



AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DAS CÉLULAS T CAR EM PACIENTES COM CÂNCER HEMATOLÓGICO

LUCAS DOS SANTOS SA

RESUMO

Introdução: Os antígenos quiméricos específicos (CARs) consistem em receptores produzidos em laboratório que modificam o mecanismo de ação das células T. Aumentando sua especificidade e prolongando sua presença e efeitos no organismo. Com a finalidade de identificar o antígeno tumoral CD19 as células T reprogramadas para produzir o CAR tem sua competência comprovada quando aplicadas em enfermidades genéticas que acometem as células sanguíneas, como a leucemia linfocítica de células B e linfoma de células B. Sabendo que o tratamento convencional que frequentemente é usado em quadros de câncer hematológico acarreta em uma ampla diversidade de implicações que em certas situações contribuem para uma piora do estado clínico do paciente, torna-se então fundamental a realização de uma avaliação de outras opções de tratamento. Como é o caso das células T CAR que apresentam um mecanismo de ação que se caracteriza por ser relativamente menos ofensivo ao organismo. **Objetivos:** O presente trabalho tem a finalidade de averiguar a resposta imunológica obtida por pacientes diagnosticados com câncer hematológico quando submetidos a terapia com células T CAR. **Metodologia:** O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura do tipo exploratória com abordagem qualitativa que tem como alvo artigos científicos que relatem os resultados de ensaio clínicos que fizeram uso das células T CAR no tratamento de pacientes com câncer hematológico, para assim se fazer uma avaliação dos resultados positivos e negativos apresentados pelos pacientes tratados. **Resultado:** foram constatados casos em que os pacientes alcançaram altos níveis de remissão completa em ensaios clínicos que fizeram uso das células T CAR e suas variações em associação com efeitos adversos como síndrome de liberação de citocinas e aplasia de células B que foram tratados com imunoglobulinas e Tocilizumab. **Conclusão:** Diante dos fatos expostos torna-se evidente que as células T CAR são um tipo de tecnologia extremamente promissora, pois obtiveram respostas positivas dos pacientes, sendo capazes de combater o progresso das células tumorais.

Palavras-chave: *Cluster* de diferenciação; edição genética; ensaio clínico; linfócitos; quimioterapia.

1 INTRODUÇÃO

Os antígenos quiméricos específicos (CARs) consistem em receptores com ação imunológica produzidos em laboratório que modificam o mecanismo de ação das células T. Aumentando sua especificidade e prolongando sua presença e efeitos no organismo (SADELAIN, 2017). Após recolher os linfócitos T provenientes do próprio paciente ou de um doador, são realizadas alterações genéticas através de ferramentas de edição genética para que as células possam produzir o antígeno quimérico específico (CAR) que estará localizado em sua

membrana para que assim as células T CAR possam concentrar sua ação citotóxica contra as células tumorais (KALAITSIDOU, 2015).

A leucemia linfocítica de células B é um tipo de neoplasia que afeta o funcionamento das células de linhagem linfóide, o que resulta em um acúmulo de células que se multiplicam sem controle (DANTAS, 2015). A patologia atinge as células responsáveis por originar os dois tipos de linfócitos, tanto os T como B, mas se diferencia pelos antígenos de membrana que são expressos nas células doentes chamados de *cluster* de diferenciação (CD), sendo que as células precursoras dos linfócitos B são alvo desse tipo de anomalia em 85 % dos casos, uma frequência bem maior em comparação as células precursoras dos linfócitos T que são afetadas em 15% dos casos. Por se fazer presente na grande maioria dos casos os antígenos das células B tem papel fundamental em pesquisas com a finalidade de elaborar tratamentos para essas doenças com ênfase para a molécula CD19 que atua no processo de diferenciação das células B (FALCÃO, 2013). O linfoma de grande células B se enquadra como um tipo de linfoma não-Hodgkin que ocorre com grande frequência e se caracteriza por ser anatomicamente variável com massas nodais (COUTINHO, 2022). Com a finalidade de identificar o antígeno tumoral CD19 as células T reprogramadas para produzir o CAR tem sua competência comprovada quando aplicadas em enfermidades genéticas que acometem as células sanguíneas, como a leucemia linfocítica de células B e linfoma de células B (LEE, 2015).

As metodologias terapêuticas abordadas frente a leucemia tem como alvo obter a cura para o paciente ao diminuir a contagem de células cancerígenas e ter uma perspectiva paliativa para assim atenuar a manifestação dos sintomas (HOFFBRAND, 2012). A quimioterapia baseia-se no uso de medicamentos com ação tóxica capazes de ocasionar a degradação do DNA por impedir que o ciclo celular ocorra, sendo assim uma terapia frequentemente empregada nessa doença (SPECTOR, 2013). Com o objetivo de destruir as células causadoras do câncer que se encontram na medula óssea e órgãos infiltrados, uma estratégia que pode ser usada é a aplicação da quimioterapia em conjunto com a radioterapia por meio da aplicação de raio X e gama na região de interesse para assim degrada o DNA, induzindo as células multadas a apoptose celular. Porém nesse processo as células saudáveis presentes em locais próximos podem receber os efeitos nocivos da radiação (SPECTOR, 2013).

Dentre os efeitos que ocorrem de imediato, pode-se observar a ocorrência de alopecia e problemas do sistema digestório, com relação aos efeitos tardios, destacam-se a incapacidade de gerar descendentes, danos ao sistema nervoso e mutações genéticas devido outros tecidos serem afetados pelo tratamento (SPECTOR, 2013). O uso de quimioterapia pode ser responsável pelo surgimento de depressão e torna inviável o processo de hematopoese, o que causa quadros de leucopenia, comprometendo assim o funcionamento do sistema imune, o que aumenta o risco da ocorrência de infecções e neutraliza a capacidade do sistema imune de combater as células cancerígenas, contribuindo assim para o progresso da doença (OLIVEIRA, 2011).

Sabendo que o tratamento convencional que frequentemente é usado em quadros de câncer hematológico acarreta em uma ampla diversidade de implicações que em certas situações contribuem para uma piora do estado clínico do paciente, torna-se então fundamental a realização de uma avaliação de outras opções de tratamento. Como é o caso das células T CAR que apresentam um mecanismo de ação que se caracteriza por ser relativamente menos ofensivo ao organismo. Com base nessas informações o presente trabalho tem a finalidade de averiguar a resposta imunológica obtida por pacientes diagnosticados com câncer hematológico quando submetidos a terapia com células T CAR.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho tratar-se de uma revisão de literatura do tipo exploratória com abordagem qualitativa que tem como alvo artigos científicos que relatem os resultados de

ensaios clínicos que fizeram uso das células T CAR no tratamento de pacientes com câncer hematológico, para assim se fazer uma avaliação dos resultados positivos e negativos apresentados pelos pacientes tratados. Entre os critérios de inclusão, os artigos deveriam estar em inglês e português, serem publicados nos últimos 10 anos e serem encontrados nas bases de dados Google acadêmico, Scielo, Pubmed. Entre os critérios de exclusão, artigos em outras línguas estrangeiras além de inglês e português e publicados fora do período de tempo estipulado ou que não foram encontrados nas bases de dados citadas anteriormente foram excluídos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados e analisados 7 trabalhos que se encontravam na língua estrangeira inglês.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 101 pacientes diagnosticados com linfoma difuso de grande células B foram tratados com células T CAR, como resultado pode se observar que por um período de 15,4 meses os pacientes apresentaram uma taxa de resposta objetiva de 82%, com uma quantidade de 54% dos pacientes atingindo a marca de resposta completa, após esse período de tempo 40% dos tratados mantiveram esses números e 52% prolongaram seu tempo de vida em 18 meses (NEELAPU, 2017). Em um estudo multicêntrico pacientes com linfoma refratário de grandes células B que receberam a terapia de células T CAR com axi-cel apresentaram altos níveis de resposta durável, os efeitos colaterais mais comuns foram síndrome de liberação de citocinas e eventos neurológicos em associação com febre e anemia (NEELAPU, 2017).

Em um ensaio clínico um grupo de 29 pacientes diagnosticados com leucemia linfoblástica de células B foram submetidos a terapia com células T CAR produzidas com linfócitos T CD4+ e T CD8+ direcionadas para o antígeno CD19, com resultados positivos um número de 27 pacientes alcançaram remissão completa, após o tratamento foi constatado que a dosagem de células T CAR administradas e o volume da massa tumoral estão relacionadas a intensidade com que os efeitos adversos se manifestam (TURTLE, 2016).

Devido a síndrome de liberação de citocinas ser um dos efeitos mais frequentes em pacientes tratados com células T CAR anti-CD19 foi realizado um ensaio clínico de fase 1 com um protótipo denominado T CAR CD19 BBz(86) que foi empregado no tratamento de 11 pacientes com linfoma de células B, no total uma taxa de 54,5% dos pacientes entraram em remissão completa, após o início do tratamento nenhum evento relacionado a síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade foi registrado comprovando assim a eficácia e notoriedade do tratamento (YING, 2019).

Visando evitar a ocorrência de recaídas em pacientes diagnosticados com leucemia linfoblástica de células B refratária, em um ensaio clínico de fase 1 um grupo de 16 pacientes recebeu a terapia com células T CAR bioespecífica que tem como alvo o antígeno CD19 e CD22, como esperado a taxa remissão completa foi de 88%, pode se observa que a ação das células T CAR sobre a doença produziu baixos níveis de citocinas e foi efetivo em reduzir consideravelmente os níveis de antígenos tumorais (SPIEGEL, 2021).

Dentre os efeitos colaterais que surgem com maior frequência após o tratamento com células T CAR estão a síndrome de liberação de citocinas, aplasia de células B, neurotoxicidade em decorrência da síndrome de liberação de citocinas que acomete o SNC (MAUDE, 2015). Os trabalhos de Ying (2019) e de Spiegel (2021) descrevem os acontecimentos de ensaios clínicos que fizeram uso de modelos de células T CAR modificadas para potencializar sua ação sobre as células tumorais e reduzir o impacto ocasionado pelos efeitos adversos, após os testes foi constado uma taxa de eficácia significativa acompanhada de efeitos colaterais que se manifestaram em pouca quantidade, ou até mesmo não foram registrados, comprovado assim o sucesso obtido pelas células T CAR.

No trabalho de Kalos (2013) é relatado que o anticorpo Tocilizumab foi aplicado com

sucesso em pacientes que sofreram com os sintomas da síndrome de liberação citocinas, enquanto que no artigo de Wei (2017) foi alcançado uma taxa de remissão completa de 94 % em 1 mês e é mencionado a eficácia da administração de imunoglobulinas intravenosas para tratar a aplasia de células B resultante da terapia com células T CAR. Os trabalhos de Kalos (2013) e Wei (2017) expõe métodos simples, viáveis e efetivos de diminuir o impacto dos efeitos adversos que as células T CAR tem sobre o organismo humano.

4 CONCLUSÃO

Diante dos fatos expostos torna-se evidente que as células T CAR são um tipo de tecnologia extremamente promissora, pois obtiveram respostas positivas dos pacientes, sendo capazes de combater o progresso das células tumorais. E atualmente são um tipo de ferramenta genética utilizada com estratégias distintas para gerar resultados mais efetivos e é precursora de protótipos que foram bem sucedidos ao atingir altos níveis de taxa de remissão e diminuir a ocorrência de implicações devido aos efeitos colaterais que surgem ao longo do tratamento, efeitos esses que também podem ser tratados sem dificuldades, fazendo com que as células T CAR sejam uma opção de tratamento melhor que a quimioterapia.

REFERÊNCIAS

BAHIA-COUTINHO, F. Et al. LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B:APRESENTAÇÃO ATÍPICA. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 44, p. S112-S113, 2022.

DANTAS, Giselly Karitta Santana et al. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA EM PACIENTES INFANTO-JUVENISDOI: [http://dx. doi. org/10.5892/ruvrd. v13i1. 1877](http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v13i1.1877). **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 13, n. 2, p. 3-18, 2015.

Falcão RP, Voltarelli JC, Malmegrim KCR. Ontogênese e Diferenciação do SistemaLinfóide: Dinâmica dos Linfócitos. Imunidade Humoral e Celular. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Tratado de hematologia. São Paulo: **Atheneu**; 2013. Cap. 6.

Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, HW DO&KLPFA,leukemia. **N Engl J Med**. 2013; 368(16):1509-18.

Guoqing et al. Advances of CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia. **Experimental Hematology & Oncology**, v. 6, n. 1, p. 1-7, 2017.

Hoffbrand AV, Moss P. Fundamentos em hematologia. Porto Alegre, RS: **Artmed**; 2012.

Kalaitidou M, Kueberuwa G, Schutt A, Gilham DE. CAR T--cell therapy: toxicity and the relevance of preclinical models. *Immunotherapy*. 2015; 7: 487– 97. doi: 10.2217/imt.14.123.

LEE, Daniel W. et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. **The Lancet**, v. 385, n. 9967, p. 517-528, 2015.

MAUDE, Shannon L. et al. **CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia**. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, v. 125, n. 26, p. 4017-4023, 2015.

NEELAPU, Sattva S. et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B- cell lymphoma. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 26, p. 2531-2544, 2017.

Oliveira TM. Avaliação clínica e de citocinas séricas de pacientes submetidas à imunoterapia com células dendríticas em neoplasias pré-invasivas e invasivas [dissertação]. Uberaba, MG: Universidade Federal do Triângulo Mineiro; 2011.

SADELAIN, Michel; RIVIÈRE, Isabelle; RIDDELL, Stanley. Engenharia Terapêutica de Células T. **Natureza** , v. 545, n. 7655, pág. 423-431, 2017.

Spector N. Quimioterapia e radioterapia: recaída, remissão e doença residual mínima. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Tratado de hematologia. São Paulo: **Atheneu**; 2013. p. 303-12.

SPIEGEL, Jay Y. et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. **Nature medicine**, v. 27, n. 8, p. 1419-1431, 2021.

TURTLE, Cameron J. et al. CD19 CAR–T cells of defined CD4+: CD8+ composition in adult B cell ALL patients. **The Journal of clinical investigation**, v. 126, n. 6, p. 2123-2138, 2016.

YING, Zhitao et al. A safe and potent anti-CD19 CAR T cell therapy. **Nature medicine**, v. 25, n. 6, p. 947-953, 2019.