



FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS
FACULDADES INTEGRADAS DE
FERNANDÓPOLIS

MARIA EDUARDA OLIVEIRA PEREIRA
NICOLLY FERREIRA DE OLIVEIRA

OS AVANÇOS DA ONCO HEMATOLOGIA COM USO DE
CÉLULAS CAR T CEL

FERNANDÓPOLIS
2023

**MARIA EDUARDA OLIVEIRA PEREIRA
NICOLLY FERREIRA DE OLIVEIRA**

**OS AVANÇOS DA ONCO HEMATOLOGIA COM USO DE
CÉLULAS CAR T CEL**

Artigo científico apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina

Orientador: Prof.^a Ma. Vânia Luiza Ferreira Lucatti Sato

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS- FEF
FERNANDÓPOLIS – SP**

2023

OS AVANÇOS DA ONCO HEMATOLOGIA COM USO DE CÉLULAS CAR T CEL

THE ADVANCES OF ONCO HEMATOLOGY WITH THE USE OF CAR T CELLS

PEREIRA, Maria Eduarda Oliveira; ¹
OLIVEIRA, Nicolly Ferreira de; ²
SATO Vânia Luiza Ferreira Lucatti. ³

RESUMO

A principal condição causal de falecimentos no mundo e assinalada como um conjunto de enfermidades que possuem como fator comum o desenvolvimento impulsivo de células anômalas, o câncer tem também um conjunto limitado de terapêuticas disponíveis à pessoas atacadas. De tal modo, partindo da informação de que a condição é inicialmente bombardeada por uma série de mecanismos imunológicos essenciais ao paciente, mas que, contudo, os mesmos tem sua ação anteparada por atributos evasivas tumorais, a atual criação de uma modalidade terapêutica fundamentada no emprego de linfócitos T geneticamente demudados para potencialização da atividade antitumoral se destaca como uma das vertentes imunoterápicas mais esperanças do meio, esse que procura por vias naturais, e menos danosas que as técnicas clássicas, a remissão da condição. O objetivo deste estudo foi compreender os avanços da imunoterapia no tratamento das doenças hematooncológicas. O método utilizado consistiu em uma revisão de literatura que possibilitou a análise de estudos semelhantes para responder ao objetivo proposto. Conclui-se que de expressiva especificidade, sensibilidade e alento, a terapia com células CAR-T tem alta potencialidade terapêutico ao terapêutica de malignidades hemáticas e estende intensas expectativas para o futuro da imuno-oncologia. Contudo, a fim de causar maior segurança clínica no manejo de suas toxicidades, abatimento e sua ampliação de atitude, novos estudos são indispensáveis.

Palavras-Chave: Hematologia; Leucemia; Linfoide; Linfoma; Mielomas.

¹. Acadêmica do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

². Acadêmica do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

³. Mestra, orientadora e professora das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

ABSTRACT

The main causal condition of deaths in the world and identified as a set of illnesses that have as a common factor the impulsive development of anomalous cells, cancer also has a limited set of therapies available to people attacked. Thus, starting from the information that the condition is initially bombarded by a series of immunological mechanisms essential to the patient, but that, however, their action is preceded by tumor evasive attributes, the current creation of a therapeutic modality based on the use of genetically demutated T lymphocytes to potentiate antitumor activity stands out as one of the most hopeful immunotherapeutic approaches in the field, one that looks for natural ways, and less harmful than the classic techniques, the remission of the condition. The aim of this study was to understand the advances in immunotherapy in the treatment of hematooncological diseases. The method used consisted of a literature review that enabled the analysis of similar studies to respond to the proposed objective. It is concluded that with expressive specificity, sensitivity and strength, therapy with CAR-T cells has high therapeutic potential for the treatment of hematic malignancies and extends intense expectations for the future of immune-oncology. However, in order to cause greater clinical safety in the management of its toxicities, abatement and its expansion of attitude, new studies are indispensable.

Key words: Hematology; Leukemia; lymphoid; Lymphoma; Myelomas.

INTRODUÇÃO

Inicialmente destaca-se a relevância deste estudo em função do Tema Os Avanços da Onco Hematologia Com Uso de Células Cart T Cel, que vem sendo amplamente discutido no âmbito do desenvolvimento da Biomedicina o que se torna uma questão de interesse, sobretudo, para os Biomédicos, fato que nos conduziu a desenvolver este estudo investigativo.

As doenças onco-hematológicas constituem um grupo de neoplasias malignas que, de formas variadas, alteram o funcionamento da medula óssea e dos órgãos linfóides, com conseqüente comprometimento na produção e na função normal das células hematopoiéticas. De modo geral, elas correspondem às leucemias, os linfomas e o mieloma múltiplo (MM), que diferem tanto no aspecto citomorfológico, bem como no comportamento clínico e na resposta ao tratamento (SANTOS, *et al*, 2012)

A leucemia linfóide aguda (LLA) é um câncer, que apresenta uma proliferação desordenada de glóbulos brancos (linfóides) imaturos, ocupando um

grande espaço na medula óssea onde ocorre sua produção, impedindo assim a produção das plaquetas e glóbulos vermelhos (FARIAS, 2004).) .

O tratamento da leucemia linfóide aguda é fundamentado em quimioterapia, tendo atenção à condição clínica, imunológica, citogenéticas do paciente e se há ou não algum comprometimento e/ou abrangência de outros órgãos, para escolha do método mais efetivo (ROCHA, 2012).

As leucemias são os cânceres infanto-juvenis mais recorrentes, representando 30-35% do total de doenças malignas, sendo que a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) caracteriza por cerca de 75% dos eventos de leucemia e o auge de ocorrência ocorre aos 3-4 anos. Surge em dimensão um pouco maior nos meninos em comparação as meninas. A LLA pode aparecer em maior regularidade em enfermos carregadores de outras patologias como distúrbios genéticos ou com imunodeficiência, mas na grande maioria dos eventos não há uma justificção causal possível. Irmãos de crianças com LLA tem um perigo de 2 a 4 vezes maior de também aparentarem LLA em comparação ao público geral e este risco ainda se multiplica nos gêmeos idênticos (OLIVEIRA, 2008).

Logo, Os linfomas são definidos como uma neoplasia maligna de células linfóides, iniciando nos tecidos linfáticos, medula e sangue, classificados em dois grandes grupos: Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin. O que diferencia o tipo da doença são as células de Hodgkin e Reed-Sternberg detectadas, sendo de origem linfóide, clonal e derivados de células B. Entretanto, Filho (2011), descreve o linfoma como um crescimento atípico e clonal que se propaga com as mesmas características morfológicas e funcionais. (FILHO, 2011),.

São vários os tipos de tratamento do linfoma, dentre eles, estão a radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e para os casos mais agressivos, o transplante de medula óssea autólogo. Esse tipo de transplante depende da idade do paciente, do número de quimioterapias ou radioterapias recebidas. É uma alternativa principalmente para aqueles que não apresentaram melhora com o tratamento convencional (CONITEC, 2014).

O mieloma múltiplo (MM), também conhecido como Doença de Kahler, é uma neoplasia maligna incurável de linfócitos B, cujos clones se acumulam predominantemente na medula óssea, ocasionando destruição óssea substancial. (4,5) É, na maioria dos casos, uma doença de idosos, já que cerca de 70% dos

pacientes possuem 65 anos ou mais, no momento do diagnóstico (PALUMBO, *et al*, 2010).

O fato de o mieloma múltiplo ser uma doença que afeta principalmente idosos traz implicações notáveis para o manejo farmacológico da doença: a quimioterapia em alta dose e o transplante de células tronco são os tratamentos convencionais para pacientes abaixo de 65 anos e produzem resultados adequados. Tal abordagem, porém, não se aplica para pacientes idosos ou com doenças concomitantes (PALUMBO, *et al*, 2010).

Em virtude disto, a CAR-T Cell é um tratamento indicado para casos de cânceres recidivos, (quando um tumor já tratado volta a aparecer), e tumores refratários (quando o câncer para de responder ao tratamento). A terapia CAR-T Cell é utilizada em cânceres de origem hematológica, como a leucemia e linfomas, em pacientes de idades e condições variáveis. Por ser uma terapia ainda experimental apenas algumas centenas de pessoas foram tratadas, incluindo desde crianças até pessoas idosas que tem em comum apenas o fato de seus tumores terem desenvolvido resistência ao tratamento que estava sendo realizado (LEVINE *et al.*, 2017).

Para que se dê início ao tratamento de imunoterapia com CAR-T Cell é necessário coletar as células do paciente. Estas são retiradas através de aférese, um processo que filtra apenas um elemento específico desejado da corrente sanguínea. São então modificadas para carregarem o antígeno que fará com que o carcinoma seja atacado. Este processo pode ocorrer de três maneiras: através de plasmídeos que são cadeias de DNA extra cromossômico com a capacidade de reproduzir, através de transposons que são genes saltadores ao longo do gene e vírus modificados microscopicamente para carregarem o gene de interesse (GRAHAM *et al.*, 2018).

O objetivo deste artigo foi compreender os avanços da imunoterapia no tratamento das doenças hematológicas.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado por meio de uma revisão de literatura, em que foram selecionados artigos científicos nas bases de dados *PUBMED*, *SCIELO* E *LILACS* e *GOOGLE ACADÊMICO*. em relação os avanços da onco hematologia

com uso de células cart t cel. Adotando o período de busca de 2004 até 2019.

Foram utilizadas associações entre os descritores: Avanços da onco, hematologia, Leucemia linfoide, linfoma, Mielomas, no idioma português. Na busca realizada foram encontradas 24 (vinte e quatro) publicações científicas acerca do tema. Destas, 14 (catorze) publicações foram selecionadas para análise por apresentarem conteúdo relevante para o desenvolvimento do referencial teórico.

DESENVOLVIMENTO TEÓRICO

A Imunoterapia das Células Car-t

Vertente imunoterápica inativa, a terapia com células CAR-T desponta-se expressivamente benéfica por exceder a evasão imune originada pela célula cancerosa, a tornando também passível de importância por estruturas imunológicas do paciente (KLOSS *et al*, 2013).

Assim sendo, não apenas, linfócitos T demudados têm competência de distinção em células de memória, abonando uma atividade antitumoral duradoura, virtualmente por toda a vida do doente (WALSH; YANG; KOHLER, 2019).

Seu método versa em uma variante da terapia celular adotiva (ACT), fundamentada na mudança de células de acordo com a genética demudada em laboratório para a pessoa portadora do tumor. (Figura 1) Neste sentido, primeiramente o sangue periférico do paciente é colhido via leucaférese, processo em que o material biológico será apartado designadamente para retenção de linfócitos com posterior reinfusão dos elementos remanentes à pessoa (MILIOTOU; PAPADOPOULOU, 2018). A opção de tais leucócitos a serem apartados se dá em benefício de comporem parte ativa da resposta imunológica adaptativa tumoral (CARTELLIERI *et al.*, 2010).



Figura 1 – Função efetora do linfócito T CD8+ contra a célula tumoral.
Fonte: Adaptado de ABBAS, 2017.

Os linfócitos são demudados *in vitro*, mais frequentemente por estruturas virais que alteram a concepção de receptores tumorais especiais em sua superfície. As células então são ampliadas e conduzidas ao paciente (Figura 1) (MILIOTOU; PAPADOPOULOU, 2018; YANG, 2015).

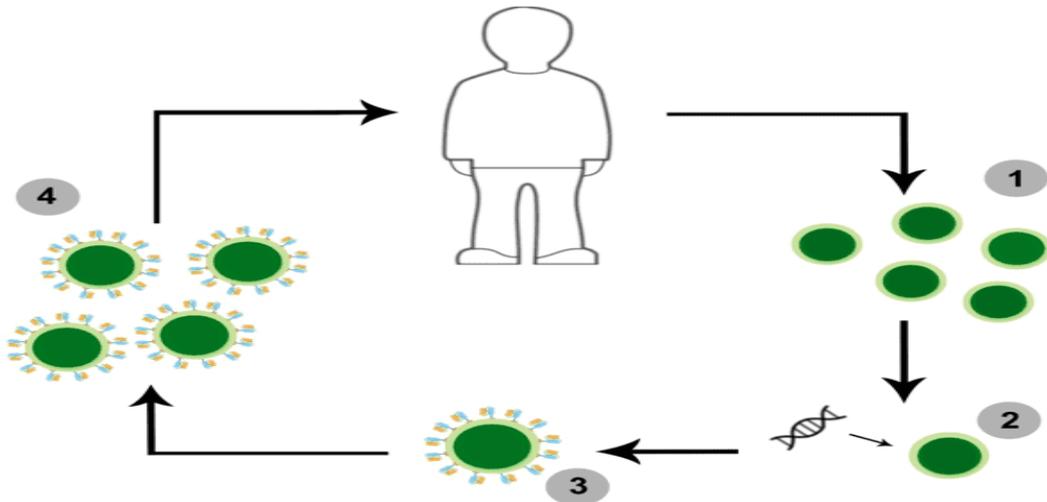


Figura 2: (1) O sangue integral do paciente é recluso e linfócitos T são apartados via leucaférese. (2) Células T são de acordo com a genética demudadas por técnicas virais ou não virais. (3) Leucócitos passam a anunciar receptor CAR. (4) Células CAR-T são ajustadas e reinfundidas ao paciente. –

Fonte: Elaborada pelas autoras

No intuito de criar estratégias para vencer a evasão tumoral, as células CAR-T foram desenvolvidas. Este desenvolvimento só foi possível devido à presença de células T específicas para TAA e reativas a tumor em sangue periférico de paciente com diversos tipos de câncer, surgindo então o conceito de terapia celular adotiva (ACT), sendo uma abordagem promissora, mas desafiadora para terapia de tumores (CARTELLIERI, 2010).

De forma geral, as células CAR-T são linfócitos T CD8+ retirados do próprio paciente e modificados geneticamente para serem capazes de reconhecer antígenos de superfície tumoral. O receptor originado desta modificação foi nomeado de receptor de antígeno quimérico (CAR) (Figura 2).

Os receptores das CAR-T, provam que a engenharia de células do sistema imune serve como uma poderosa terapia contra o câncer. Contudo, ainda deve ser utilizada com cautela, por causa dos poucos estudos sobre sua toxicidade em células não alvo, no desenvolvimento de resistência e na real comprovação e clareza de sua eficácia em tumores sólidos (LIM; JUNE, 2017).

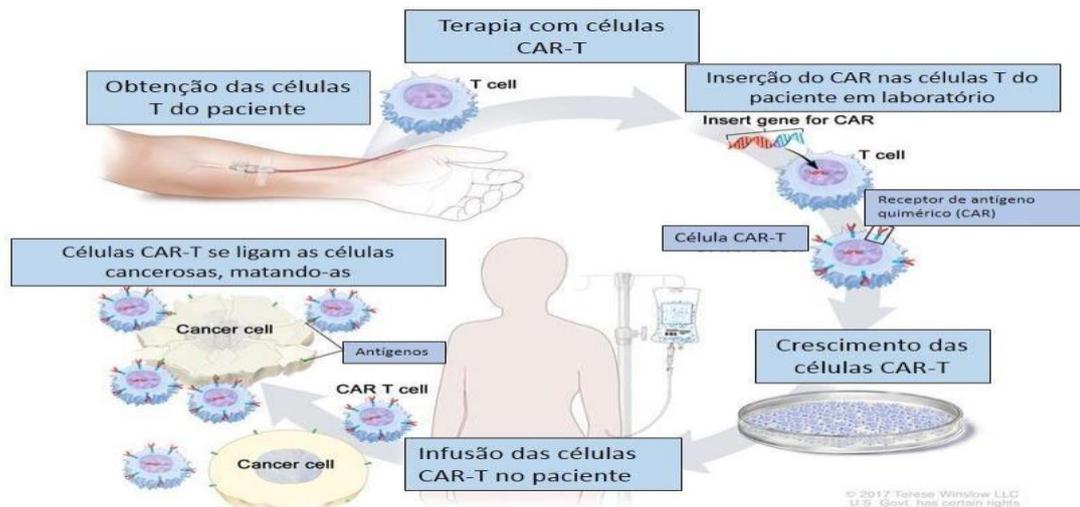


Figura 3: Produção das CAR-T - **Fonte:** Adaptado de NIH (2018).

Gerações Car

Resultados de estudos e exames clínicos, hoje se verificam a vivência de quatro gerações de receptores CAR, que se diferem a partir do desenvolvimento em sua competência sinalizadora para ativação leucocitária (Figura 3). Tal avanço foi permitido a partir do conceito de que o avanço na transdução de sinal é capaz de chegar a graus proporcionais à competência clonal, papel efetor e a persistência celular (CARTELLIERI *et al.*, 2010).

As diferenças entre os receptores podem ser abreviadas por alterações em sua porção intracelular. A primitiva origem CAR desencadeia a transdução de sinais ativadores somente a partir da cadeia CD3z integrada à ITAM, o que comprovou em seus principais ensaios clínicos amoldada atividade citotóxica, legitimando sua efetividade antitumoral (ATACA; ARSLAN, 2015).

Em contraponto, a mesma ainda comprovou precisão de alterações morfológicas para acesso da eficácia clínica alusiva ao seu atributo de expansão e sobrevivência *in vivo*, uma vez que oferece dificuldades no ultrapasse da etapa G-G1 do ciclo mitótico de réplica (CHU; CAO; NEELALPU, 2018).

De tal modo, partindo da informação de que células T necessitam de dois sinais para ativação de sua atividade, um acesso MHC e outro viam moléculas coestimulatórias, a segunda geração de receptores CAR evoluiu a auferir um domínio endocelular composto por receptores de proteínas coestimuladoras, sendo a molécula CD28 a de maior encontro em tal emprego (mas podendo ainda

ser empregadas às moléculas CD27, CD137 (4-1BB), CD134 (OX-40) ou CD244). Assim sendo, conduziu-se abordar o aumento de sua obstinação, secreção de citocinas, propagação e constância in vivo (PEREIRA; OLIVEIRA, 2019).

No que diz respeito à terceira geração de receptores, essa acrescenta antes à cadeia CD3z-ITAM mais um comando coestimulador, composto, sobretudo pelas moléculas CD28/CD27/CD134/CD137 e 4-1BB/OX-40. Em virtude disto, essa geração desenvolve a qualidade efetora da célula demudada, apesar disso, seu benefício clínico inda é aquém do anunciado (CARTELLIERI *et al.*, 2010).

Logo, passando a aplicar ainda transgenes de citocinas, a disposição mais atual de receptores CAR apareceu, trazendo melhoras em eficácia e solidez. Ainda chamado de Célula de Matança para Citocina Universal, *CAR T-cells redirected for universal cytokine killing*, ou TRUCKs, receptores de quarta geração convencionam àqueles de segunda geração com procedimentos de inativação de receptores inibitórios e potencialização do efeito com a libertação de citocinas, tendo ambos os comando co-estimulatório e fator pró-inflamatório, como a interleucina-12 (IL-12) que aperfeiçoa o papel de células T e amortece a atividade imunossupressora dos tumores (CHMIELEWSKI; KOPECKY; HOMBACH; ABKEN, 2011).

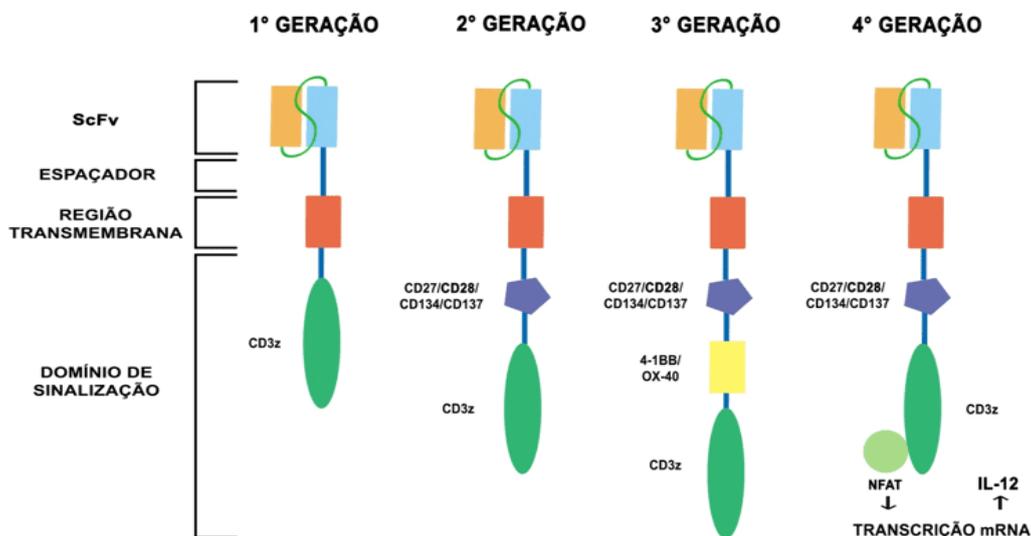


Figura 4: Geração de receptores CAR caracterizada por sua amostra intracelular. A primeira geração tem somente uma cadeia CD3z-ITAM. A segunda contendo um comando de indicação extra, comumente composto por moléculas CD28, a mais ativa, mas podendo ainda ser CD27/CD134/CD137. O receptor de terceira geração tem uma molécula de sinalização a mais, 4-1BB ou OX-40. Por fim, os receptores CAR de quarta geração são detentores de um transgene autônomo (NFAT) enriquecedor da libertação de citocinas. –

Fonte: Elaborada pelas autoras

Efeitos Colaterais

Em ensejo de serem compostos por subsídios sintéticos, não naturais ao corpo, e de desencadear-se forte retorno imune, receptores CAR podem estimular a fato de decorrências colaterais que estão inteiramente agregadas às condições como: o tipo e estadiamento da malignidade e a posição imunológico da pessoa antecipadamente à terapêutica. Alguns pacientes apresentaram sérios efeitos colaterais com este tratamento, principalmente quando as células T CAR se multiplicam para combater a doença. Os efeitos colaterais podem incluir febre e diminuição da pressão arterial nos dias seguintes a administração das células modificadas. Isso é denominado síndrome de liberação de citocinas (HAN; KWON, 2018).

Outros efeitos colaterais graves incluem neurotoxicidade ou alterações no cérebro que provocam confusão, convulsões ou dores de cabeça. Alguns pacientes também desenvolveram infecções, diminuição das taxas sanguíneas e enfraquecimento do sistema imunológico. É importante que, em caso de desenvolver algum desses sintomas ou observar qualquer um desses efeitos entre em contato, imediatamente, com seu médico (CRUZ-RAMOS; GARCÍA-FONCILLAS, 2019).

A Eficácia no Tratamento das Doenças Onco Hemato

A quimioterapia e a radioterapia são tratamentos utilizados com intuito de combater as neoplasias, e sua utilização pode ser feita isoladamente ou por combinação de ambas. A quimioterapia resume-se principalmente na administração combinada de drogas citotóxicas, com a finalidade de operarem em diferentes fases da divisão celular, e assim destruindo células que apresentam disfunção no seu crescimento (MATOSO; ROSÁRIO, 2014).

Já a radioterapia consiste no tratamento de tumores por meio da radiação ionizante, promovendo ao meio em que incide uma instabilidade elétrica. Essa instabilidade colabora para que os átomos livres se liguem a átomos próximos e conseqüentemente elevam sua carga negativa, danificando o DNA da célula neoplásica impossibilitando sua replicação (SALAZAR, 2008).

Ambos os tratamentos, o Kymriah e o Yescarta, podem ocasionar no paciente algumas reações adversas, que a depender do estado imunológico do

paciente, podem também gerar alguns riscos. Essas terapias fornecem um aviso apontando a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS 'inglês'), onde há uma ativação das células CAR T, e sua proliferação é capaz de provocar efeitos colaterais como febre e sintomas semelhantes ao da gripe. Além disso, podem causar um efeito adverso neurológico. Os dois efeitos, tanto os colaterais quanto o adverso podem ser fatais para o paciente devido às condições imunológicas que a doença trás. E também, além desses, outros sintomas podem ser consideradas graves como hipotensão, infecção, doença renal aguda e hipóxia, ou ainda, essas células T modificadas podem levar a apoptose de células B do paciente gerando maior risco de infecção devido à baixa quantidade de anticorpos. Entretanto, por mais que a imunoterapia tenha a possibilidade de trazer ao paciente algumas reações severas, a sua porcentagem de complicações a esses pacientes em relação às terapias convencionais é bem menor, e, além disso, a especificidade da terapia com as células CAR-T colabora para com que sua eficácia atinja apenas as células danificadas e não afetar células saudáveis. (D'ALOIA, *et al.* 2018).

Terapias com Car-T

A ativação de células T é um processo complexo. O receptor de antígeno quimérico (CAR) é uma proteína de fusão modificada que consiste em um domínio de antígeno de reconhecimento extracelular fundido a um domínio de sinalização intracelular. As células T geneticamente modificadas com o CAR demonstram notável sucesso no tratamento de cânceres hematológicos. Em comparação com as células T, as células NK transduzidas por CAR apresentam várias vantagens, como a segurança no uso clínico, os mecanismos pelos quais reconhecem as células cancerígenas e sua abundância em amostras clínicas (HU Y, *et al.*, 2017).

Para a produção de células CAR, geralmente são coletadas células mononucleares de sangue periférico que se expandem na presença de estímulos de anticorpos anti-CD3, interleucinas ou células. São então introduzidos em seu genoma por eletroporação ou transdução viral tornando as células ainda mais expandidas. Uma vez um número adequado de células é obtido e as células são reinfundidas no paciente (SILVA ; RAMOS, 2018).

Receptores projetados para terapias com CAR adotiva precisam otimizar funções duplas, como reconhecimento de antígeno e habilidade para desencadear a

maquinaria lítica de linfócitos T efetores reprogramados. Dessa forma, as células CAR-T expressam seu impacto citotóxico nas células cancerígenas, contornando a limitação de reconhecimento de antígeno restrito a HLA (SACCHETTI, *et al.*, 2019).

Desafios

Muitos investigadores estão correntemente a desenhar estratégias de tratamento de neoplasias hematológicas e tumores sólidos. Desafios desta transição incluem uma seleção cuidadosa do antígeno alvo, gestão de toxicidade “on target, off tumour”, e a modulação da imunossupressão verificada no microambiente do tumor (JACKSON, *et al.*, 2016).

Outro desafio destes medicamentos amplamente personalizados é o desenvolvimento de tecnologias eficientes e plataformas clínicas rentáveis para suportar as fases de estudos clínicos posteriores e, ultimamente, a comercialização (WANG; RIVIÈRE, 2016).

Prospecções Futura/Limitações

As células CAR-T têm revelado ser uma das modalidades terapêuticas mais promissoras para o tratamento de doenças malignas hematológicas refratárias. O design das CAR-T evoluiu drasticamente ao longo dos anos e as características como a co expressão de moléculas co estimuladoras, citocinas e genes suicidas são incorporados para melhorar ainda mais a eficácia e segurança (WANG; RIVIÈRE, 2016). Espera-se que a terapia celular adotiva de CAR-T se mostre tão eficaz em tumores sólidos como nas indicações para tumores hematológicos.

Alguns tipos de abordagem a CAR-T a ser estudados e que acarretam esperança de desenvolvimento são por exemplo: moléculas imunomoduladoras pequenas, vírus oncológicos, vacinas e mAbs alvos de tumor, bem como tentativas de ultrapassar a exclusão 45 de células T e explorar o potencial imunomodulador de quimioterapia e radioterapia (figura 5)(JACKSON, *et al.*, 2016).

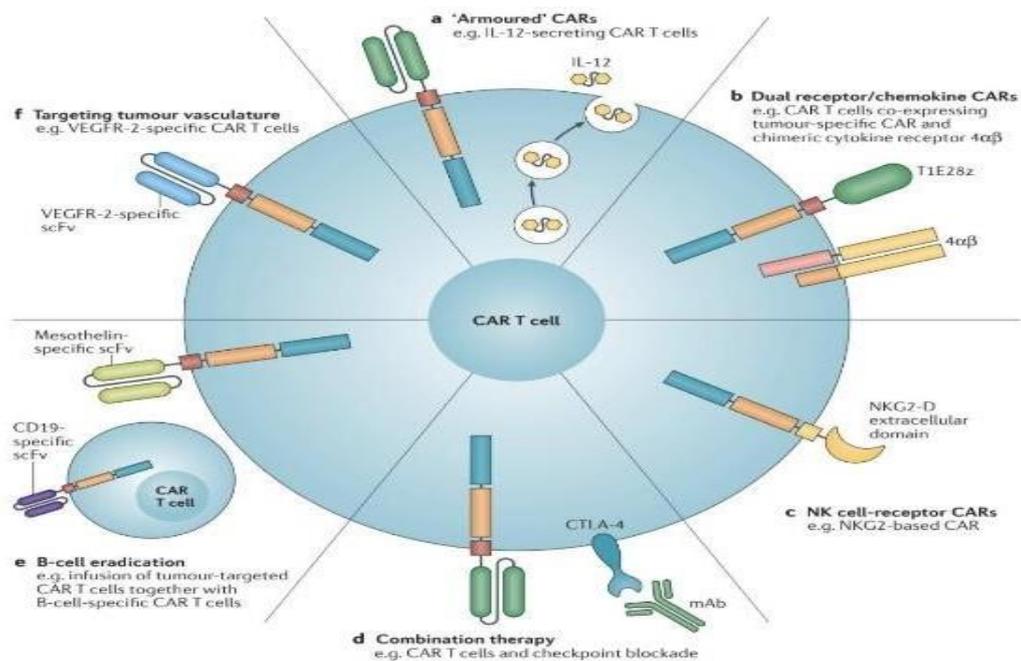


Figura 5- Car T Celt

Abordagens para melhorar a terapia CAR-T. Conceptualizar quais são os tipos de tumor que são mais propensos a responder a imunoterapias diferentes, categorizando esses tumores de acordo com a sua capacidade de apresentação de neo antígenos e o seu microambiente ajudará os investigadores a escolher as combinações apropriadas de imunoterapia para cada cancro em particular, e com os avanços contínuos na medicina de precisão, para facilitar a seleção terapêutica personalizada para cada paciente (JACKSON, *et al*, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na última década estudos com terapia celular vem crescendo e acarretam com eles a perspectiva da sonhadora cura do câncer. Houve progressos significativos e, nos Estados Unidos já foi aprovada a fabricação sintética de células reprogramadas, chamadas de CAR-T para atingir células neoplásicas com o intuito de eliminá-las.

Paralelo aos progressos surgiu empecilhos que dificultam o tratamento com as células reprogramadas que constituem principalmente a Toxicidade obtida e o alto custo para a fabricação dessas células.

Novos estudos vêm surgindo com a promessa de, ao invés de se utilizar células T, utilizar células NK e diminuir a toxicidade e o custo. O avanço com células

NK também vem surgindo, porém, observou-se em estudos que as células NK possuem tempo de vida curto, com dificuldades de prosseguir ou eliminar a doença.

Células CAR-T já passaram por quatro gerações sendo melhorados com a adição de citocinas em cada uma delas. A perspectiva para a cura do câncer com células CART-T está em nível elevado motivando estudos cada vez promissores, invasivos, seguros e estáveis.

A motivação aumentada está levando estudiosos a afirmar que em mais duas décadas teremos finalmente a cura do câncer.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por sua presença constante na minha vida, por me apoiar e orientar.

A minha família que mesmo nos momentos mais difíceis estiveram ao meu lado zelando por mim,

A Professora Ma. Vânia Luiza Ferreira Lucatti Sato pela preciosa orientação, apoio, incentivo e paciência.

E enfim aos professores que com muita competência e paciência me tornou capaz de mudar o sorriso e a vida de muitas pessoas.

REFERÊNCIAS

ATACA, Pinar; ARSLAN, Önder. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Hematology. **Turkish journal of haematology: official journal of Turkish Society of Haematology**, v.32, n. 4, p. 285-294, 2015.

CARTELLIERI, Marc et al. Chimeric antigen receptor-engineered T cells for immunotherapy of cancer. **Journal of biomedicine & biotechnology**, v.2010, n. 956304, p. 1-13, 2013.

CHMIELEWSKI, Markus; KOPECKY, Caroline.; HOMBACH, Andreas A. A.; ABKEN, Hinrich. IL-12 release by engineered T cells expressing chimeric antigen receptors can effectively Muster an antigen-independent macrophage response on tumor cells that have shut down tumor antigen expression. **Cancer research**, v.71, n. 17, p. 5697-706, 2011.

CHU, Fuliang.; CAO, Jingjing.; NEELALPU, Sattva S. Versatile CAR T-cells for cancer immunotherapy. **Contemporary oncology** (Poznan, Poland), v.22, n. 1A, p. 73-80, 2018.

CONITEC, NO SUS. **Incorporação de Tecnologias**. PET-CT no Estadiamento e Avaliação da Resposta ao Tratamento dos Linfomas. 2014. Disponível em: http://www.conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_PETLinfoma_FINAL.pdf >. Acesso em: 20 maio, 2023.

CRUZ-RAMOS, Marlid.; GARCÍA-FONCILLAS, Jesús. CAR-T cell and Personalized Medicine. **Advances in experimental medicine and biology**, v.1168, p. 131-145, 2019.

D'ALOIA, M. M. CAR-T cells: the long and winding road to solid tumors. **Cell Death & Disease**. v.9, n.3, p.282, Feb, 2018.

FARIAS, M.G.; CASTRO, S.M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfoides agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 2, p. 91-98, 2004.

FILHO, Geraldo Brasileiro. **Bogliolo Patologia**; 8. ed – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 1501 p.

GRAHAM, Charlotte *et al.* Cancer immunotherapy with CAR-T cells—behold the future. **Clinical Medicine**, v. 18, n. 4, p. 324, 2018.

HAN, Chungyong.; KWON, Byoung S. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for cancer: a basic research-oriented perspective. **Immunotherapy**, v.10, n. 3, p. 221-234, 2018.

HU Y, et al. Chimeric antigen receptor (CAR)-transduced natural killer cells in tumor immunotherapy. **Acta Pharmacologica Sinica**. 2017; 39(2): 167-176

JACKSON HJ, RAFIQ S, BRENTJENS RJ. Driving CAR T-cells forward. **Nat Rev Clin Oncol** [Internet]. 2016;13(6):370–83.

KLOSS, Christopher C. et al. Combinatorial antigen recognition with balanced signaling promotes selective tumor eradication by engineered T cells eradication by engineered T cells. **Nature biotechnology**, v.31, n. 1, p. 71-75, 2013.

LEVINE, B. L. et al. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. **Molecular Therapy - Methods and Clinical Development**, v. 4, p. 92–101, 2017.

LIM, Wendell A.; JUNE, Carl H. The Principles of Engineering Immune Cells to Treat Cancer. **Cell**, v.168, n. 4, p. 724-740, 2017.

MATOSO, L.M.L; ROSÁRIO, S.S.D. Efeito colateral da quimioterapia e o papel da enfermagem. **C&D-Revista Eletrônica da Fainor** , Vitória da Conquista, v.7, n.2, p.42-57, jul./dez. 2014.

MILIOTOU, Androulla N.; PAPADOPOULOU, Lefkothea C. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. **Current pharmaceutical biotechnology**, v.19, n. 1,p. 5-18, 2018.

OLIVEIRA, S. U. **Perfil clínico-epidemiológico das crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda (LLA) em um hospital pediátrico de Fortaleza-CE.** Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2008.

PALUMBO A, DAVIES F, KROPFF M, BLADÉ J, DELFORGE M, DA COSTA FL, SANZ RG. Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplant-ineligible patients receiving melphalan and prednisone in combination with thalidomide (MPT) for the treatment of multiple myeloma. **Ann Hematol** (2010) 89:803–811.

PEREIRA, Viviane da Costa; OLIVEIRA, Patrícia Aparecida Ferreira de. 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. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.2, n. 2, p. 1105-24, 2019.

ROCHA, B. C. **Leucemia linfóide aguda:** relato de um caso e revisão de literatura. Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal. São Paulo (SP), 2012.

SACCHETTI, *et al.* CAR-T with License to Kill Solid Tumors in Search of a Winning Strategy. **International Journal of Molecular Sciences**. 2019; 20(8): 1-15.

SALAZAR, M. Efeitos e tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço de interesse ao cirurgião dentista: revisão da literatura. **Revista de Odontologia**. São Bernardo do Campo. v.16, n.31, p.62-68. 2008.

SANTOS, A L. B. et al. (2012). Avaliação nutricional subjetiva proposta pelo paciente versus outros métodos de avaliação do estado nutricional em pacientes oncológicos. **Rev Bras Nutr Clin**, 2012, 27(4), 243-249.

SILVA DJ, RAMOS CA. Cancer immunotherapy using CAR-T cell: from the research bench to the assembly line. **Biotechnol J.**, 2018; 13(2): 1-16.

WALSH, Zachary; YANG, Yinmeng; KOHLER, M. Eric. Immunobiology of chimeric antigen receptor T cells and novel designs. **Immunological reviews**, v.290, n. 1, p. 100-113, 2019.

WANG X, RIVIÈRE I. Clinical manufacturing of CAR T cells: Foundation of a promising therapy. **Mol Ther - Oncolytics**. 2016;3(February):16015.

YANG, Yiping. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. **The Journal of Clinical Investigation**, v.125, n. 9, p. 3335-7, 2015.