeitos colaterais, quanto à sua eficácia global.

## REFERÊNCIAS

1. Martho LJ, Degasperi GR, Tarsitano CAB. Imunoterapia com células t-car: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda car-t cells. *CuidArte, Enferm.* 2017;168-73.
2. da Costa Pereira V, de Oliveira PAF. Definição das terapias celulares com receptores de antígenos quiméricos (CAR), receptores de células t (TCR) e linfócitos infiltrantes de tumor (TIL). Perspectivas futuras para a cura do câncer/Definition of cellular therapies with receptors of chemical antigens (CAR), t-cell receptors (TCR), and infiltrant tumor lymphocytes (TIL). *Future perspectives for the cure of cancer. Brazilian Journal of Health Review.* 2019;2(2):1105-24.
3. Clé DV, Hirayama AV, Alencar AJ, Costa LJ, Feliciano JV, Mattos ER, et al. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular consensus on genetically modified cells. I: Structuring centers for the multidisciplinary clinical administration and management of CAR-T cell therapy patients. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2021;43:3-12.
4. Rocha MCdS. Terapia com células CAR-T: um avanço na imuno-oncologia. 2018.
5. Gonçalves GAR, Paiva RdMA. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein (São Paulo).* 2017;15:369-75.
6. Franceschi JL. Terapia celular con linfocitos CAR-T: una droga viviente. *Revista Médica de Panamá-ISSN 2412-642X.* 2017.
7. Canedo J, Santos G, Reis I, Adabo J, Raymundo J, Meirelles L, et al. ANEMIA MEGALOBLÁSTICA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2021;43:S472-S3.
8. Pereira VAC. Imunoterapia clínica de células CAR-T usadas contra tumores—uma revisão sistemática. 2023.
9. Roex G, Feys T, Beguin Y, Kerre T, Poiré X, Lewalle P, et al. Chimeric antigen receptor-T-cell therapy for B-cell hematological malignancies: an update of the pivotal clinical trial data. *Pharmaceutics.* 2020;12(2):194.

10. Subklewe M, von Bergwelt-Baildon M, Humpe A. Chimeric antigen receptor T cells: a race to revolutionize cancer therapy. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2019;46(1):15-24.
11. Ali S, Kjekén R, Niederlaender C, Markey G, Saunders TS, Opsata M, et al. The European medicines agency review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma. *The oncologist*. 2020;25(2):e321-e7.
12. De Potdc CCR. *Horizonte Tecnológico*. 2021.
13. AIDallal SM. Yescarta: a new era for non-Hodgkin lymphoma patients. *Cureus*. 2020;12(11).
14. Soares JEP. Terapia com células CAR-T: reprogramação celular para o combate de neoplasias malignas.
15. Oliveira TAS. *Imunoterapia de Células T CAR em Neoplasias Linfoides: Aplicações e Limitações*. 2016.
16. Gatti BG, Sabino BA, Pinheiro BM, Tavares Filho CM, Santos DV, Oliveira LAd, et al. As complexidades na imunoterapia T-CAR para pacientes com leucemia linfoblástica aguda. *Trabalho de Conclusão de Curso*. 2019.
17. Gouveia JFS. *Leucemia Linfoblástica Aguda: a aplicação da imunoterapia com células T CAR: Universidade de Lisboa (Portugal)*; 2019.
18. Júnior ATF, Savazzini-Reis B, de Carvalho Zorzanelli BA, Sadovsky CI, Carletti EZB. Imunoterapia: uma revisão sobre os novos horizontes no combate ao câncer. *Revista de Medicina*. 2020;99(2):148-55.
20. Marques R, Oura MJ, Santos M. Síndrome de Libertação de Citocinas em Doentes sob Tratamento Oncológico com CAR-T. *Medicina Interna*. 2022;29(2):149-57.
21. National Cancer Institute. *T-cell Transfer Therapy*. 2022
22. Gomes B, Martins C, Bariani L, Bariani E, Silva A. As Toxicidades que impedem o avanço no tratamento hemato-oncológico com Cart-T Cells. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2021;43:S473.
23. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor–modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N engl j Med*. 2011;365:725-33.
24. Brentjens R, Yeh R, Bernal Y, Riviere I, Sadelain M. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with genetically targeted autologous T cells: case report of an unforeseen adverse event in a phase I clinical trial. *Molecular Therapy*. 2010;18(4):666-8.
25. Liu H, Lei W, Zhang C, Yang C, Wei J, Guo Q, et al. CD19-specific CAR T cells that express a PD-1/CD28 chimeric switch-receptor are effective in patients with PD-L1–positive B-cell lymphoma. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(2):473-84.
26. Subklewe M, von Bergwelt-Baildon M, Humpe A. Chimeric antigen receptor T cells: a race to revolutionize cancer therapy. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2019;46(1):15-24.

## CONTATO

Brenda Evangelista: [evangelistabrenda1@gmail.com](mailto:evangelistabrenda1@gmail.com)