



Artigo de Revisão Crítica de Literatura

DESENVOLVIMENTO GENÉTICO DAS CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

GENETIC DEVELOPMENT OF CAR-T CELLS IN THE TREATMENT OF HEMATOLOGIC NEOPLASMS

DESARROLLO GENÉTICO DE CÉLULAS CAR-T EN EL TRATAMIENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS MALIGNAS

Amanda Aparecida Teixeira¹, Gabriela de Andrade Silva¹, Layla Cabral da Silva Vieira¹, Prislaine Eduarda Carvalho Oliveira¹, Rogeria Maria Ventura²

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i1.6012>

PUBLICADO: 11/2024

RESUMO

Este trabalho investiga o desenvolvimento genético das células CAR-T (células T com receptor de antígeno quimérico) e sua aplicação no tratamento de neoplasias hematológicas. A imunoterapia com células CAR-T representa um avanço significativo no tratamento de leucemias e linfomas, oferecendo uma nova abordagem para pacientes que não respondem às terapias convencionais. A modificação genética dessas células é realizada utilizando vetores virais, como o Lentivirus, que inserem genes específicos nos linfócitos T para criar receptores capazes de identificar e destruir células cancerígenas. Este estudo visa analisar a eficácia terapêutica das células CAR-T, os principais genes envolvidos em seu desenvolvimento e os mecanismos pelos quais essas células reconhecem e combatem as células cancerígenas.

PALAVRAS-CHAVE: Imunoterapia. Célula. Genética. CAR-T. Leucemia. Linfoma.

ABSTRACT

This work investigates the genetic development of CAR-T cells (T cells with chimeric antigen receptors) and their application in the treatment of hematologic neoplasms. CAR-T cell immunotherapy represents a significant advance in the treatment of leukemias and lymphomas, offering a new approach for patients who do not respond to conventional therapies. The genetic modification of these cells is performed using viral vectors, such as Lentivirus, which insert specific genes into T lymphocytes to create receptors capable of identifying and destroying cancer cells. This study aims to analyze the therapeutic efficacy of CAR-T cells, the main genes involved in their development, and the mechanisms by which these cells recognize and combat cancer cells.

KEYWORDS: Immunotherapy. Cell. Genetics. CAR-T. Leukemia. Lymphoma.

RESUMEN

Este trabajo investiga el desarrollo genético de las células CAR-T (células T receptoras de antígenos quiméricos) y su aplicación en el tratamiento de neoplasias hematológicas. La inmunoterapia con células CAR-T representa un avance significativo en el tratamiento de leucemias y linfomas, ofreciendo un nuevo enfoque para los pacientes que no responden a las terapias convencionales. La modificación genética de estas células se lleva a cabo mediante vectores virales, como el lentivirus, que insertan genes específicos en los linfocitos T para crear receptores capaces de identificar y destruir las células cancerosas. Este estudio tiene como objetivo analizar la eficacia terapéutica de las células CAR-T, los genes clave implicados en su desarrollo y los mecanismos por los que estas células reconocen y combaten las células cancerosas.

PALABRAS CLAVE: Inmunoterapia. Celda. Genética. CAR-T. Leucemia. Linfoma.

¹ Graduandas de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil.

² Bióloga, Docente do Curso de Biomedicina no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU, Brasil.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESENVOLVIMENTO GENÉTICO DAS CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
Amanda Aparecida Teixeira, Gabriela de Andrade Silva, Layla Cabral da Silva Vieira,
Prislaine Eduarda Carvalho Oliveira, Rogeria Maria Ventura

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é composto por uma série de células que eliminam microorganismos e substâncias nocivas, a fim de regular a homeostase corpórea e proporcionar um funcionamento adequado e eficaz para a sobrevivência. Porém, nem sempre são suficientes para eliminar agentes nocivos e combater processos errôneos iniciados pelo próprio organismo do indivíduo. Com o avanço da medicina, em especial das biotecnologias direcionada a imunologia, terapias genéticas têm sido a saída para tratamento para tratar essas doenças.¹

Em agosto de 2017, foi aprovada a primeira terapia Car-T chamada kymria (tisagenlecleucel). Sua utilização tinha a finalidade de tratar pacientes, crianças e adultos, com casos de leucemia linfóide aguda (LLA), causada por um mau funcionamento na produção de linfócitos e avaliar clinicamente esses casos.² Com o passar dos anos, as pesquisas sobre a imunoterapia de células Car-T avançaram, e atualmente as neoplasias hematológicas que podem ser tratadas com esse mecanismo se expandiram, decorrente de resultados positivos observados desde a primeira aprovação científica.

Essas células sofrem modificação genética, por meio de um vírus denominado Lentivirus¹, que passa por uma modificação no seu RNA, atuando como vetores que liberam os genes do CAR para os linfócitos T, criando assim receptores específicos para antígenos encontrados nas células cancerígenas. Esse receptor é chamado de antígeno quimérico (CAR) e o linfócito alterado de T, dando origem a nova célula nomeada de CAR-T.

Este trabalho tem como objetivo investigar o desenvolvimento genético das células CAR-T (células T com receptor de antígeno quimérico) e sua aplicação no tratamento de neoplasias hematológicas, como leucemia e linfoma. Buscamos entender como a engenharia genética dessas células pode melhorar sua eficácia terapêutica, analisando os principais genes envolvidos na criação e aprimoramento das células CAR-T. Além disso, queremos explorar os mecanismos pelos quais essas células reconhecem e combatem as células cancerígenas. Este estudo justifica-se pela crescente relevância da imunoterapia com células CAR-T, que representa uma alternativa promissora para pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais, além de oferecer resultados rápidos e potencial para reduzir a necessidade de terapias adicionais. A constante evolução dessa terapia torna essencial o aprofundamento do conhecimento científico sobre o tema, visando o aprimoramento contínuo das estratégias terapêuticas.

METODOLOGIA

A revisão bibliográfica foi conduzida com base em critérios específicos de seleção de artigos. Foram realizadas buscas em bases de dados acadêmicas como PubMed, Scopus e Web of Science, além de bibliotecas digitais relevantes. Os artigos selecionados foram analisados para extrair informações sobre o desenvolvimento genético das células CAR-T no tratamento de neoplasias



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESENVOLVIMENTO GENÉTICO DAS CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
Amanda Aparecida Teixeira, Gabriela de Andrade Silva, Layla Cabral da Silva Vieira,
Prislaine Eduarda Carvalho Oliveira, Rogeria Maria Ventura

hematológicas. Os resultados foram discutidos, destacando os principais achados e suas implicações. Foram identificadas lacunas no conhecimento e sugeridas áreas para pesquisa futura.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

As neoplasias hematológicas representam o crescimento acelerado de tecidos sanguíneos do corpo, causado por células sanguíneas anormais, decorrentes de mutações na estrutura genética das células, o DNA.

Atualmente, o tratamento imunoterapêutico com células CAR-T é utilizado apenas no contexto de pacientes com neoplasias malignas hematológicas.³ As principais, que estarão dispostas ao decorrer do estudo, são as leucemias, os linfomas e mielomas múltiplos.

Leucemias

A transformação ocorre quando uma célula sanguínea, ainda em processo de amadurecimento, adquire uma mutação genética que a leva a se tornar uma célula cancerosa. Existem quatro principais tipos: Leucemia mieloide aguda (LMA), Leucemia mieloide crônica (LMC), Leucemia linfóide aguda (LLA) e Leucemia linfóide crônica (LLC).³

Linfomas

O linfoma se desenvolve quando células linfáticas e suas formas precursoras no sistema linfático sofrem uma transformação maligna, resultando em um crescimento desordenado que afeta o funcionamento do sistema linfático. São divididos em dois tipos: linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não Hodgkin (LNH).

CÉLULA CAR-T E SUA IMUNOTERAPIA

"CAR" é um acrônimo para *chimeric antigen receptor* (receptor quimérico de antígeno). O "T" refere-se ao linfócito T, um tipo de célula do sistema imunológico que reconhece antígenos na superfície celular de agentes externos ou internos, como infecções e tumores, e produz anticorpos para combatê-los.⁴

As células CAR-T podem representar a estratégia mais eficaz, oferecendo os benefícios da imunoterapia. Elas são empregadas para combater células cancerígenas resistentes que permanecem após a quimioterapia, independentemente das mutações oncogênicas presentes. Quando essas células permanecem no corpo por anos, têm o potencial de prevenir a recidiva do tumor, desde que o antígeno tumoral não sofra alterações.⁵

A alteração na superfície da célula T é feita geneticamente para expressar os receptores quiméricos, os quais reconhecem e se ligam a uma proteína encontrada na superfície da célula cancerígena.⁴ O material genético é transferido utilizando vetores, moléculas ou vírus que



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESENVOLVIMENTO GENÉTICO DAS CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
Amanda Aparecida Teixeira, Gabriela de Andrade Silva, Layla Cabral da Silva Vieira,
Prislaine Eduarda Carvalho Oliveira, Rogeria Maria Ventura

transportam as informações necessárias (Fig. 1). Atualmente, duas principais estratégias são empregadas: vetores não virais e vetores virais.^{1 6}

Fig. A Células T em estado natural não reconhecem a célula do câncer que permanece intacta.

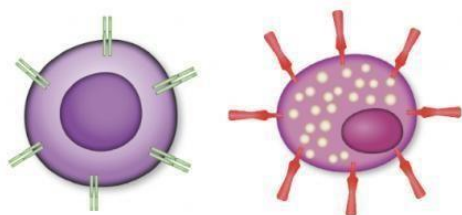


Fig. B Células CAR T reconhecem a célula do câncer destruindo-a.

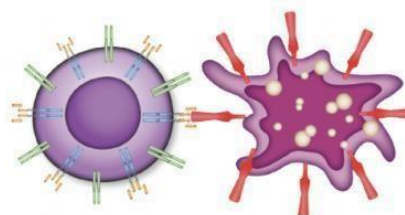


Figura 1 - Processo de localização e destruição de células do câncer. Fonte: CTC USP, 2024.

Vetores não virais

Os vetores plasmidiais utilizam plasmídeos para transferir a informação genética para os linfócitos T.⁶ Como são moléculas simples, os plasmídeos são produzidos em grande quantidade para compensar a baixa eficiência na transferência para as células-alvo. Eles são uma ótima escolha devido à sua controlabilidade, falta de infectividade e menor propensão a causar reações autoimunes do que outros vetores, além de possuírem uma alta capacidade de transporte. Normalmente, a eletroporação é empregada para introduzir os plasmídeos nas células-alvo⁷, reduzindo a resistência celular e facilitando a entrada do plasmídeo.

Vetores virais

Os vetores virais são empregados para inserir informações genéticas nos linfócitos, sendo mais eficazes do que os plasmídeos devido à habilidade especializada dos vírus em infectar células. No entanto, a manipulação genética de partículas virais requer precauções. Adenovírus, retrovírus e lentivírus são frequentemente selecionados para essa transferência, com os retrovírus sendo considerados menos arriscados. Terapias avançadas, como Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®), Idecabtagene vicleucel (Abecma®) e Tocilizumab (Actemra®), aprovadas pelo FDA, têm demonstrado sucesso no tratamento de tumores sanguíneos, como leucemia e linfomas. Empresas como a Novartis, que utiliza Tisagenlecleucel (Kymriah®), são especializadas no uso de vírus como vetores em suas terapias.⁸

A molécula-alvo varia de acordo com a neoplasia. Por exemplo, a CD19 é encontrada na maioria das células de leucemia linfoblástica aguda (LLA) e linfomas B.⁹ Já a BCMA (B-cell maturation antigen) é alvo das células CAR-T no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo.¹⁰



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESENVOLVIMENTO GENÉTICO DAS CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
Amanda Aparecida Teixeira, Gabriela de Andrade Silva, Layla Cabral da Silva Vieira,
Prislaine Eduarda Carvalho Oliveira, Rogeria Maria Ventura

Produção das células CARs

Como foi mencionado anteriormente, a abordagem terapêutica utilizando células CAR-T (Linfócitos T com Receptores Quiméricos de Antígenos) baseia-se na introdução de um receptor quimérico inovador nas células T. Este receptor combina uma parte intracelular típica dos linfócitos com uma porção externa específica para um antígeno encontrado exclusivamente nas células tumorais.¹¹ Essas células são geralmente empregadas para intensificar a atividade das células T citotóxicas e são administradas por meio de transdução lentiviral. Além de sua aplicação em células T para tratar tumores hematológicos, os CARs também podem ser expressos em subconjuntos de células T ou células NK, com o objetivo de criar terapias genéticas e células imunes antitumorais.⁵

O processo de produção de células CAR-T começa com a coleta de linfócitos T do paciente, utilizando a técnica de leucaférese, que pode ser alogênica ou autóloga. A técnica autóloga é a mais utilizada, pois é mais segura e evita o risco de transmissão de doenças.¹² Após a coleta, inicia-se o processamento inicial, no qual as células passam por etapas para a remoção de monócitos, neutrófilos, plaquetas e plasma. Para esse processo, utiliza-se uma solução salina para lavar e separar o plasma e as plaquetas, seguida de métodos como Ficoll ou LSM para segregar as células mononucleadas. A ativação dos linfócitos T é também essencial antes da modificação genética. Essa ativação pode ser realizada por meio da interação com células apresentadoras de antígenos, como células dendríticas, ou por métodos que imitam essa interação, utilizando anticorpos anti-CD3 e anti-CD28.¹³

A modificação genética dos linfócitos T é realizada por meio de transdução com um vetor lentiviral que insere o gene para o receptor quimérico de antígeno (CAR), direcionado para um antígeno específico, como o CD19, presente em células tumorais. Após essa transdução, as células CAR-T são cultivadas e multiplicadas em laboratório, utilizando ambientes controlados, como frascos T ou biorreatores, com um rigoroso controle de qualidade para prevenir contaminações. As células modificadas são então criopreservadas novamente e transportadas para o local onde o paciente está. Antes da infusão, o paciente pode ser submetido à quimioterapia de depleção linfocitária para garantir a expansão e a persistência das células CAR-T. Após a infusão, essas células reconhecem e atacam as células cancerígenas, mantendo suas funções normais e agora aprimoradas pela modificação genética.¹¹

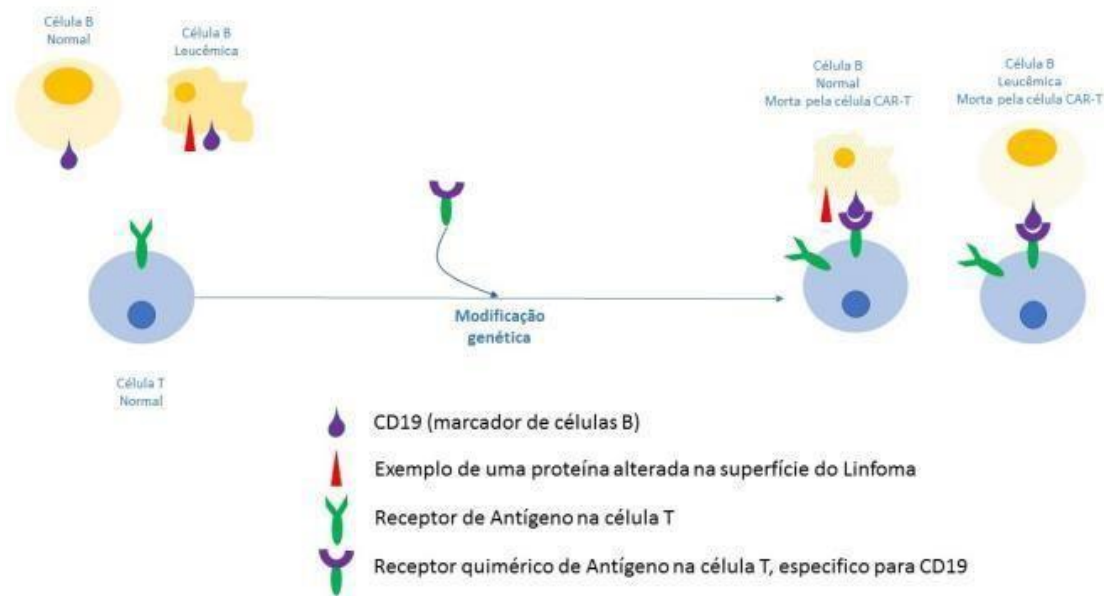


Figura 2 – Esquema de ação do tratamento por células CAR-T. Fonte: Programa de apoio ao desenvolvimento, 2019.

Na **Figura 2**, é apresentada uma versão simplificada de uma célula T (linfócito T) e seu receptor de antígeno, uma célula B saudável, que expressa CD19, e uma célula B leucêmica, que também possui CD19. Durante o processo de modificação genética, a célula T passa a expressar, além do seu receptor nativo, um receptor quimérico que possui uma porção externa capaz de reconhecer o CD19. Com o receptor quimérico, a célula T modificada (célula CAR-T) pode identificar e eliminar tanto a célula B saudável quanto a célula B leucêmica.¹¹

Essa modificação permite que a célula CAR-T identifique e elimine células cancerígenas com maior eficácia, sem comprometer suas funções fundamentais, como a capacidade de se proliferar, migrar para áreas inflamadas e secretar citocinas para potencializar a resposta imune. Assim, a modificação genética não elimina as funções naturais da célula T, mas adiciona uma nova habilidade direcionada, tornando-a mais eficiente no combate ao câncer.¹⁴

TRANSFUSÃO E MECANISMOS DE AÇÃO

A duração das células CAR-T é afetada por fatores relacionados ao receptor antes da transfusão, o que levará a uma comum aplicação de regimes de condicionamento, como a imunodepressão, que vem tornando-se vantajosa para a multiplicação e eficácia antitumoral das células CAR-T no organismo. Esse processo tende a reduzir o número de linfócitos no organismo que poderiam rejeitar as células modificadas introduzidas no paciente, além de diminuir a homeostasia celular dos linfócitos junto a competição por citocinas, como IL-7 e IL-15, permitindo uma maior proliferação e atividade contra os tumores.¹⁵



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESENVOLVIMENTO GENÉTICO DAS CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
Amanda Aparecida Teixeira, Gabriela de Andrade Silva, Layla Cabral da Silva Vieira,
Prislaine Eduarda Carvalho Oliveira, Rogeria Maria Ventura

Após o preparo do paciente, as células modificadas são infundidas através de uma única transfusão intravenosa em até 48-96h após a conclusão da quimioterapia, contrário são criopreservadas por até 21 dias. A criopreservação amplia o prazo disponível para testar a eficácia e segurança do produto celular e permite que várias transfusões sejam feitas de um único lote.¹⁵

A maioria das pesquisas estabelece um limite seguro de aproximadamente 3×10^5 células por kg. Uma vez que a quantidade desejada de células é alcançada, elas são lavadas, suspensas em solução salina e administradas por via venosa periférica.¹⁵

O mecanismo de ação das células CAR-T pode ser através da liberação de citocinas como interferons e interleucinas, e sua função como imunomoduladores, recrutando outras células do sistema imunológico e aumentando a capacidade do organismo do paciente de destruir o tumor.¹⁶

A lise celular é um dos principais mecanismos de destruição das células tumorais, ocorrendo quando essas células são ativadas. O receptor CAR, presente nas células T, liga-se ao antígeno específico da célula cancerígena. Essa ligação resulta na liberação de grânulos citotóxicos que contêm perforina e granzimas. A perforina forma poros na membrana da célula tumoral, permitindo que as granzimas entrem e induzam a apoptose, ou morte celular programada, sem depender do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Esse mecanismo não só aumenta a eficácia do tratamento contra diversos tipos de câncer, mas também tem mostrado sucesso em tumores hematológicos. No entanto, nos tumores sólidos, a eficácia ainda enfrenta desafios devido à dificuldade de penetração no microambiente tumoral.

A eficácia das células CAR-T também é influenciada pelo uso de moléculas coestimuladoras, que foram introduzidas na segunda geração da terapia. Moléculas como CD28 e 4-1BB aumentam a ativação, proliferação e persistência das células CAR-T, estendendo o efeito antitumoral. A coestimulação, presente na estrutura do receptor quimérico, potencializa a secreção de citocinas e prolonga a sobrevivência das células CAR-T, especialmente em tumores hematológicos que expressam o antígeno CD19. No entanto, a eficácia em tumores sólidos continua limitada, devido à dificuldade das células CAR-T em penetrar e se estabelecer no microambiente tumoral, o que demanda novas estratégias para superar esses obstáculos.¹⁷

Além disso, as moléculas coestimuladoras desempenham um papel crucial na regulação da resposta imunológica. A interação entre CD28, presente nas células T, e as moléculas B7 (CD80 e CD86) das células apresentadoras de antígeno (APCs) é vital para a ativação completa das células T. Sem essa coestimulação, as células T podem se tornar anérgicas ou sofrer apoptose. Proteínas inibitórias, como CTLA-4 e PD-1, também regulam a ativação excessiva das células T, prevenindo reações autoimunes e contribuindo para o combate ao câncer. Terapias que bloqueiam essas proteínas, como os inibidores de checkpoints imunológicos, podem fortalecer a resposta imune e aumentar a eficácia da terapia CAR-T.¹⁷

Por fim, essas vias de coestimulação são essenciais não apenas para ativar as células T naïve, mas também para o desenvolvimento de células T reguladoras, que suprimem a função de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESENVOLVIMENTO GENÉTICO DAS CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
Amanda Aparecida Teixeira, Gabriela de Andrade Silva, Layla Cabral da Silva Vieira,
Prislaine Eduarda Carvalho Oliveira, Rogeria Maria Ventura

outras células T e previnem respostas autoimunes. Enquanto as células T naïve dependem fortemente dessas interações, as células T de memória e efetoras podem responder de maneira mais independente aos antígenos apresentados por APCs, especialmente em outros tecidos. Esse processo é fundamental para manter uma resposta imune equilibrada e para o sucesso das terapias baseadas em CAR-T, tanto no combate ao câncer quanto na regulação de respostas autoimunes.¹⁷

EFEITOS COLATERAIS

Embora a terapia CAR-T seja uma tecnologia inovadora, ela apresenta riscos, efeitos colaterais e recaídas, o que faz com que os pacientes precisem de acompanhamento contínuo e cuidadoso. Em alguns casos, podem ser imediatamente encaminhados para observação em unidades de terapia intensiva (UTI) ou áreas especializadas por algumas semanas para monitoramento.¹⁸

Antes da infusão das células CAR-T, os pacientes são submetidos à quimioterapia para reduzir a carga tumoral, melhorando o desempenho das células modificadas. No entanto, isso também compromete a imunidade do paciente, ao destruir células saudáveis.¹⁹ Apesar de a terapia ter como alvo principal a destruição de células cancerígenas, a alta ativação do sistema imunológico pode causar efeitos colaterais graves, como síndrome da tempestade de citocinas (STC), neurotoxicidade, distúrbios hematológicos e infecções. O acompanhamento inclui a avaliação de efeitos colaterais no curto e longo prazo, como infecções crônicas, hipogamaglobulinemia e o risco de novos cânceres.²⁰

A síndrome da tempestade de citocinas (STC) é um dos efeitos colaterais mais comuns. Ela ocorre quando as células T modificadas são introduzidas na corrente sanguínea, desencadeando uma resposta imunológica descontrolada. Essa condição é caracterizada por inflamação sistêmica, instabilidade hemodinâmica e hiperferritinemia, podendo evoluir para falência de múltiplos órgãos e morte.²⁰ A liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como IFN- γ , TNF e interleucinas, leva a uma inflamação descontrolada, que pode resultar em febre, hipotensão, mialgia e sintomas semelhantes aos de uma gripe, com potencial fatal em casos graves.¹⁹

Outro efeito colateral significativo é a neurotoxicidade, que afeta o sistema nervoso central. Essa condição é uma complicação neurológica grave, causada pela resposta imunológica às células CAR-T.¹⁸ Embora a causa exata ainda não seja totalmente compreendida, acredita-se que esteja parcialmente relacionada à gravidade da STC.²⁰ Seus sintomas incluem confusão, convulsões, dificuldade para falar ou andar, podendo variar de leves a graves.¹⁸

A terapia com células CAR-T também pode causar alterações no sangue, como anemia, trombocitopenia (baixa contagem de plaquetas) e outras doenças hematológicas.²⁰ Embora esses efeitos geralmente sejam temporários, desaparecendo com o tempo, podem ser mais graves em alguns pacientes e exigir acompanhamento prolongado.¹⁸ Além disso, os pacientes que recebem a terapia têm maior risco de infecções, especialmente nas primeiras semanas após o tratamento,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESENVOLVIMENTO GENÉTICO DAS CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
Amanda Aparecida Teixeira, Gabriela de Andrade Silva, Layla Cabral da Silva Vieira,
Prislaine Eduarda Carvalho Oliveira, Rogeria Maria Ventura

devido à redução da contagem de glóbulos brancos. O monitoramento cuidadoso é essencial para detectar sinais de infecção, como febre e calafrios, garantindo tratamento imediato para evitar complicações.²⁰

Devido à imunidade comprometida, os pacientes podem precisar de tratamento preventivo com antibióticos, antivirais e antifúngicos.¹⁹ Para aqueles com hipogamaglobulinemia, infusões regulares de imunoglobulina (IVIG) são recomendadas para fortalecer o sistema imunológico e prevenir infecções recorrentes. Além disso, exames de imagem e testes de sangue são realizados periodicamente para monitorar a resposta ao tratamento e verificar sinais de recaída.²⁰ Esses exames são frequentes nos primeiros meses e tornam-se menos regulares conforme o risco de recaída diminui.¹⁸

Muitos pacientes precisam de tempo para recuperar sua energia, especialmente se houver efeitos prolongados, como citopenias. O apoio psicológico ou psiquiátrico também pode ser necessário para ajudar no enfrentamento emocional e psicológico da doença e do tratamento. Existe o risco de que o câncer volte; por isso, os pacientes são monitorados para sinais de recidiva.²⁰

O acompanhamento pós-terapia CAR-T é vital para garantir a eficácia do tratamento, gerenciar os efeitos colaterais e monitorar qualquer complicação. Esse processo pode durar anos, com avaliações regulares e contínuas para maximizar o bem-estar e a recuperação dos pacientes.²⁰

CONSIDERAÇÕES

As células CAR-T têm se mostrado uma ferramenta promissora no tratamento de neoplasias hematológicas, especialmente em casos em que os tratamentos convencionais falharam.^{1 3} O uso de vetores virais para a modificação genética dos linfócitos T tem permitido a criação de receptores altamente específicos que melhoram significativamente a eficácia da imunoterapia. No entanto, é crucial continuar a pesquisa para minimizar os efeitos colaterais associados à terapia CAR-T, como a síndrome de tempestade de citocinas e a neurotoxicidade. Além disso, a compreensão aprofundada dos mecanismos de ação das células CAR-T e a identificação de novas estratégias para aprimorar sua segurança e eficácia são essenciais para o avanço desta tecnologia. Espera-se que, com o desenvolvimento contínuo e a inovação na engenharia genética, a terapia com células CAR-T possa se tornar uma opção de tratamento padrão para uma ampla gama de neoplasias hematológicas no futuro.

REFERÊNCIAS

1. Gardlík R, Pálffy R, Hodosy J, Lukács J, Turna J, Celec P. Vectors and delivery systems in gene therapy. *Medical Science Monitor* [Internet]. 2005 [acesso em: 2024 jun. 12]. Disponível em: <https://medscimonit.com/abstract/index/idArt/15907>.
2. Rocha S. CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA -UNICEUB FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DA EDUCAÇÃO - FACES GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA [Internet].



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESENVOLVIMENTO GENÉTICO DAS CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
Amanda Aparecida Teixeira, Gabriela de Andrade Silva, Layla Cabral da Silva Vieira,
Prislaine Eduarda Carvalho Oliveira, Rogeria Maria Ventura

- [acesso em: 2024 jun. 12]. Disponível em:
<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/13081/1/21554786.pdf>.
3. Martho LJ, Degasperi GR, Tarsitano CAB. IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS T-CAR: BIOENGENHARIA CONTRA A LEUCEMIA [Internet]. CuidArt Enfermagem. 2017 [acesso em: 2024 nov 9]. Disponível em: <https://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2017v2/168.pdf>.
 4. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. New England Journal of Medicine [Internet]. 2018 [acesso em 2024 nov 09];379(1):64–73. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1706169>.
 5. Chung H, Jung H, Noh JY. Emerging Approaches for Solid Tumor Treatment Using CAR-T Cell Therapy. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2021 [acesso em 2024 set 29]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8621681/>.
 6. Oliveira B de A, França E dos S, Souza VG, Vallinoto ACR, Silva ANMR da. Vetores virais para uso em terapia gênica. Revista Pan-Amazônica de Saúde [Internet]. 2018 [acesso em 2024 jun 14] Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v9n2/2176-6223-rpas-9-02-57.pdf>.
 7. Lukjanov V, Koutná I, Šimara P. CAR T-Cell Production Using Nonviral Approaches. Journal of Immunology Research [Internet]. 2021 [acesso em 2024 jun 16]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8019376/>.
 8. Santos TGRD, Filho AV de M, Alves O de F. TERAPIAS GÊNICAS: REVISÃO DA LITERATURA. Neto BR da S, Santos M de O, editors. Editora Saúde [Internet]. 2020 [acesso em 2024 nov 9]. Disponível em: <https://editorasaude.com.br/wp-content/uploads/2021/04/AHS-2020-2-COMPLETA.pdf#page=32>.
 9. Emadi A, Jennie York Law. Leucemia linfoblástica aguda (LLA) [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD [Internet]. 2020 [acesso em 2024 jun 08]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-eoncologia/leucemia/leucemia-linfobl%C3%A1stica-aguda-lla>.
 10. He SL, Cheng YH, Wang D, Xu ML, Que YM, Xu YJ, et al. Anti-BCMA CAR-T Cell Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients with Impaired Renal Function. Current Medical Science [Internet]. 2021 [acesso em 2024 set 29]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34169427/>.
 11. PROGRAMA DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE [Internet]. 2019 [acesso em 2024 set 1]. Disponível em: <https://search.app/GbG2bPnwPdNoHCQs6>.
 12. Oliveira D, Maria, Mendonca S. O FUTURO DA IMUNOTERAPIA: CAR-T UMA INOVADORA TERAPIA NA ONCO-HEMATOLOGIA E SUAS LIMITAÇÕES PARA TUMORES SÓLIDOS [Internet]. 2023 [acesso em 2024 jun 11]. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/3329>.
 13. De Santis GC, Langhi Junior DM, Feitoza A, Mendrone Junior A, Kutner JM, Covas DT, et al. Consensus on genetically modified cells. V: Manufacture and quality control. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular [Internet]. 2021 [acesso em 2024 set 29]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/htct/a/cFyMpPPmZ3G54KP8QnZ6GQb/abstract/?lang=en>.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DESENVOLVIMENTO GENÉTICO DAS CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS
Amanda Aparecida Teixeira, Gabriela de Andrade Silva, Layla Cabral da Silva Vieira,
Prislaine Eduarda Carvalho Oliveira, Rogeria Maria Ventura

14. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T Cell therapy: Current Limitations and Potential Strategies. Blood Cancer Journal [Internet]. 2021 [acesso em 2024 set 28]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41408-021-00459-7>.
15. Oliveira, André Sousa. Imunoterapia de Células T CAR em Neoplasias Linfoides: Aplicações e Limitações. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar [Internet]. 2016 [acesso em 2024 set 28]. Disponível em: <https://repositorioaberto.up.pt/bitstream/10216/90761/2/173585.pdf>.
16. Machado PRL, Araújo MIAS, Carvalho L, Carvalho EM. Mecanismos de resposta imune às infecções. Anais Brasileiros de Dermatologia [Internet], 2004 [acesso em 2024 set 28]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036505962004000600002&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
17. Pereira JMS. Imunologia - Sebenta [Internet]. FCUP/ICBAS; 2010 [acesso em 2024 nov 12]. Disponível em: <https://1library.org/article/papel-dos-co-estimuladores-na-activa%C3%A7%C3%A3o-das-c%C3%A9lulas.y839xdwq>.
18. Azevedo A, MVPC Fontenele, Dias C, Andrade J, Soares A, Jardim N. IMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA COM CÉLULAS CAR-T, UMA REVISÃO DE LITERATURA. Hematology Transfusion and Cell Therapy [Internet]. 2024 [acesso em 2024 nov 9];1;46:S235–5. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2531137924007272>.
19. Sanar AC. O que é síndrome da tempestade de citocinas [Internet]. 2023 [acesso em 2024 set 28]. Disponível em: <https://sanarmed.com/o-que-e-sindrome-da-tempestade-de-citocinas-columnistas>.
20. Almeida SA de, Melo ALM, Carvalho LS, Constante MM, Assunção MAA. Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária. Revista Médica de Minas Gerais [Internet]. 2021 [acesso em 2024 nov 9]. Disponível em: <https://www.rmmg.org/artigo/detalhes/3839>.