

# IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T PARA TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

*Data de aceite: 01/11/2023*

### **Ingridy Izabella Vieira Cardoso**

Aluna do curso de Graduação em  
biomedicina da Universidade  
Paulista – UNIP  
<http://lattes.cnpq.br/8960775167607858>

### **Xisto Sena Passos**

Doutor em Medicina Tropical pela  
Universidade Federal de Goiás.  
Professor Titular do Curso de Nutrição da  
Universidade Paulista - UNIP.  
<http://lattes.cnpq.br/5252826173695562>

### **Benedito R. da Silva Neto**

Especialista em Aconselhamento  
Genético, Mestre em Biologia Molecular,  
Doutor em Medicina Tropical e Saúde  
Pública - UFG  
<http://lattes.cnpq.br/5082780010357040>

Através das comparações feitas entre terapias oncológicas tradicionais e inovadoras, foi possível identificar os mais promissores para os tratamentos de tumores hematológicos; imunoterapia com CAR-T com receptor de membrana CD19 já liberada pela FDA e imunoterapia com linfócitos infiltrados semelhantes as células NK (*natural killer*) mostrando resultados excelentes, porém existe algumas barreiras que impedem o avanço do tratamento para a população, exemplo disso é o alto custo atual e alguns efeitos adversos gerados como a ‘tempestade de citocinas’, que podem ser solucionados nos próximos anos de pesquisa. **Conclusão-** Através dos resultados obtidos é possível compreender que as terapias multifatoriais que envolvem sistema imunológico e hematológico dentro da biologia molecular, têm grande possibilidade de remissão para diversos tipos de tumores em pacientes de diferentes idades com tratamento alvo-específico e personalizado.

**PALAVRAS-CHAVE:** Imunoterapia Celular Adotiva, Terapia CAR com células T, Terapia por Receptor Antigenico Quimérico.

**RESUMO: Objetivo-** Estabelecer as diferenças dos tratamentos tradicionais em relação as terapias com CAR-T (receptor de antígeno quimérico de célula T). **Métodos -** Foram selecionados 12 artigos revisados e publicados nos bancos de dados: PubMed e Scielo entre 2010-2021, sendo possível acompanhar os avanços da imunoterapia em pacientes oncológicos com tumores sólidos e hematológicos. **Resultados-**

## IMMUNOTHERAPY WITH CAR-T CELLS FOR THE TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

**ABSTRACT: Objective** - Establish the differences of traditional treatments in relation to therapies with CAR-T (chimeric T cell antigen receptor). **Methods**- 12 articles reviewed and published in the databases were selected: PubMed and Scielo between 2010-2021, making it possible to follow the advances of immunotherapy in cancer patients with solid and hematological tumors. **Results**- Through comparisons made between traditional and innovative cancer therapies, it was possible to identify the most promising ones for the treatment of hematological tumors; immunotherapy with CAR-T with a CD19 membrane receptor already released by the FDA and immunotherapy with similar infiltrated lymphocytes such as NK cells (natural killer) showing excellent results, however there are some barriers that prevent the advance of treatment for the population, an example of which is the high current cost and some adverse effects generated like the 'cytokine storm', which can be solved in the next years of research. **Conclusion**- Through the results obtained, it is possible to understand that multifactorial therapies involving the immune and hematological systems within molecular biology, have a great possibility of remission for different types of tumors in patients of different ages with target-specific and personalized treatment.

**KEYWORDS:** Adoptive Cellular Immunotherapy, CAR Therapy with T cells, Chimeric Antigen Receptor Therapy.

### INTRODUÇÃO

Ao decorrer dos anos a imunologia tem avançado para a elaboração de novas abordagens terapêuticas que são técnicas revolucionárias contra os diversos tipos de neoplasias, tanto tumores de origem sólidos quanto os hematológicos<sup>1</sup>. Estudos direcionados a essa patologia possibilitam o desenvolvimento de imunoterapias, exemplo de tratamento imunológico descritos em 1975 são os anticorpos monoclonais(mAbs), é outro exemplo de imunoterapia aprovado pela Anvisa para o tratamento de pacientes com melanoma, e atualmente tendo maior foco a imunoterapia com transferência de células adotivas ou imunoterapia com células CAR-T<sup>2</sup>. A imunoterapia com célula T-CAR demonstra resultados melhores que os tratamentos convencionais já usados em pacientes com tumores e leucemias, como a quimioterapia<sup>3</sup>.

Existem mais de 12 tipos de leucemias sendo mais comumente encontradas as leucemias agudas (LLA e LMA) e leucemias crônicas (LLC e LMC) elas podem ser caracterizadas como o grupo de neoplasias malignas hematológicas que tem como principal característica a proliferação aumentada das células sanguíneas (leucócitos) <sup>2</sup>. As leucemias agudas caracterizadas pelo aumento de células imaturas mais jovens e nas leucemias crônicas são encontradas também células jovens, mas com predominância de células intermediárias na circulação e na medula óssea<sup>4</sup>. Tendo grande relevância o estudo da leucemia linfoblástica aguda pois é o câncer mais comum nas crianças e adolescentes sendo seu pico de incidência entre 2-5 anos de idade tendo como atributo o acúmulo de

blastos da linhagem linfóide, substituindo a população normal da medula óssea<sup>5</sup>.

A utilização dos tratamentos convencionais como radioterapia e quimioterapia, demonstram seus benefícios com o aumento da sobrevida do paciente e podendo até curá-lo, entretanto esses tratamentos podem gerar efeitos colaterais graves<sup>1</sup>. O imunotratamento surge para desenvolver uma metodologia mais eficaz e personalizada para cada paciente oncológica, podendo ser usada como terapia em casos refratários como recidivas, tem também como objetivo diminuir a toxicidade encontrada em tratamentos anteriores<sup>3</sup>.

Com destaque a imunoterapia tem alta especificidade e baixa toxicidade esse tratamento é personalizado para cada paciente, alguns efeitos adversos podem aparecer como a síndrome de liberação de citocina (SRC) encontrada nos tratamentos com células CAR-T, porém esse efeito adverso pode ser solucionado e tratado<sup>6</sup>. A primeira cura decorrente do tratamento com células CAR-T aconteceu em 2012 de um menina chamada Emily Whitehead, paciente com resistência a tratamentos convencionais portadora de leucemia linfoblástica aguda do tipo B, a paciente foi submetida ao tratamento com receptores quiméricos de antígenos (CAR) adicionados nas superfícies das células T retiradas da própria paciente, esses linfócitos CAR-T foram administrados dela, mas agora com a ação potencializada para reconhecerem células que expressam CD19, presente em células cancerígenas, Emily Whitehead evoluiu para remissão completa<sup>7</sup>.

Este trabalho teve com o objetivo enfatizar todas as etapas do imunotratamento com CAR-T em crianças e adolescentes que tenham passado por essa terapia entre 2010-2020, com base nos relatos científicos reportados ao campo científico-acadêmico.

## **METODOLOGIA**

Este estudo formulou-se com o objetivo de revisar a literatura existente no campo científico buscando estabelecer a evolução dos pacientes com leucemia e linfoma de células B que utilizaram a imunoterapia com CAR-T. Para realizar a busca dos artigos de referência escritos em português, inglês e espanhol foram feitas consultas aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), obtendo descritores para a pesquisa de fontes primárias e secundária (livros, artigos publicados e sites científicos).

Ao estabelecendo um padrão de termos para facilitar a busca no Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e no site do National Center for Biotechnology Information (NCBI) começou a seleção para a elaboração do presente trabalho, foram usando os seguintes descritores: Imunoterapia Celular Adotiva Terapia CAR com Células T, Terapia CAR com Células-T, Terapia por Receptor Antigênico Quimérico, acessados no período de junho de 2020 a fevereiro de 2021.

Após a avaliação de várias pesquisas e estudos científicos, foram selecionados padrões para a inclusão no artigo, são eles: estudos e guias descrevendo como devem ser

feito o resumo bibliográfico, estudos comparando a eficácia de imunoterapias em relação as outras terapias oncológicas, preferencialmente nos últimos 10 anos escritos em inglês, português e espanhol. Colocando como critérios de aceitação a idade dos pacientes, tempo de tratamento, recidivas da doença, tendo como escolha principal o tratamento de crianças e adultos-jovens com leucemia linfóide aguda do tipo B e sua evolução em decorrência da imunoterapia usada.

Durante a coleta de dados os alguns artigos e trabalhos tiveram que ser excluídos são eles, trabalhos de conclusão de curso, trabalhos relacionados a outra doença não hematológicas, projetos, estudos e pesquisas que não acrescentem informações satisfatórias sobre a leucemia e a imunoterapia com T-CAR, além de artigos e estudos que não entraram no tempo determinado.

## REVISÃO DA LITERATURA

### A evolução dos pacientes que receberam a terapia discutida

A primeira cura (5 anos de remissão completa) em criança usando a terapia genica com CAR-T aconteceu na Pensilvânia com Emily Whitehead em 2012 diagnosticada com LLA<sup>8</sup>. Emily foi submetida ao transplante de medula óssea e a tratamentos quimioterápicos, mas apresentou recidivas, como alternativa mais viável nessa situação ela recebeu a terapia experimental direcionada pelo Dr. Stephan Grupp com o auxílio do Dr. Carl June, Emily foi a primeira criança a receber a terapia com T-CAR.

Algumas células T de Emily foram retiradas, isoladas, cultivadas e ‘treinadas’ para potencializar o sistema imunológico contra o câncer após 2 meses foram infundidas na paciente<sup>9</sup>. O tratamento gerou grandes efeitos colaterais entre eles febre de 105 graus o que levou a indução ao coma na paciente, alguns pacientes podem apresentar alguns sinais graves como a síndrome da liberação de citocinas, queda da pressão sanguínea, edema pulmonar e outros, se não tratados rapidamente pode comprometer a vida do paciente.

Na tentativa de restabelecer o quadro de Emily foi administrado a medicação para o tratamento da artrite reumatoide com o objetivo de diminuiu o efeito exagerado gerado pelo sistema imunológico<sup>8</sup>. Essa droga desempenhou o efeito esperado e em 14 dias ela teve uma grande evolução após 3 sessões de infusão de células T o quadro clínico da paciente apresentou melhoras esse ano faz 7 anos sem a doença, ela continua sendo monitora periodicamente e recebendo infusões de células B a cada 2 semanas, pois os linfócitos T modificados também destroem os linfócitos B não doentes<sup>9</sup>.

A primeira remissão do câncer através da terapia CART-T cell da América latina aconteceu com o paciente Vamberto Luiz de Castro, tratado no hospital das clínicas da faculdade de medicina de Ribeirão Preto da USP<sup>10</sup>. O tratamento teve a parceria também da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e Ministério da Saúde sob supervisão do médico

Renato Cunha<sup>11</sup>.

O paciente havia sido submetido a 21 ciclos de quimioterapias, além de 18 sessões diárias de radioterapias mesmo com todo cuidado e tratamentos convencionais houve reincidivas do linfoma não Hodgkin, ao realizar pesquisas para tratamentos inovados na área oncohematológico foi possível encontrar a equipe do Dr. Renato Cunha que conseguiu ingressar o paciente no tratamento através do método CAR compassivo<sup>11</sup>. Ao receber os linfócitos T modificados teve o efeito exagerado de liberação de citocinas como ocorreu com Emily W. porém foi entendido que essa ‘tempestade de citocinas’ significava que estava gerando o efeito desejado no sistema imunológico do paciente<sup>9,10</sup>.

Após 30 dias da melhora do quadro clínico gerado no paciente, ele teve ótima evolução e recebeu alta do hospital e voltou para sua cidade sem sinais ou sintomas da doença<sup>11</sup>. O paciente faleceu recentemente devido uma queda em sua residência que gerou um traumatismo craniano grave, segundo dados da autópsia do IML de Belo Horizonte, sem relação com possível recidiva do linfoma de não Hodgkin. O tratamento com células é um tratamento atualmente com alto custo, mas é valido justificar o uso, pois apresenta grande potencial de cura podendo ser utilizados os próprios linfócitos T (autólogo) para a terapia assim diminuindo os efeitos adversos, além de ser muitas vezes administrado em dose única<sup>12</sup>.

## **Métodos de inclusão de pacientes ao tratamento**

A imunoterapia com células CAR-T é um tratamento revolucionário e inovador com pouca comprovação de eficácia para todos os tipos de cânceres<sup>6</sup>. Nos artigos usados para a elaboração do trabalho foram selecionados pacientes refratários de leucemia linfoblástica aguda de células B, linfoma de célula B avançado, linfoma folicular, câncer gastrointestinal, mas principalmente em neoplasias hematológicas devido ao elevado grau de auto renovação das células sanguíneas<sup>12,13</sup>.

Outro parâmetro aplicado para organizar dos dados obtidos foi a escolha de trabalhos que principalmente utilizaram a molécula CD19, que apresentou grande eficácia em pacientes com recidivas ou refratários R/R, possibilitando a remissão completa em alguns casos de pacientes jovens e com doenças hematológicas mais severas com neoplasias agudas (LLA e linfoma de células B)<sup>5</sup>. Com o objetivo de potencializar o sistema imunológico do paciente auxiliando do combate do câncer, a imunoterapia proporciona boa evolução na grande maioria dos pacientes tratados, porém ao administrar pode ser gerado alguns efeitos indesejáveis como citotoxicidade ou nefrotoxicidade, além de náuseas, mas esses eventos adversos podem ser tratados com medicamentos secundarias sem efeitos sobre o principal tratamento<sup>6,7</sup>.

O terceiro método utilizado foi a idade, a LLA tem sua maior prevalência na primeira infância (2-5 anos de idade), mas apresenta grande potencial de cura nessa fase da vida o que não é possível observar com grande notoriedade na fase adulta dos pacientes. Por

apresentar grande possibilidade de remissão os pacientes mais jovens são selecionados na maioria dos artigos usados de referência, tendo a associação da imunoterapia CAR-T com tratamentos mais tradicionais, quimioterapia, radioterapia, hormonais ou outros tratamentos imunológicos.

## **A importância de estudar e investir os tratamentos promissores em crianças e adolescente com LLA e outras doenças hematológicas como linfomas**

A imunoterapia com CAR-T atualmente é desenvolvida de forma autóloga, ou seja, personalizada e específica para cada paciente<sup>14</sup>. A grande busca para obter a evolução no tratamento consiste em desenvolver células CAR com menor grau de individualização e com maior especificidade na interação com os tumores sendo eles sólidos ou hematológicos<sup>7</sup>.

Por entrar na categoria de terapia inovadora está em constante evolução e pesquisa, ou seja, nem todos os pacientes com leucemia podem ser premiados com esse tratamento devido alguns efeitos colaterais<sup>13</sup>. Entre os efeitos adversos mais relatados está a hiperprodução de citocinas inflamatórias, por isso é preferencialmente selecionar pacientes mais jovens ou que tenham realizado tratamento ineficazes anteriormente, enquanto não existe tipos de CAR-T que são incapazes de provocar efeitos colaterais<sup>9</sup>.

A oncologia pediátrica no diagnóstico nas leucemias agudas em crianças menores de 14 anos tem grandes desafios, pois os primeiros sintomas no paciente com câncer na infância são inespecíficos tendo que existir uma investigação mais apurada e um empenho da equipe pediátrica para a realização do diagnóstico mais precoce possível e proceder com o tratamento mais eficaz<sup>5,15</sup>.

## **DISCUSSÃO**

Diante dos resultados alcançados foi possível obter dados necessários para discutir as evoluções dos pacientes submetidos a imunoterapia com CAR-T, dos métodos de inclusão e exclusão e da relevância para melhorar o quadro clínico de diversos pacientes oncológicos tratados com a imunoterapia. Os outros tratamentos já implementados na área oncológica (quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia) tem sua eficácia comprovada, eles são considerados tratamento tradicionais e de grande importância para a medicina<sup>1,7</sup>.

A ciência médica está em constante descoberta e evolução, logo ao realizar a comparação dos tratamentos tradicionais com os tratamentos inovadores como as terapias imunológicas<sup>14</sup>. Pode ser observada grande significância para a remissão completa de tumores sólidos e hematológicos, em um menor espaço de tempo e com a preservação da saúde do paciente, aumentando a relação existe entre o custo e benefício tanto para o paciente quanto para a instituição hospitalar que irá fornecer o tratamento.

É de grande importância acompanhar o paciente desde o momento que ele é integrado ao protocolo de tratamento com CAR-T, sua evolução até a remissão completa do tumor (sólido ou hematológico), o espaço de tempo entre a admissão do paciente até

a remissão completa dentre essas etapas estão: 1-leucoferese, 2- cultivo das células T e reprogramação delas para identificar maiores receptores de membrana e 3- administração das células T modificadas no paciente<sup>9</sup>.

A quantidade de pacientes que se encaixam nos protocolos para aplicação de células TCAR em comparação com os artigos lidos e revisados é menor que a quantidade desejada podendo ser justificado por diversos fatores sendo eles pelo alto custo atual do tratamento, poucos países tendo com tratamento autorizado e regulamentado de forma correta, diversidade do microambiente tumoral, entre outros.

As adversidades para admitir o paciente oncológico no tratamento pode ser solucionado através de atuais fontes de pesquisas. O tratamento com TIL (linfócitos de infiltrado tumoral) possui grande potencial de desenvolvimento, pois sua ação parecida com as NK (natural killer), mas podem ser controladas e o aumento de moléculas nas membranas de células CAR com o objetivo de identificar mais receptores tumorais podem aumentar a relação entre o tumor e a CAR-T, esses métodos estão em desenvolvimento por alguns autores mencionados<sup>6</sup>.

## CONCLUSÕES

De todos os tratamentos para câncer hematológicos e sólidos, o tratamento com CAR-T se mostrou mais eficaz com ação alvo específico e com alta sensibilidade para os diferentes tipos de tumores, entre 1990 e 2021 as técnicas de terapia celular, genica e imunológica tem sido aprimoradas (CRISPRC9, anticorpos monoclonais e policlonais). A esperança para a cura do câncer é o principal motivo para os estudos com CAR-T, com o aprimoramento do método usado, pode ser alcançado o objetivo de proporcionar não só o conforto para o paciente mais tornar possível a remissão completa da doença. Com a aprovação da terapia CAR-T com moléculas CD19 pela FDA (*food and drug administration*), os avanços podem ser notados, oferecendo maior incentivo e investimento para novos estudos e pesquisas envolvendo CAR-T, com menor toxicidade e com menor custo, gerando a possibilidade de acesso para a população de baixa e média renda.

## REFERÊNCIAS

1. Martho LJ, Degasperi GR, Tarsitano CAB. Imunoterapia com células t-car: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda car-t cells. *Cuid. Enferm.* 2017;11(2):168–73.
2. Azevedo-Silva F, Camargo B De, Pombo-de-Oliveira MS. Implications of infectious diseases and the adrenal hypothesis for the etiology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 2010;43(3):226–29.
3. Teylon L, Fernandes De Sousa S, Camila M, Moura L De, Dos M, Santos M, et al. Imunoterapia Oncológica: Uma Revisão Integrativa Oncological Immunotherapy: an Integrating Review. *Brazilian J. Surg. Clin. Res.* 2019;27(2):181–84.

4. Juliusson G, Hough R. Leukemia. *Prog. Tumor Res.* 2016;43:87–100.
5. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2016;11(5):385–94.
6. Wang W, Jiang J, Wu C. CAR-NK for tumor immunotherapy: Clinical transformation and future prospects. *Cancer Lett.* 2020;472(s/n):175–80.
7. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(5):439–48.
8. Pereira V da C, Oliveira PAF 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 J. Heal. Rev.* [Internet]. 2019;2(2):1105–24. Available from: <http://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/1307/1186%0Ahttp://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/1307>
9. Moreno-Martínez ME, Vinent-Genestar J, Muñoz-Sánchez C, Carreras-Soler MJ. Hospital pharmacist's roles and responsibilities with CAR-T medicines. *Farm. Hosp.* 2020;44(1):26–31.
10. Oliveira TAS. Título : Imunoterapia de Células T CAR em Neoplasias Linfoides : Aplicações e Limitações. 2016;
11. Lidas M. *JORNAL DA USP* (<https://jornal.usp.br/>). 2017;
12. Dominika B. CAR-T Cell Therapy — An Overview of Targets in Gastric Cancer. 2020;1–15.
13. Ghassemi S, Milone MC. Manufacturing chimeric antigen receptor (CAR) T cells for adoptive immunotherapy. *J. Vis. Exp.* 2019;2019(154):3–8.
14. Vidal TJ, Figueiredo TA, Pepe VLE. The brazilian market for monoclonal antibodies used in cancer treatment. *Cad. Saude Publica.* 2018;34(12):1–14.
15. Santos M de O. Incidência, Mortalidade e Morbidade Hospitalar por Câncer em Crianças, Adolescentes e Adultos Jovens no Brasil: Informações dos Registros de Câncer e do Sistema de Mortalidade. *Rev. Bras. Cancerol.* 2019;