



CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T-CELL: A GRANDE PROMESSA NO TRATAMENTO DE CÂNCERES HEMATOLÓGICOS E LINFÁTICOS

LEANDRA NASCIMENTO FONSECA

RESUMO

Com origem na década de 1980, a ideia de modificar células T para reconhecer e atacar células tumorais tem se apresentado como uma das alternativas mais promissoras de tratamento para cânceres hematológicos e linfáticos. Desde 2017, com a aprovação da primeira terapia CAR-T pelo FDA nos Estados Unidos, foram alcançados resultados promissores para pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) e linfomas, incluindo o Linfoma Difuso de Grandes Células B. Nosso objetivo com esta pesquisa é aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos de ação dessa nova terapia, sua eficácia e os efeitos adversos da terapia CAR-T CD-19. Utilizamos como método a revisão bibliográfica narrativa, com a base de dados PubMed como principal fonte de pesquisa científica. A seleção de artigos abrangeu publicações dos últimos cinco anos (2019-2024), com termos de busca específicos, como “CAR-T CD19 therapy”, “hematological malignancies”, “lymphomas”, “leukemias”. Os artigos selecionados obedeceram a três aspectos principais: (1) relevância direta para o tema, incluindo artigos que discutem a eficácia, segurança e desafios da terapia CAR-T CD19; (2) qualidade metodológica dos estudos, priorizando ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises; e (3) impacto clínico, com ênfase nos resultados aplicáveis a pacientes com cânceres refratários a tratamentos convencionais. Foram excluídos estudos duplicados ou irrelevantes para a discussão específica sobre o tratamento com CAR-T CD19. Os resultados apontam que as terapias gênicas utilizando CAR-T CD-19 têm mostrado resultados superiores ao tratamento convencional, principalmente para o tratamento de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) e linfomas, incluindo o Linfoma Difuso de Grandes Células B, de segunda linha.

Palavras-chave: CAR-T; Linfoma; leucemia; Tratamento; Câncer.

1 INTRODUÇÃO

O tratamento de cânceres hematológicos e linfáticos passou por uma revolução com o desenvolvimento das terapias baseadas em células T geneticamente modificadas, conhecidas como CAR-T ou em inglês Chimeric Antigen Receptor T-cell (**Hiraiamaa, 2021**). A ideia de modificar células T para reconhecer e destruir células tumorais teve origem nos anos 1980, mas foi apenas em 2017 que a primeira terapia CAR-T foi aprovada pela FDA nos Estados Unidos, destinada ao tratamento de leucemias linfoblásticas agudas (**Mitra, 2023**). No Brasil, a primeira aplicação clínica de CAR-T ocorreu em 2019, com resultados promissores, demonstrando a viabilidade dessa tecnologia no cenário nacional (**HEMOCENTRO DE RIBEIRÃO PRETO, 2023**).

Entre as terapias CAR-T, a direcionada ao antígeno CD19 se destacou no tratamento de leucemias e linfomas que se mostraram refratários a terapias convencionais. O antígeno CD19, presente na superfície de células B malignas, é o alvo específico desta terapia, o que permite a personalização do tratamento, oferecendo uma alternativa eficaz e individualizada para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos tradicionais (**Jayaraman, 2020**).

A justificativa para o presente estudo reside na necessidade de aprofundar o

conhecimento sobre os mecanismos de ação, a eficácia e os desafios relacionados à terapia CAR-T CD19. Apesar dos avanços, existem barreiras como os efeitos colaterais graves e o alto custo do tratamento, que ainda limitam seu uso em larga escala (RENETA, 2020). Assim, o entendimento dessas questões é essencial para aprimorar a aplicação clínica dessa abordagem inovadora.

O objetivo deste trabalho é revisar a literatura existente sobre a terapia CAR-T CD19, avaliando seu papel no tratamento de cânceres hematológicos e linfáticos, e discutir suas vantagens, limitações e perspectivas futuras.

2 MATERIAL E MÉTODOS

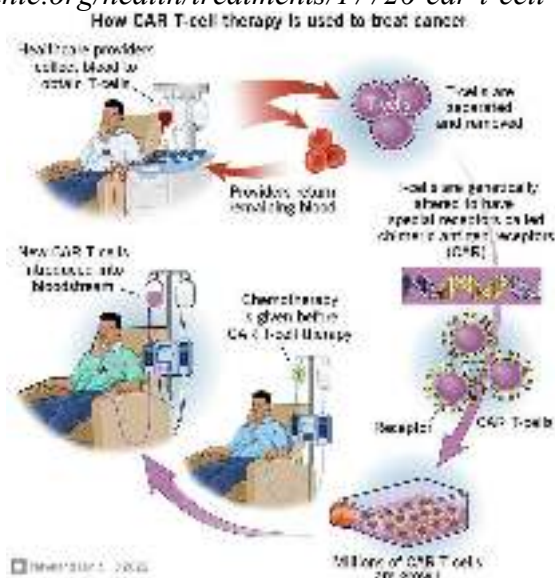
Para realizar esta revisão bibliográfica narrativa sobre a terapia CAR-T CD19 no tratamento de cânceres hematológicos e linfáticos, utilizou-se a base de dados PubMed como principal fonte de pesquisa científica. A seleção de artigos abrangeu publicações dos últimos cinco anos (2019-2024) Foram empregados termos de busca específicos, como “CAR-T CD19 therapy”, “hematological malignancies”, “lymphomas”, “leukemias”.

Os critérios de inclusão focaram-se em três aspectos principais: (1) relevância direta para o tema, incluindo artigos que discutem a eficácia, segurança e desafios da terapia CAR-T CD19; (2) qualidade metodológica dos estudos, priorizando ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises; e (3) impacto clínico, com ênfase nos resultados aplicáveis a pacientes com cânceres refratários a tratamentos convencionais. Adicionalmente, foram excluídos estudos duplicados ou irrelevantes para a discussão específica sobre o tratamento com CAR-T CD19.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

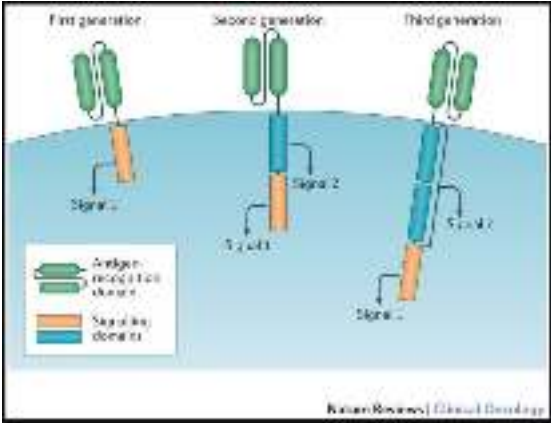
A terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR-T) utiliza células T geneticamente modificadas para reconhecer e destruir células cancerígenas. O processo começa com a coleta de células T do paciente através de um procedimento chamado leucaférese, neste processo os Linfócitos T do próprio paciente passam por uma edição gênica e são modificadas para expressar receptores de antígenos quiméricos (CARs) na superfície, permitindo que reconheçam antígenos específicos nas células cancerígenas. Após a modificação, as células CAR-T são multiplicadas em laboratório e infundidas novamente no paciente, onde atuam como um “medicamento vivo” contra o câncer (American Cancer Society, 2022).

Figura 1- Processo de produção de CAR-T-
In: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/17726-car-t-cell-therapy>



A ideia inicial dos CAR-T remonta às décadas de 1980 e 1990, quando cientistas começaram a explorar maneiras de modificar as células do sistema imunológico para direcioná-las especificamente contra células cancerígenas (**HEMOCENTRO DE RIBEIRÃO PRETO, 2023**).

Figura 2- Domínios de sinalização co-estimulatórios foram adicionados às T CAR para melhorar sua capacidade de identificar antígenos tumorais. In. Nat Rev Clin Oncol., v. 13, p. 370-383, 2016. Available at: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2016.43>



Em 2017, a FDA aprovou a primeira terapia CAR-T, tisagenlecleucel (Kymriah), para o tratamento de leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) em pacientes pediátricos e adultos jovens³. Desde então, outras terapias CAR-T foram aprovadas, incluindo axicabtagene ciloleucel (Yescarta) e brexucabtagene autoleucel (Tecartus) (**ANVISA, 2024**).

Os resultados clínicos das terapias CAR-T têm sido promissores. Estudos mostraram que pacientes tratados com axicabtagene ciloleucel com o nome comercial de Yescarta (**AIMAN, 2024**) tiveram uma sobrevida livre de eventos significativamente mais longa e uma sobrevida global melhor em comparação com aqueles que receberam o tratamento padrão. Além disso, a terapia com tisagenlecleucel (Kymriah) resultou em uma taxa de remissão completa de até 90% em pacientes com LLA-B (**American Cancer Society, 2024**).

Porém, embora as terapias CAR-T se apresentarem como uma opção eficaz para doenças oncológicas, principalmente como uma segunda linha de tratamento, seu uso não está livre de riscos, eventos adversos significativos foram relatados.

Figura 3-Tabela listando efeitos adversos e CAR-Ts

Efeito Adverso	Terapia	Descrição
Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC)	Tisagenlecleucel	Evento adverso comum e grave, ocorrendo em até 27% dos pacientes com DLGCB1.
	Axicabtagene ciloleucel	Evento adverso frequente, incluindo arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, síndrome de extravasamento capilar, hipotensão, hipóxia e falência múltipla de órgãos.
	Isacabtagene maraleucel	Fóto secundária grave muito frequente, afetando mais de 1 em cada 10 pessoas.
Eventos Neurológicos	Tisagenlecleucel	Eventos neurológicos graves, como encefalopatia, observados em até 20% dos pacientes.
	Axicabtagene ciloleucel	Eventos neurológicos graves são comuns, incluindo encefalopatia e outros distúrbios neurológicos.
	Isacabtagene maraleucel	Eventos neurológicos graves, como encefalopatia, são frequentes.
Neutropenia febril	Tisagenlecleucel	Neutropenia febril grave observada em até 8,7% dos pacientes.
	Axicabtagene ciloleucel	Evento adverso comum.
	Isacabtagene maraleucel	Neutropenia febril grave é um evento adverso frequente.
Trombocitopenia	Tisagenlecleucel	Observada em 38,1% dos pacientes.
	Axicabtagene ciloleucel	Evento adverso comum.
	Isacabtagene maraleucel	Evento adverso frequente.

Existem hoje no mercado 03 terapias baseadas em CAR-T para tratamento tanto doenças oncohematológicas, e apesar de já terem sua segurança comprovadas e estarem em uso apresentam eventos adversos significativos que incluem a síndrome de liberação de citocinas (CRS), que pode causar febre, baixa pressão arterial e sintomas semelhantes aos da gripe. Outros efeitos colaterais incluem neurotoxicidade, que pode levar a confusão, convulsões e perda de consciência. Além disso, a terapia pode causar uma diminuição nos níveis de células sanguíneas, aumentando o risco de infecções e sangramentos.

Apesar de serem efeitos colaterais graves, os efeitos adversos listados acima, são clinicamente manejáveis, quando comparados ao prognóstico geralmente negativo do paciente que tem acesso a este tipo de tratamento os riscos envolvidos são aceitáveis pois geralmente este paciente já esgotou as alternativas clínicas convencionais.

4 CONCLUSÃO

Para concluirmos as CAR-T baseadas no antígeno CD-19 tem se mostrado uma alternativa viável para pacientes de neoplasias hematológicas, apesar dos riscos envolvidos em sua utilização, este tipo de terapia tem se mostrado segura e eficaz ao longo dos anos.

As pesquisas na área tem envolvidos muitos esforços de pesquisadores de várias partes do mundo, doenças oncológicas tem se mostrado ao longo do tempo um grande desafio para humanidade, porém os estudos mostram que as terapias gênicas trouxeram consigo um novo paradigma para os tratamentos.

Diante do que os estudos indicam os tratamentos oncológicos entraram na era da medicina de precisão com as chamadas “Drogas vivas” que utilizam o próprio sistema imunológico do paciente para combater as células tumorais.

Apesar de se mostrarem como uma opção de segunda linha de tratamento principalmente para os pacientes que não são mais elegíveis para os tratamentos convencionais as CAR-T ainda apresentam muitos desafios, destacam-se entre eles os altos custos das terapias, e seu impacto no sistema de saúde, a necessidade de formação de profissionais multidisciplinares envolvidos desde o diagnóstico até a última ponta do tratamento. Mas devemos destacar muito se evoluiu até os dias de hoje, e a CAR-T trouxe uma esperança a muitos pacientes, lembrando que por traz de cada uma destas estatísticas oncológicas existe uma paciente com uma vida e o desejo de continuar vivendo.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Painel de Monitoramento de Produtos. Disponível em: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZGRiYTU4ZTItMDY0Ny00M2E2LTlkYWWEtNWE2NjU2MDRjOGNkIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWZjMjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9>. Acesso em: 19 ago. 2024.

AIMAN, Wajeeha et al. **CAR-T Cell Therapy Vs. Standard of Care for B-Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Updated Results of Clinical Trials.** Blood, v. 142, supl. 1, p. 6239, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2023-190523>. Acesso em: 16 set. 2024.

AMERICAN CANCER SOCIETY. *CAR T-cell therapy.* Disponível em: <https://www.cancer.org>. Acesso em: 16 set. 2024.

CENTRO DE TERAPIA CELULAR DA USP (CTC-USP). O que são células CAR-T? São

Paulo: CTC-USP, [data de publicação não informada]. Disponível em: <https://ctcusp.org/celulas-t-car/o-que-sao-celulas-car-t/> . Acesso em: 19 jul. 2024.

DAGAR, G.; GUPTA, A.; MASOODI, T. et al. **Harnessing the potential of CAR-T cell therapy: progress, challenges, and future directions in hematological and solid tumor treatments**. Journal of Translational Medicine, v. 21, n. 449, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04292-3> . Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082017RB4024> . Acesso em: 19 ago. 2024.

HAANEN, J. et al. **LBA1 BNT211: A phase I/II trial to evaluate safety and efficacy of CLDN6 CAR-T cells and CARVac-mediated in vivo expansion in patients with CLDN6+ advanced solid tumors**. Annals of Oncology, v. 32, p. S1392, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.10.216> . Acesso em: 19 ago. 2024.

HEMOCENTRO DE RIBEIRÃO PRETO. **A história da terapia CAR-T: 60 anos de evolução e pioneirismo em direção à cura do câncer**. 2023. Disponível em: <https://www.hemocentro.fmrp.usp.br/a-historia-da-terapia-car-t-60-anos-de-evolucao-e-pioneirismo-em-direcao-a-cura-do-cancer/>. Acesso em: 16 set. 2024.

HIRAIAMAA, Alexandre V. et al. **Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre Células Geneticamente Modificadas. III: Terapia celular com CAR-T anti-CD19 para pacientes com linfoma não Hodgkin**. São Paulo: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, 2021. Disponível em: <https://www.abhh.org.br>. Acesso em: 16 set. 2024.

JAYARAMAN, J. et al. **CAR-T design: Elements and their synergistic function**. EBioMedicine, 2020. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102931. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102931>. Acesso em: 16 set. 2024.

LOCKE, Frederick L. et al. **Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma**. N Engl J Med, v. 386, p. 640-654, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116133>. Acesso em: 16 set. 2024.

MITRA, A. et al. **From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy**. Front Immunol., v. 14, 15 maio 2023, p. 1188049. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1188049. PMID: 37256141; PMCID: PMC10225594. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188049>. Acesso em: 16 set. 2024.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers**. Bethesda, MD: National Cancer Institute, [data de publicação não informada]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells> . Acesso em: 19 jul. 2024.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **NHL CAR T Cells: Belinda's Transformative ZUMA-7 Experience**. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2022. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/nhl-car-t-cells-belinda-transform-zuma7> . Acesso em: 19 jul. 2024.

SESQUES, P. et al. **Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with**

relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. American Journal of Hematology, v. 95, n. 11, p. 1324-1333, nov. 2020. DOI: 10.1002/ajh.25951. PMID: 32744738. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744738/> . Acesso em: 19 ago. 2024.

SILVA JUNIOR, J. B.; RODRIGUES E SILVA, A. A.; MELO, F. C. C.; KUMOTO, M. C.; PARCA, R. M. **Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. Special Article: Advanced therapy medicinal products in Brazil: regulatory panorama.** Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 43, supl. 2, p. S68-S77, nov. 2021. DOI: 10.1016/j.htct.2021.09.010. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34794800/> . Acesso em: 19 ago. 2024.