

IMPLICAÇÕES DE CÉLULAS CAR-T EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Guilherme dos Santos Elias¹, Helber Barcellos da Costa²; Adriano Lima Stelzer Bindaco²; Thiago Oliveira de Almeida²; Jhuli Keli Angeli²

¹Acadêmico de Farmácia Centro Universitário Multivix Vitória

² Docente Centro Universitário Multivix – Vitória

RESUMO

A dor de um paciente sujeito ao diagnóstico de câncer sanguíneo são significativamente entristecedoras, as inferências de uma neoplasia maligna hematológica perduram durante todo o tratamento até os desfechos finais. Ademais, a leucemia linfóide aguda caracteriza-se como um câncer sanguíneo agressivo e letal que compreende um acúmulo e proliferação exacerbada de células aberrantes que outrora eram células de defesa do organismo humano. A leucemia linfóide aguda identifica-se por células imaturas mutadas B e/ou T de acordo com as avaliações dos exames clínicos e laboratoriais. Outrora, muitos pacientes terão de enfrentar um curso clínico potencialmente doloroso e provavelmente uma jornada árdua durante o tratamento, também devido aos efeitos adversos da terapia aplicada. Desse modo, presente estudo preconiza analisar o potencial inovador da imunoterapia com células CAR T na leucemia linfóide aguda, como metodologia de pesquisa o estudo utiliza uma revisão bibliográfica e envolve coleta de artigos científicos de bases de dados como “Pubmed”, “SciELO”, “Periódicos” “ScienceDirect” “Nature” e Cell Press” a partir do ano 2000, tendo como foco os que se correlacionam com objetivo do estudo de destacar e avaliar as implicações clínicas da imunoterapia com células CAR T em pacientes com leucemia linfóide aguda. Portanto, evidenciou-se em pesquisas e ensaios clínicos de inúmeros autores que apesar dos obstáculos de efeitos adversos e mecanismos de resistência do tumor o uso de células CAR T ainda é uma alternativa promissora no combate a leucemia linfóide aguda, Entretanto é imprescindível novas pesquisas para aprimorar a construção CAR T.

1. INTRODUÇÃO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia de células hematológicas, que afetam o organismo de modo severo, sendo frequentemente letal. A LLA é uma doença que possui inúmeras dificuldades de tratamento e pode acometer pacientes de todas as idades, com um número maior de casos na faixa etária infantil. Desse modo, a LLA configura-se como um câncer hematológico de caráter agressivo, que afeta o tecido hematopoiético e a corrente sanguínea levando a danos frequentemente letais ao organismo do indivíduo (SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA, 2022; TERWILLIGER; ABDUL-HAY, 2017).

A patogênese da LLA preconiza a proliferação exacerbada de células imaturas devido a um desvio na síntese hematopoiética e levando a um descontrole na diferenciação e multiplicação de progenitores linfóides de células B e/ou T, sendo a maioria das incidências de casos de LLA de precursores de células B (AURELI et al., 2023; HUANG et al., 2020). A origem desse distúrbio hiperproliferativo de células malignas pode ser explicado por vários motivos, porém, compreende-se como um fator primordial para o desenvolvimento da LLA as mutações genéticas, que podem surgir espontaneamente ou por exposição a produtos mutagênicos, como substâncias praguicidas, produtos radioativos e/ou outros agentes químicos e físicos que venham a danificar a maquinaria genética reverberando em alterações no processo normal de ciclo celular linfóide (AURELI et al., 2023; TERWILLIGER; ABDUL-HAY., 2017). Sendo assim, evidencia-se que a LLA confere a principal causa de leucemia aguda em pacientes pediátricos, tornando-se prevalente em mais de 50% dos casos a leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) que acomete mais indivíduos de faixa etária infantil, porém sua ocorrência em adultos também possui um número expressivo (COCCARO et al., 2019; ZUCKERMAN; ROWE, 2014). Posto isso, o precursor dos linfócitos T que possui seu processo de maturação mutado levando a uma desordem proliferativa de predecessores imaturos linfóides de linha de células T é mais comum em indivíduos adultos e sua ocorrência é significativamente preocupante devido às características fisiopatológicas agressivas e comumente letais dessa doença (TAN et al., 2023; SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA., 2022).

Portanto, recentemente houve avanços consideráveis na terapia de neoplasias hematológicas. O uso da imunoterapia que utiliza componentes do sistema imunológico para fins terapêuticos conferiu uma marca importante no combate ao câncer, como sua capacidade de atingir especificamente o tumor de células malignas leucêmicas, e reduzir danos por toxicidade, que são causados muitas vezes por efeitos colaterais de terapias utilizadas (ALNEFAIE et al., 2022; (SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA, 2022).

O uso de células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) autólogas consistem em um método de tratamento com base em imunoterapia, no qual se utiliza de engenharia genética para modificar a célula T do próprio paciente para expressar um receptor que pode reconhecer especificamente os blastos leucêmicos. Versões recentes de células CAR-T elucidaram a capacidade de atuação fenomenal dessas células modificadas, levando a mecanismos de atuação que geram mais segurança e eficácia de tratamento (SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA, 2022; MOHANTY et al., 2019). Todavia, ainda existem barreiras que impedem o avanço dessa terapia em muitos pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA), como os mecanismos de imunossupressão e escape tumoral, além da perda do antígeno-alvo in vivo e reações adversas inoportunas (SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA, 2022; TOMASIK; JASIŃSKI; BASAK, 2022; PARK, 2021). Desse modo, a imunoterapia com células CAR T apresenta-se como uma notável oportunidade para desenvolver tão sonhada cura ou favorecer uma remissão tumoral em LLA parcialmente grande a pacientes que infelizmente acabam sendo acometidos por essa neoplasia maligna. Logo, o objetivo primordial do trabalho foi destacar e avaliar as implicações clínicas da imunoterapia das células CAR T, abordando a eficácia, efeitos colaterais e seu potencial para tratar inúmeros pacientes com LLA. Para que se possa inferir uma análise acerca disso a metodologia de pesquisa desse trabalho ocorre por revisão bibliográfica e envolve a coleta de artigos científicos relacionados ao objetivo principal exposto e com os objetivos específicos de apontar as principais características que tornam a terapia com células CAR T efetiva no tratamento de leucemia linfóide aguda, compreender através de estudos realizados como as características do tumor de leucemia linfóide aguda impactam no seu tratamento com células CAR T e compreender perspectivas futuras para melhoria da terapêutica de células CAR T.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 FISIOPATOLOGIA DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA LLA

A leucemia linfóide aguda (LLA) compreende a participação fundamental das células precursoras da linhagem linfóide, onde ocorre uma desordem na síntese de células de defesa (glóbulos brancos) em especial os linfócitos, o desarranjo em uma das etapas de produção dessas células levam a danos frequentemente letais a saúde de indivíduos, onde ocorre, principalmente uma expansão de células imaturas e disfuncionais, causando inviabilidade do processo de homeostase sérica e outrora originando uma neoplasia maligna de caráter hematológico (HUANG et al., 2020; ZUCKERMAN; ROWE., 2014).

A malignidade LLA possui sua leucemogênese na medula óssea de indivíduos jovens e adultos, porém, há distinções no local onde ocorre a hematopoiese entre as várias fases da vida do indivíduo. Portanto, na fase intrauterina a síntese células sanguíneas possuem etapas ordenadas que garantem a progressão da vida, a hematopoiese na fase fetal são alicerçadas por processos e locais específicos de síntese, configurando a participação do saco vitelino, aorta-gônada-mesonefro, fígado fetal e por conseguinte a medula óssea, que após o parto e posteriormente na vida jovem e adulta se torna o local primordial para a hematopoiese (JACKSON; LING; ROY., 2021; HUANG et al., 2020).

A problematização em uma das rotas de síntese de células maduras e funcionais reverbera-se em células imaturas (Blastos) que não correspondem ao padrão fisiológico normal e ao não serem contidas pelos mecanismos de reparo e imunovigilância do organismo acabam por ocupar o tecido hematopoiético e progressivamente outras regiões além do local de origem (TANG et al., 2023; TERWILLIGER; ABDUL-HAY., 2017). Desse modo, a LLA configura-se como uma neoplasia hematológica maligna e agressiva, no qual é caracterizada e identificada a partir da análise do precursor de origem que advém da medula óssea, e, dessa maneira, é determinado 2 principais tipos de LLA conforme seu predecessor imaturo sendo eles os linfoblastos B (células B imaturas) e linfoblasto T (células T imaturas), no qual, é evidenciado uma acentuada predominância de casos em pacientes pediátricos, jovens e adultos

pela linha precursora de células B, sendo a LLA-B responsável por aproximadamente mais da metade de ocorrências de leucemias. Contudo, leucemias agudas derivadas da linhagem T possuem uma incidência menor de casos no geral, tendo ocorrência mais frequentes em adultos do que em pacientes pediátricos, e possuem um espectro de tratamento de difícil controle devido a sua fisiopatologia severa ao organismo do paciente (AURELI et al., 2023; SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA., 2022).

Ademais, a LLA é uma doença de caráter heterogêneo, possuindo ramificações e classificação específica para cada subgrupo, a depender de suas características fenotípicas e genotípicas específicas. Além disso, essa neoplasia maligna apresenta curso clínico progressivo, possuindo vários empecilhos que dificultam uma remissão e até uma possibilidade de cura, como a resistência à terapia e taxas consideráveis de recidivas. A heterogeneidade da LLA abrange um conjunto de características específicas para cada incidência, distinguindo-se também o seu padrão de expressão com base nas características fisiológicas próprias de cada indivíduo (SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA., 2022; ZUCKERMAN; ROWE., 2014; SÁNCHEZ et al., 2011)

A heterogeneidade leva a necessidades terapêuticas especiais em cada paciente, que por sua vez podem possuir patogênese tumoral distintas. Portanto, é preciso ter uma compreensão holística da fisiopatologia da LLA para que haja uma análise precisa na escolha de uma terapêutica eficaz, visando principalmente um planejamento com avaliação clínica crítica e prognóstico conciso (SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA., 2022; SÁNCHEZ et al., 2011).

A classificação do grupo heterogêneo de doenças que compreende a LLA foi proposta em diferentes sistemas a fim de estabelecer uma avaliação precisa e um diagnóstico eficaz. A partir disso, foi proposto por especialistas em neoplasias hematológicas do grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) em meados da década 1970 uma subdivisão em três categorias de linfoblastos: L1, L2 e L3, visando as características morfológicas observadas ao microscópio após o procedimento citoquímico de rotina. Entretanto, devido aos avanços nas áreas da tecnologia e compreensão da importância do comportamento genético em patologias, fez com que se reverberasse novos métodos de diagnósticos

mais específicos e concisos que o descrito pela FAB (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018). As análises sintomatológicas da LLA também se mostram fundamentais para discussões de possíveis prognósticos devido ao caráter crítico de sintomas que derivam da proliferação e acúmulo de células imaturas e disfuncionais (Blastos) na medula e na corrente sanguínea, além da capacidade de alcançar locais dos organismos ainda mais críticos como o sistema nervoso central (SNC) (AURELI et al., 2023; Comeaux; MULLIGHAN., 2017).

Os sintomas típicos da LLA derivam da presença anormal de linfoblastos em múltiplos locais do organismo, desde a medula óssea até locais extramedulares, no qual, o acúmulo de linfoblastos prejudica a circulação e leva ao desequilíbrio da homeostase com processos inflamatórios críticos ao organismo. Nesse contexto, são comuns dessa doença sintomas inflamatórios como febre recorrentes, fadiga, dificuldades de respiração, anemia e leucopenia tendo como consequência maior susceptibilidade a agentes patogênicos. Contudo, é de suma importância a associação entre exames clínicos e exames laboratoriais que confirmem a presença de pelo menos 20% ou mais de linfoblastos no organismo do paciente (TERWILLIGER; ABDUL-HAY., 2017).

Nessa perspectiva, evidencia-se que a ocorrência que levou à proliferação exacerbada de precursores linfóides B e T na LLA possuem a tumorigênese a partir das consequências de danificações genéticas ou modificações em cromossomos que alteram o processo normal da hematopoiese e ciclo celular, o que enfaticamente pode levar a uma doença patogênica sistêmica, ou, embora menos comum nesse tipo de câncer mas ainda presentes, a perda da atividade de genes supressores de tumor, como mutações no gene TP53 (COMEAXE; MULLIGHAN., 2017; ZUCKERMAN; ROWE., 2014). Desse modo, a LLA ocorre quando há alguma desordem na maquinaria genética que participa da regulação hematopoiética de precursores linfóides, impedindo a progressão da maturação dos linfócitos e reverberando em expansões clonais de linfoblastos (ROBERTS., 2018).

A LLA-B possui características específicas que a correlacionam com sua alta prevalência em pacientes pediátricos, estudos sugerem que alguns dos processos de patogênese tumoral da LLA-B que acometem principalmente pacientes infantis tenham origem intrauterina, com mutações em determinados

pontos específicos da formação de pré-natal, como em casos de leucemia linfoblástica aguda precursora de células B da infância (BCP-ALL). Desse modo, compreende-se que alterações genéticas antes mesmo do nascimento podem contribuir para a leucemogênese da LLA, sendo que, algumas dessas alterações podem ser influenciadas por fatores exógenos (RÜCHEL et al., 2022; JACKSON; LING; ROY., 2021).

A análise com base em características genóticas contribui para compreender o comportamento dessa neoplasia entre as diferentes faixas etárias dos pacientes (ROBERTS., 2018). Sendo assim, as leucemias de linhagens B e T possuem suas respectivas subdivisões com base em características genéticas específicas, como mutações que favorecem a patogênese da LLA e/ou cooperam com sua progressão (IACOBUCCI; MULLIGHAN., 2017).

A partir disso, os denominados "Blue Books" (Livros azuis) para a "Classificação de tumores hematolinfóides" da Organização Mundial da Saúde (OMS) são referência para diagnósticos fisiopatológicos dessas neoplasias, sendo continuamente atualizados, aprimorando a forma de compreender o conjunto desse ramo de patologias hematológicas e estabelecendo critérios para diagnósticos (WHO). Nesse contexto, a classificação da OMS torna-se mais específica e mais recente que os critérios anteriormente descritos pela FAB, onde a OMS estabeleceu para a LLA uma classificação baseada no perfil genético e nas características biológicas e moleculares da doença (ALAGGIO et al., 2022; TERWILLIGER; ABDUL HAY., 2017). A partir das análises de diversos especialistas nos campos genética, hematopatologias, oncologia e biologia molecular e celular, a OMS estabeleceu em sua última revisão de 2022 uma classificação para neoplasias hematolinfóides levando em consideração as principais subdivisões da LLA; B-ALL/LBL sem outra especificação (NOS), B-ALL/LBL com anormalidades genéticas recorrentes, T- ALL/LBL e NK-ALL/LBL (AURELI et al 2023; ALAGGIO et al., 2022).

2.2 IMUNOTERAPIAS E SEUS CONCEITOS

Acompanhando a constante evolução científica e tecnológica, novos estudos nos campos da oncologia e imunologia proporcionaram o desenvolvimento da imunoterapia que surgiu como uma esperança para pacientes acometidos por diversos tipos de cânceres (ZHANG; ZHANG, 2020). Desse modo, a imunoterapia tem revolucionado a terapêutica do câncer

configurando-se como a 4ª opção de tratamento devido a características excepcionais de imunoterápicos específicos que compreendem desde seletividade tumoral, baixas taxas de reações adversas a terapia, atenuando os danos críticos emocionais e fisiológicos produzidos por efeitos colaterais contribuindo para adesão do paciente a terapêutica, além da capacidade de combate a metástases e poder de remissão por um período de tempo maior, tendo em vista as três primeiras: Cirurgia, radiação e quimioterapia (PAN *et al.*, 2022; REDDY *et al.*, 2021).

Além disso, enfatizando a vasta gama de benefícios proporcionados pela imunoterapia, essa terapia foi contemplada como “inovação do ano” pela Scienceem 2013, devido a sua eficácia clínica (COUZIN-FRANKEL, 2013). A essência da imunoterapia é o fortalecimento do sistema imunológico humano, para que esse possa atuar de forma eficiente na destruição de células tumorais, que, por sua vez, possuem capacidade de surpreender com estratégias imunossupressoras (JÚNIOR *et al.*, 2020).

O conceito de imunidade é utilizado para explicar o combate de determinado organismo contra agentes patogênicos, que comumente provocam doenças (SILVA *et al.*, 2021). Nesse sentido, a imunoterapia consiste na utilização de múltiplos componentes do sistema imunológico para fins terapêuticos, com o objetivo de fortalecer a imunidade do paciente para que este reconheça o tumor e o elimine (ALNEFAIE *et al.*, 2022).

A premissa da utilização de células de defesa no combate às células malignas tem como base a imunovigilância, que é realizada por células pertencentes ao sistema imunológico com capacidade de monitorar, eliminar e memorizar antígenos que venham a comprometer a homeostase do organismo humano. Desse modo, as células efetoras constituídas pelos linfócitos T, macrófagos e **células natural killers** deveriam reconhecer as células tumorais e impedir que a mutação que levou à proliferação disfuncional provoque a formação do tumor (JÚNIOR *et al.*, 2020). Nesse contexto, as principais células responsáveis pela ação de memorizar antígenos que provocam a desregulação do organismo humano são aquelas que fazem parte da imunidade adaptativa, como Linfócitos T e B que possuem mecanismos que são capazes de identificar especificamente cada antígeno apresentado ao organismo (SCHIRRMACHER., 2019).

Em síntese, o sistema imune tem um papel crucial no combate a neoplasias, estudos têm constatado que além do processo de defesa contra a ação tumoral o sistema imune está presente na tumorigênese participando da imunovigilância que compreende um processo complexo que conta com a participação de muitos componentes heterogêneos do sistema imune para evitar que a patogênese ocorra ou ainda atenuar posteriores consequências de processos inflamatórios já estabelecidos, mediando a ação contra agentes danosos ao organismo. (ZHANG et al., 2021; ZITVOGEL; TESNIERE; KROEMER, 2006).

Cada categoria de base imunoterápica tem suas especificidades, a priori, no método que consiste na utilização das ACTs tem como premissa a contenção do tumor ao longo do tempo por diferentes mecanismos de ação. Em primeira análise, o exemplo que pertence à categoria de ACTs utiliza métodos que buscam obter linfócitos T infiltrantes (TILs), que podem ser retirados de tecidos danificados pelo tumor. Após a obtenção, as células são expostas a métodos **in vitro** para que sejam amplificadas, logo após re-infundidas no paciente para combater a atividade tumoral (ALNEFAIE *et al.*, 2022). Em outra análise, uma segunda proposta é a modulação de receptores de células T (TCR) obtidos dos TILs, e, desse modo, a partir de técnicas de engenharia molecular transformar em células de defesa do sangue periférico do paciente, de modo que após a re-infusão tais células consigam reconhecer e progredir na remissão do tumor. Entretanto, esse método apresentou limitações, como a necessidade de o TCR reconhecer moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) presentes em células malignas (ALNEFAIE *et al.*, 2022).

O MHC é um complexo que compreende uma determinada região do genoma humano (locus gênico), frequentemente denominado antígeno leucocitário humano (HLA) e está presente em uma determinada região do cromossomo 6, sendo responsável pela codificação de peptídeos presentes nas regiões da superfície de determinadas células para que haja reconhecimento e eliminação pelos Linfócitos T.

Logo, a avaliação dessa região é fundamental para o desenvolvimento e uso de determinadas imunoterapias, tanto quanto para a estratificação de risco de desenvolvimento de certas doenças por possuir

características altamente polimórficas, no qual determinados polimorfismos estão associados ao desenvolvimento de enfermidades crônicas como neoplasias malignas (SABBATINO et al., 2020; Alvaro-ALVARO-BENITO et al., 2016; KEDZIERSKA; KOUTSAKOS,2020).

A terceira proposta em imunoterapias apresenta-se como uma via fundamental no combate ao câncer, onde consiste na utilização de células T modificadas por receptores de antígeno quimérico (CAR) sintetizados por engenharia biomolecular. Essa nova proposta transformou a terapêutica do câncer, visando melhorias e modificações celulares inéditas que seriam capazes de combater de forma eficiente o câncer, promovendo enfim sua remissão (ALNEFAIE *et al.*, 2022; MAROFI *et al.*, 2021).

A base da terapia com células T modificadas com receptores de antígeno quimérico (CAR), tem como proposta uma célula especializada em reconhecer especificamente antígenos expressos por células tumorais por meio de seu receptor reformulado. Dessa maneira, as células T especializadas com CAR são utilizadas no combate ao câncer e são denominadas CAR-T. Além disso, apresentam uma vasta lista de vantagens que as tornam consideravelmente importantes no tratamento do câncer, como por exemplo sua citotoxicidade seletiva, para que não ocorra danos a células normais (MAROFI *et al.*, 2021).

2.3 CÉLULAS CAR T

A imunoterapia com células CART tornou-se fundamental no combate a células malignas, sendo surpreendentemente eficaz contra neoplasias hematológicas, como exemplo a leucemia linfoblástica aguda (LLA). Desse modo, devido aos inúmeros benefícios apresentados pelas células CAR T em testes clínicos a agência regulatória federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos denominada Food and Drug Administration (FDA) aprova em 2017 a imunoterapia com células CAR T para a terapêutica de LLA e linfoma de grandes células B, e, dessa maneira, ampliando o espectro de escolha terapêutica e favorecendo ainda mais eficiência na terapia de pacientes acometidos por uma doença inoportuna (CHEN; ABILA; KAMEL, 2023; BOYIADZIS et al., 2018; FDA, 2017).

Logo, compreende-se que a construção de um linfócito T CAR eficiente

passa pela elaboração de 4 domínios de suma importância que posteriormente farão parte da cascata de ação imunológica antitumoral. Dessa maneira, para a construção do linfócito T CAR é necessário um planejamento conciso dos componentes que compreendem o receptor de antígeno quimérico CAR (MAZINANI; RAHBARIZADEH, 2022; STERNER; STERNER, 2021).

Em síntese, os principais domínios que correspondem ao linfócito T CAR são: O domínio de interação com o antígeno tumoral específico na porção extracelular, sendo composto principalmente pelo scFv frequentemente derivado de um anticorpo monoclonal, em que junto com a região dobradiça compõe a região extracelular também denominada ectodomínio, além disso, a construção biomolecular dessa célula possui outros 2 domínios, o de membrana e uma região intracelular ou endodomínio, que configura-se como responsável pela via de sinalização celular intrínseca. Logo, as células CAR T a partir de suas características específicas previamente selecionadas e/ou modificadas orquestram a resposta de combate ao tumor (MAZINANI; RAHBARIZADEH, 2022; STERNER; STERNER, 2021).

Portanto, as células CAR T distinguem-se entre gerações, no qual são acrescentados novos componentes moleculares a cada nova pesquisa, visando o aperfeiçoamento biomolecular e celular da estrutura e características que compõem as células CAR T, com enfoque na produção de uma terapêutica mediada por células CAR T eficaz na remissão tumoral (TOMASIK; JASIŃSKI; BASAK, 2022; PARK, 2021). Onde, as características essenciais das células CAR T permitem que essa reconheça o tumor de forma eficiente e adaptada, exercendo o reconhecimento de forma ampla, além dos mecanismos de apresentação de antígenos expressos pelo MHC, e, dessa forma, fornecendo a identificação tumoral até mesmo de proteínas mutadas, moléculas glicoconjugadas e lipídios (ALNEFAIE et al., 2022; CHANDRAN; KLEBANOFF, 2019).

A produção de células CAR T advém de uma ordem de planejamento e pesquisas que permitem elaborar estratégias de incremento de componentes específicos, com linhas de produção de células CAR T que distinguem-se desde a primeira até a quarta geração (ANDREA et al., 2022; ZHANG et al., 2017).

Entretanto, as CAR T de primeira geração apresentaram empecilhos em modelos de testes clínicos (MAZINANI; RAHBARIZADEH, 2022; ZHANG et al.,

2017). Logo, evidenciou-se que a ausência de componentes específicos como interleucinas (IL) mediadoras de ações imunológicas e uma molécula sinalizadora co-estimulatória reverbera em resultados clínicos ineficientes, e, desse modo, seria de suma importância a inclusão de outros domínios de sinalização cooperativos que auxiliassem a ativação de células T em modelos *in vivo*, transpondo durabilidade da ação antitumoral e eficácia terapêutica (Subklewe; Bergwelt-Baildon; Humpe, 2019; TOKAREW et al., 2018).

A partir da compreensão dos resultados experimentais com as CAR T de primeira geração elaborou-se uma segunda proposta que fortificou o mecanismo de ação antitumoral, sendo o incremento de domínios co-estimulatórios que são capazes de exercer uma segunda sinalização, no qual, junto com o domínio sinalizador inicial CD3, levou a aumento da capacidade de expansão *in vivo*, resistência antitumoral ao longo prazo e ainda melhora da concisão e eficácia de eliminação de células aberrantes.

Portanto, houve adaptação de moléculas como CD28 ou 4-1BB, que, outrora, compõe as células CAR T aprovadas pela FDA (Mavi et al., 2023; KONG et al., 2023; PARK et al., 2021). Em vista disso, a terceira geração celular CAR T abordou uma via múltipla de domínio co-estimulatório, a fim de exercer uma cascata de sinalização amplificada. Entretanto, não foi totalmente esclarecido se esta nova abordagem confere uma eficiência terapêutica superior em comparação às células CAR T de segunda geração, sendo necessários mais testes comprobatórios (KONG et al., 2023; PARK et al., 2021; MOHANTY et al., 2019).

Logo, o desenvolvimento celular CAR T de quarta geração é baseado em células de segunda geração, porém com a inserção de citocinas específicas potentes capazes de exercer uma ação antitumoral consideravelmente efetiva (KONG et al., 2023; TOKAREW et al., 2018). Nessa perspectiva, células CAR T de quarta geração também denominadas células T redirecionadas para morte mediada por citocinas universais (TRUCK) abordam principalmente a indução de citocinas como a interleucina 12 (IL-12) e interleucina 18 (IL-18) que favorecem a remissão tumoral mesmo em microambientes tumorais imunossupressores, cooperam com uma responsividade maior de ativação de células T e aumento da expansão e persistência *in vivo* (KONG et al., 2023; ALNEFAIE et al., 2022; TOKAREW et al., 2018). Posto isso, avaliações

periódicas que conferem a verificação da resposta clínica de células CAR T são essenciais para elaborar a terapêutica ideal, implementando possíveis estratégias de construção e/ou aprimoramento de células CAR-T eficientes para quaisquer tipos de tumores, superando as dificuldades terapêuticas (Andrea et al., 2022; PARK et al., 2021).

Atualmente a FDA dispõe de seis imunoterapias a base de células CAR T aprovadas, no qual possuem como fundamentação a construção de células CART de segunda geração, que evidenciaram a capacidade extraordinária de exercer a remissão tumoral de modo específico e eficiente esperada em determinadas neoplasias hematológicas (CHEN; ABILA; KAMEL, 2023; TOMASIK; JASIŃSKI; BASAK, 2022).

Logo, a agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA), em vista de pesquisas que apontaram a eficácia clínica e a suma importância da imunoterapia de células CAR T aprova três terapias para o uso no Brasil, sendo o KYMRIAH (tisagenlecleucel) para o tratamento de pacientes pediátricos e adultos jovens com até 25 anos de idade acometidos por LLA de células B, refratária ou com segunda recidiva ou para pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário, além do CARVYKTI (Ciltacabtageno autoleucel) para tratamento de mieloma múltiplo e YESCARTA (Axicabtagene ciloleucel) para pacientes adultos com LDGCB recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de terapia sistêmica (Weber et al., 2023; ANVISA, 2022).

Os obstáculos de uma terapia eficiente de células CAR-T em pacientes com LLA estão concentrados no escape de antígenos-alvo específicos levando a possíveis recidivas, imunoeições tumorais que levam alterações genéticas que alteram o reconhecimento tumoral pelas células CAR T, toxicidades inadequadas ao organismo do paciente que comumente provocam SRC em ambientes críticos (ALMAEEN; ABOUELKHEIR, 2023; SHEYKHHASAN; MANOOCHEHRI; DAMA, 2022; Xu et al., 2021).

3. METODOLOGIA E MÉTODO DA PESQUISA

A proposta dessa pesquisa, feita para destacar e avaliar as implicações clínicas da imunoterapia de células CAR T em pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA), abordando a eficácia, efeitos colaterais e seu potencial inovador de especificidade

para perspectivas de avanços na terapêutica, foi elaborada por revisão bibliográfica. Desse modo, foi desenvolvido uma pesquisa básica de caráter qualitativo para o aprofundamento científico dos processos terapêuticos de imunoterapias com células CAR-T em pacientes acometidos por LLA. Além disso, a proposta dessa pesquisa será elaborada de modo descritivo.

Os critérios de inclusão de artigos foram aqueles relacionados primordialmente a ensaios clínicos, dando prioridade a esse método de estudo para avaliar a eficiência terapêutica e efeitos colaterais a partir dos índices de remissão completa (RC), dados de incidência dos efeitos adversos, taxas de sobrevida global e tempo livre de novas reações em pacientes com LLA que utilizaram a Imunoterapia células CAR-T, o enfoque da escolha de estudos clínicos foram aqueles que apontavam detalhadamente as taxas de RC de tempo livre de recidivas, além disso, foi selecionado pesquisas de revisão de literatura sobre a fisiopatologia da LLA quanto suas características genotípicas e fenotípicas e avanços de pesquisas com células CAR-T, o estudo ainda selecionou artigos entre um intervalo de tempo dos anos 2000 e 2023. Os critérios de exclusão foram ensaios clínicos privados para assinantes das revistas e ensaios clínicos incompletos por motivos adversos e/ou aqueles que não detalham o RC e/ou os efeitos adversos e tempo livre livre de recidivas.

Para que se possa confirmar a hipótese de que a terapia com células Car-T é uma exímia escolha terapêutica em pacientes acometidos por LLA por serem eficazes na eliminação de células imaturas, atuando de forma específica ao tumor e sem apresentar efeitos colaterais agressivos, a metodologia envolve coleta de artigos científicos de bases de dados como “Pubmed”, “SciELO”, “Periódicos” “ScienceDirect”, “Nature” e “Cell Press” além de dados obtidos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e da agência regulatória dos Estados Unidos Food Drug and Administration (FDA), com uso de descritores como “Imunoterapias em leucemia linfóide aguda”, “Benefícios da terapia CAR-T em leucemia linfóide”, “Terapia com células CAR-T”, “Células CAR-T em neoplasias hematológicas” e “Os riscos do uso de células CAR-T em leucemia linfóide aguda” “Avanços na construção e terapêutica de células CAR T”. Ademais, foi utilizado termos em inglês para base de dados internacionais como: “The risks of using CAR-T cells in acute lymphoid leukemia”, “CAR-T cell therapy in leukemia”, “Benefits of CAR-T therapy in acute lymphoid leukemia” “Advances in CAR T-cell therapy in acute lymphoid leukemia” “the use of

CAR-T cell immunotherapy in acute lymphoid leukemia” e “current and future perspectives of CAR-T cell therapy”.

Portanto, a pesquisa tem a terapia com células CAR T e suas implicações na terapêutica de pacientes com LLA como foco principal do estudo de revisão. Contudo, os conhecimentos adquiridos pelos artigos escolhidos serão analisados e organizados para que haja uma elucidação concisa do projeto, seguindo as estratégias estabelecidas nos objetivos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para dar enfoque nos resultados quanto a utilização da imunoterapia de células CAR T em pacientes acometidos por leucemia linfóide aguda (LLA) considera-se as avaliações prodecessoras dos estudos realizados perante o caso. Logo, nota-se que a LLA configura-se como uma neoplasia maligna hematológica de precursores da linhagem diferenciativa linfóide. Desse modo, de acordo com estudos avaliativos sobre os mecanismos de ação tumoral da LLA, compreende-se que o comportamento fisiopatológico dessa doença é de caráter amplamente agressivo, possuindo inúmeros meios de suprimir o organismo do paciente e tendo como principal mecanismo de resistência terapêutica às alterações genéticas e epigenéticas que inviabilizam a resposta antitumoral exercida pelo Tanto pelo método de terapia aplicado quanto pelo próprio sistema imunológico do indivíduo (Talleur et al., 2022; Moorman et al., 2021; Vlierberghe et al., 2013).

selecionados XX artigos dos últimos XX anos, onde buscou-se analisar os principais estudos sobre as implicações do uso da imunoterapia com células CART em pacientes com LLA, tendo em vista seus objetivos.

No quadro 1 a seguir, apresenta-se a síntese dos artigos incluídos na presente revisão para a avaliação de ensaios clínicos que utilizaram como base a imunoterapia de células CAR T em pacientes com LLA.

AUTORES/ANO	TÍTULO	PROPOSTA DO ESTUDO
LIU et al., 2021.	Combinação de terapia com células CAR-T CD19 e CD22 na leucemia linfoblástica aguda recidivante de células B após transplante alogênico.	<p>Foi elaborado uma construção CAR T que configura-se na combinação dupla de antígeno-alvo visando CD19 e CD22 CAR-T na terapêutica de pacientes B-ALL recidivantes pós-transplante com expressão de antígeno CD19 / CD22 em blastos anormais presentes na LLA.</p> <p>Foram aplicadas 2 RODADAS de administração de CÉLULAS CAR T. Número total de pacientes inicialmente testados (N=27).</p> <p>1-RODADA. Aplicação CAR T CD19.</p> <p>De N=27: Aproximadamente um mês após a infusão, 23 de 27 pacientes testados alcançaram RC com cerca de 85%. Entretanto, infelizmente 1 Morte ocorreu na primeira rodada.</p> <p>2 RODADA: Aplicação CAR T CD22.</p> <p>N=21. Na segunda rodada 21 pacientes participaram e 20 (95%) tiveram RC.</p> <p>Ao final das duas rodadas: Com um período médio de monitoramento de 19,7 meses, constatou-se que em 14 pacientes a RC foi contínua. Outrora, infelizmente 7 recidivaram e 2 foram a óbito.</p>
SAH et al., 2021.	Acompanhamento de longo prazo da terapia com células T CD19-CAR em crianças e adultos jovens com LLA-B.	<p>Ensaio de fase I de células T CD19.28-CAR autólogas em crianças e adultos jovens (CAYAs) com B-ALL recidivante ou refratária, para posterior análise de longo prazo. O estudo conduziu o uso da imunoterapia CAR T em 50 pacientes com B-ALL (idade mediana, 13,5 anos; variação, 4,3-30,4).</p> <p>Evidenciou-se que Trinta e um (31) (62,0%) dos pacientes postulados no estudo tiveram remissão completa (RC), 28 (90,3%) dos quais ainda tinham doença residual mínima negativa detectada em citometria de fluxo.</p>
ZHANG et al., 2019.	Terapia com células T receptoras de antígenos quiméricos como ponte para o transplante de células-tronco hematopoiéticas para leucemia linfoblástica aguda de células B refratária/recidivante.	<p>O estudo utilizou 52 casos de pacientes previamente selecionados com LLA-B refratária/recidivante antes que foram submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (alo-TCTH) após alcançar RC ou RC com recuperação de contagem incompleta (CRi) com utilização da imunoterapia com células CAR-T para fomentar uma observação com sucessiva análise de resultados. Foi constatado que entre os 52 casos, 48 (92,3%) pacientes apresentavam RC de alta qualidade antes do transplante.</p> <p>Logo, em seguida foi relatado que 93,3% de pacientes com células CAR-T19 não tinham mais a presença dessas células no sangue periférico após 30 dias e uma taxa de aproximadamente 64 dias para recidivar após CAR-T19 sem o transplante. Portanto, é instruído a revisão terapêutica para a inclusão do alo-TCTH após RC com CAR-T para beneficiar mais pacientes e fortalecer uma remissão contínua e livre de recidivas.</p>

<p>MAUDE et al., 2014.</p>	<p>Células T receptoras de antígeno quimérico para remissões sustentadas na leucemia.</p>	<p>Foi realizado ensaios clínicos piloto, com fins de averiguar a tolerabilidade, níveis de toxicidade, segurança, e a efetividade terapêutica de células T CTL019 em pacientes diagnosticados com neoplasia maligna que apresentam o antígeno-alvo CD19+ sendo por recidivas e refratáriedade.</p> <p>A realização do estudo foi composta por 30 pacientes adultos e pediátricos, sendo que o estudo diferiu quanto ao local e idade para a realização do teste. Diante do exposto, se teve 26 com LLA de células B recidiva/refratária, sendo 3 pacientes com LLA de células B refratária primária e 1 com diagnóstico de LLA de células T recidivante que expressava o alvo CD19. Em perspectiva, vinte e sete dos 30 pacientes (90%) obteve RC na primeira avaliação, analisado 1 mês após a administração de CTL019. Entre os 27 pacientes que tiveram RC, 19 tiveram RC sustentada: 15 pacientes não continuaram com a terapia e 4 pacientes saíram da terapêutica proposta no estudo para tratar com outra terapia. O estudo apresentou uma taxa de 90% de RC entre 30 crianças e adultos que receberam CTL019 para LLA recidivante ou refratária. Ao realizar o acompanhamento terapêutico em um tempo de 2 a 24 meses, evidenciou-se remissões duradouras em 19 pacientes (No qual 15 não utilizaram outra terapia). Desse modo, foi proposto uma correlação da sustentação de RC com a persistência de CTL019 e aplasia de células B que durou além de 2 a 3 meses, constatando-se que as funções da CAR T CTL019 após a administração foi contínua.</p>
<p>CHIESE et al., 2023.</p>	<p>Células T CAR7 editadas com base para leucemia linfoblástica aguda de células T recidivantes.</p>	<p>Foi desenvolvido células CAR T engenheiradas para expressar a capacidade de reconhecimento do antígeno-alvo CD7 de pacientes com leucemia linfóide aguda de células T (LLA-T) a partir de amostras de células T de indivíduos saudáveis previamente selecionados. Em seguida, realizou-se um estudo clínico em 3 pacientes pediátricos com LLA de células T r/r. A primeira paciente possuía 13 anos ao participar do ensaio clínico, foram detectadas reações adversas a terapia como febre e queda de pressão arterial. Logo no vigésimo sétimo dia (27), observou-se que a medula óssea da paciente apresentava-se com um número pouco expressivo de células e com RC sem a presença de doença residual mínima.</p> <p>Uma posterior análise da medula óssea após 9 meses do transplante de células-tronco evidenciou morfologia celular normal e confirmou a remissão duradoura. Contudo os índices parâmetros de linfócitos e imunoglobulina G (IgG) apresentavam-se estáveis. O paciente 2 era um menino de 13 anos com LLA de células T. O paciente desenvolveu reações adversas consideráveis, além de infecção por fungo. Outrora, uma análise da medula óssea no dia 19 e no dia 25 evidenciaram medula hipocelular em remissão, mas com provável presença de doença residual mínima. Mas Infelizmente devido a complicações pulmonares progressivas decorrentes da infecção fúngica levaram ele à morte no dia 33. O paciente 3 era outro menino porém com idade de 15 anos, nesse caso também houve reações adversas consideráveis. A realização de exames para averiguar a medula óssea do paciente revalaram RC, sendo assim pode-se prosseguir com a terapia de transplante de células tronco com doador elegível.</p>

Fonte: Elaboração Autor (2023)

Todavia, a pesquisa proposta por CHIESE et al (2023) expuseram a capacidade agressiva e letal da leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) diante de um tratamento inovador e potente como a imunoterapia de células CAR T. Por sua vez, os resultados dos ensaios clínicos de TAN et al (2023), onde foi elaborado um estudo clínico de fase 1 para avaliar tolerabilidade e eficiência da imunoterapia com células CAR T em pacientes com LLA- T recidivante e/ou refratária (R/R) e averiguar a resposta da terapêutica ao longo prazo. No qual, foram avaliados vinte pacientes administrados com células T CD7 CAR.

A avaliação da terapêutica aplicada teve um período médio de acompanhamento de 27,0 (variação de 24,0 a 29,3) meses. Logo, constatou-se que seis pacientes tiveram recaída da doença em um período médio de recidiva de 6 meses, e 4 desses 6 pacientes perderam a expressão do antígeno-alvo CD7 nas células tumorais. Os pacientes do estudo apresentaram reações adversas breves. Quanto a eficiência, no dia 30 da terapêutica obteve-se uma taxa de resposta geral de 95%. 17 (85%) pacientes evidenciaram RC. 1 paciente apresentou remissão parcial. Um paciente veio a óbito por complicações infecciosas (TAN et al., 2023).

Todavia, o processo de produção de células CAR T autólogas envolve o manuseio de amostras substancialmente específicas e cuidadosas e podem exibir contratempos desde a etapa de extração até a fabricação, sendo Portanto um processo dificultoso e que abrange risco de erros de produção e aplicação. Para Tanto, métodos excepcionais estão em processo de pesquisa para tornar surpreendentemente aplicável em larga escala e atenuando-se os riscos de erros de produção, no qual compreende-se uma das alternativas a utilização de células T de indivíduos saudáveis (Alogênico) (ALMAEEN; ABOUELKHEIR, 2023; CHEN; ABILA; KAMEL, 2023; IRIGUCH; KANEKO, 2018).

O processo em larga escala acontece devido a utilização de métodos de fabricação que utilizam componentes que viabilizam a produção em grandes proporções, tendo como exemplo as células tronco pluripotentes induzidas (IPSC) que abrangem capacidades fenomenais de reprogramação celular e reparo de células e são notavelmente uma oportunidade para o desenvolvimento de células CAR T denominadas prontas para o uso

(ALMAEEN; ABOUELKHEIR, 2023; CHEN; ABILA; KAMEL, 2023; Moradi et al., 2019).

O processo de geração de células CAR T prontas para o uso com utilização do método alogênico iPSC necessitam de mais estudos e pesquisas com uma visão multidisciplinar visando ramos da genética, imunologia e biologia molecular para que haja excepcionalmente a aplicação clínica devidamente aprovada pelas agências regulatórias de cada região (ALMAEEN; ABOUELKHEIR, 2023; SHEYKH HASAN; MANOOCH E HRI; DAMA, 2022; IRIGUCHI; KANEKO, 2018), Portanto, a abordagem terapêutica com células CAR T necessita de um acompanhamento ao longo prazo fidedigno para averiguar-se as respostas positivas e negativas da terapia, com monitoramento preciso dos efeitos adversos e com possíveis inserções de terapias e métodos complementares, para que assim se possa essencialmente superar os impasses impostos pelo tumor e pelos entraves atuais abordados na terapia CAR-T (SAH et al., 2021; MOHANTY et al., 2019; ZHANG et al., 2019).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS / CONCLUSÕES

A priori, tanto a fisiopatologia quanto ao diagnóstico de leucemia linfóide aguda é demasiadamente estorpecedor devido as percepções sintomatológicas observadas na maioria dos pacientes. Ademais, a terapia convencional utilizada de com provável condicionamento de transplante de células tronco é consideravelmente incisiva no organismo do paciente, causando não só a eliminação de células mas também danificando e provocando dor física e emocional ao paciente. Outrora, observou-se através dos estudos de artigos selecionados os altos casos de e índices de letalidade da doença.

Logo, evidenciou-se através da revisão dos artigos selecionados que a maioria dos indivíduos diagnosticados com LLA são pacientes pediátricos tornando ainda mais válido a abordagem de uma possível nova terapêutica menos agressiva e intensa pacientes, onde, haja vista a faixa etária infantil como a principal nos níveis de incidência de casos da doença quanto para análises de riscos de agressivos e intensos, é Portanto imprescindível pesquisas básicas e aplicadas para tratar não só os pacientes infantis como os adultos, que por sua vez também passam

por uma árdua jornada de efeitos adversos da terapia aplica quanto pela capacidade agressiva e progressiva doença.

Portanto, os objetivos do estudo para destacar e avaliar o uso da imunoterapia com células CAR T como um alternativo mais viável no tratamento de LLA foram conquistados, visto que os ensaios clínicos apresentados evidenciaram boa resposta clínica e taxas de remissão tumoral satisfatórios, tempo livre de recidiva duradouros e com efeitos adversos significativos, porém passíveis de serem vencidos e/ou controlados. As taxas de remissão em torno de 85% para mais e remissão duradoura em mais de 50% dos casos. Entretanto, as reações adversas ainda se apresentam significativas nos ensaios clínicos abordados no estudo devido a síndrome de liberação de citocinas que provocam reações adversas inoportunas ao paciente.

Logo, a síndrome de liberação de citocinas e os mecanismos escape como a perda do antígeno-alvo in vivo e imunossupressão tumoral estão entre as principais causas de recidivas na imunoterapia CAR T. Sendo assim, para superar esses obstáculos estão continuamente sendo desenvolvidos células CAR T de quarta e quinta gerações potencialmente excepcionais com a inclusão de componentes como interleucinas e enzimas que exercem mecanismos de combate ao tumor de forma ampla e eficientemente conciso, tornando-as mais seguras e com maiores chances de promover a remissão tumoral.

Contudo, a fabricação de células CAR T caracterizam-se por serem minuciosamente complexas e difíceis devido ao método de retirada de células do próprio paciente e possíveis erros de construção, assim, em perspectivas futuras a utilização de células tronco pluripotente induzidas (IPSC) e métodos inovadores de engenharia genética como o crispr-cas9 estão sob fase testes para contribuir com uma terapêutica células CAR T eficaz e proporcionando o paciente a cura ou a remissão sustentada aumenta a sobrevida.

REFERÊNCIAS

ALAGGIO, R., AMADOR, C., Anagnostopoulos, I. *et al.* **The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms.** *Leukemia* **36**, 1720–1748 (2022).

<https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>. Acesso em: 30 agosto. 2023.

ALMAEEN, A.H.; ABOUELKHEIR, M. **CAR T-Cells in Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status and Future Prospects.** *Biomedicines* **2023**, *11*,

2693. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102693>. Disponível em:

<https://doi.org/10.3390/biomedicines11102693>. Acesso em: 30 agosto. 2023.

ALNEFAIE, Alaa et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cells: An Overview of Concepts, Applications, Limitations, and Proposed Solutions . *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2022, DOI:

10.3389/fbioe.2022.797440. ISSN=2296-4185. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.797440>. Acesso em: 01 Setembro.

2023.

AMERICAN CANCER SOCIETY et al. **Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Subtypes and Prognostic Factors.** [Internet]. 2018. Disponível em:

<https://www.cancer.org/cancer/types/acute-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>. Acesso em: 01 Setembro. 2023.

ANDREA, ALAIN. E. et al. **Advances in CAR-T Cell Genetic Engineering Strategies to Overcome Hurdles in Solid Tumors Treatment.** *Frontiers in Immunology*. VOLUME:13. YEAR:2022 ISSN:1664-3224.

DOI:10.3389/fimmu.2022.830292. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.830292/full>. Acesso: 02 Setembro. 2023.

Setembro. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Autorizada pesquisa nacional com células CAR-T para tratar câncer.** Brasília, 2022. Disponível em:

[Autorizada pesquisa nacional com células CAR-T para tratar câncer — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa \(www.gov.br\)](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/comunicacao/autorizada-pesquisa-nacional-com-celulas-car-t-para-tratar-cancer). Acesso em: 02 Setembro. 2023.

ANVISA. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova registro de produto de terapia avançada para câncer.** Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-registro-de-produto-de-terapia-avancada-para-cancer>. Acesso em: 02 Setembro. 2023.

ANVISA. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova 3º produto de terapia avançada para tratamento do câncer.** Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-3o-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-do-cancer>. Acesso em: 02 Setembro. 2023.

ANVISA. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer.** Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>. Acesso em: 02 Setembro. 2023.

AURELI, A. et al. **Acute Lymphoblastic Leukemia Immunotherapy Treatment: Now, Next, and Beyond.** *Cancers* 2023, **15**, 3346. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers15133346>. Acesso em: 02: Setembro. 2023.

ALVARO-BENITO. M. et al. **Human leukocyte Antigen-DM polymorphisms in autoimmune diseases.** *Open Biol.* 2016 Aug;6(8):160165. doi: 10.1098/rsob.160165. PMID: 27534821; PMCID: PMC5008016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5008016/>. Acesso em: 03 Setembro. 2023.

BOYIADZIS. M.M. et al. **Chimeric antigen receptor (CAR) T therapies for the treatment of hematologic malignancies: clinical perspective and significance.** *J Immunother Cancer.* 2018 Dec 4;6(1):137. doi: 10.1186/s40425-018-0460-5. PMID: 30514386; PMCID: PMC6278156. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6278156/>. Acesso em: 03 Setembro. 2023.

CHANDRAN. S.S, KLEBANOFF C.A. **T cell receptor-based cancer immunotherapy: Emerging efficacy and pathways of resistance.** Immunol Rev. 2019 Jul;290(1):127-147. doi: 10.1111/imr.12772. PMID: 31355495; PMCID: PMC7027847. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7027847/>. Acesso em: 04 Setembro. 2023.

CHEN. YJ, ABILA B, MOSTAFA KAMEL Y. **CAR-T: What Is Next?** Cancers (Basel). 2023 Jan 21;15(3):663. doi: 10.3390/cancers15030663. PMID: 36765623; PMCID: PMC9913679. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9913679/>. Acesso em: 04 Setembro. 2023.

CHIESA. R. ET AL. **Base-Edited CAR7 T Cells for Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.** New England Journal of Medicine. Volume 389. Number 10. Pages 899-910. Year 2023. Doi:10.1056/NEJMoa2300709. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2300709#article_citing_articles. Acesso em: 04 Setembro. 2023.

COCCARO. N. et al. **Next-Generation Sequencing in Acute Lymphoblastic Leukemia.** Int J Mol Sci. 2019 Jun 15;20(12):2929. doi: 10.3390/ijms20122929. PMID: 31208040; PMCID: PMC6627957. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627957/>. Acesso em: 05 Setembro. 2023.

COMEAX. E.Q AND MULLIGHAN. C.G. **TP53 Mutations in Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia.** Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Mar 1;7(3):a026286. doi: 10.1101/cshperspect.a026286. PMID: 28003275; PMCID: PMC5334249. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5334249/>. Acesso em: 05 Setembro. 2023.

CORDOBA, S., ONUOHA, S., Thomas, S. *et al.* **CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a phase 1 trial.** *Nat Med* **27**, 1797–1805 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01497-1>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01497-1>. Acesso em: 07 Outubro. 2023.

COUZIN-FRANKEL. J. **Cancer Immunotherapy.** *Science* **342**, 1432-1433(2013). DOI: [10.1126/science.342.6165.1432](https://doi.org/10.1126/science.342.6165.1432). Disponível em: https://www.science.org/doi/10.1126/science.342.6165.1432?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 10 Outubro. 2023.

ELSALLAB. M. *et al.* **Long-term response to autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis.** *Cancer Gene Ther.* 2023 Jun;30(6):845-854. doi: [10.1038/s41417-023-00593-3](https://doi.org/10.1038/s41417-023-00593-3). Epub 2023 Feb 7. PMID: 36750666; PMCID: PMC10281866. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10281866/>. Acesso em: 15 Setembro. 2023.

Food and Drug Administration (FDA) and Nirjal. Bhattarai. Assessing Immunogenicity of Products for Gene Therapy and T cell Therapy. EUA, 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-research-projects/assessing-immunogenicity-products-gene-therapy-and-t-cell-therapy>. Acesso em: 15 Setembro. 2022.

Food and Drug Administration (FDA). FDA approval brings first gene therapy to the United States. EUA, 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>. Acesso em: 15 Setembro. 2023.

Food and Drug Administration (FDA). FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome. EUA, 2017. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-b-cell-all-and-tocilizumab-cytokine-release>

[syndrome](#). Acesso em: 15 Setembro. 2023.

HUANG, F., LIAO, E., LI, C., YEN, C., & YU, S. (2020). **Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: Molecular pathways and disease treatments** (Review). *Oncology Letters*, 20, 448-454. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11583>. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2020.11583#>. Acesso em: 18 Setembro. 2023.

IACOBUCCI I, MULLIGHAN C.G. **Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia**. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 20;35(9):975-983. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7836. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28297628; PMCID: PMC5455679. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455679/>. Acesso em: 15 Setembro. 2023.

IRIGUCHI, S, KANEKO, S. **Toward the development of true “off-the-shelf” synthetic T-cell immunotherapy**. *Cancer Sci*. 2019; 110: 16–22. <https://doi.org/10.1111/cas.13892>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1111%2Fcas.13892>. Acesso em: 18 Setembro. 2023.

JACKSON, THOMAS R. AND LING, REBECCA E. AND ROY, ANINDITA. **The Origin of B-cells: Human Fetal B Cell Development and Implications for the Pathogenesis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia**. *Frontiers in Immunology*. VOLUME:12. YEAR:2021. DOI:10.3389/fimmu.2021.637975. ISSN:1664-3224. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.637975/full>. Acesso em: 20 Setembro. 2023.

JÚNIOR, A. T. F; et al. **Imunoterapia: uma revisão sobre os novos horizontes no combate ao câncer**. *Revista de Medicina*, [S. l.], v. 99,n. 2, p. 148-155, 2020. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v99i2p148-155. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i2p148-155>. Acesso em: 15 Outubro. 2023.

KEDZIERSKA K, KOUTSAKOS M. **The ABC of Major Histocompatibility**

Complexes and T Cell Receptors in Health and Disease. *Viral Immunol.* 2020 Apr;33(3):160-178. doi: 10.1089/vim.2019.0184. PMID: 32286182; PMCID: PMC7185345. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185345/>. Acesso em 19 Setembro.2023.

KIM SK, CHO SW. **The Evasion Mechanisms of Cancer Immunity and Drug Intervention in the Tumor Microenvironment.** *Front Pharmacol.* 2022 May 24;13:868695. doi: 10.3389/fphar.2022.868695. PMID: 35685630; PMCID: PMC9171538. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9171538/>. Acesso em: 19 Setembro. 2023.

KONG. Y. ET AL. **Analysis of causes for poor persistence of CAR-T cell therapy *in vivo*.** *Front Immunol.* 2023 Jan 25;14:1063454. doi: 10.3389/fimmu.2023.1063454. PMID: 36761742; PMCID: PMC9905114. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9905114/>. Acesso em: 15 Setembro. 2023.

LINDNER .S. E. *et al.* **Chimeric antigen receptor signaling: Functional consequences and design implications.***Sci. Adv.*6,eaaz3223(2020).DOI:[10.1126/sciadv.aaz3223](https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz3223). Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aaz3223>. Acesso em: 25 Setembro. 2023.

LIU, S, DENG, B, YIN, Z, ET AL. **Combination of CD19 and CD22 CAR-T cell therapy in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic transplantation.** *Am J Hematol.* 2021; 96: 671–679. <https://doi.org/10.1002/ajh.26160>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26160>. Acesso em: 28 Setembro. 2023.

MAROFI, F. et al. **Novel CAR T therapy is a ray of hope in the treatment of seriously ill AML patients.** *Stem Cell Res Ther* 12, 465 (2021). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02420-8>. Acesso em: 30 outubro.2023.

Marshall, J.S., Warrington, R., Watson, W. *et al.* **An introduction to immunology**

and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* **14** (Suppl 2), 49 (2018).
<https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>. Disponível em:
<https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-018-0278-1>. Acesso em: 28 Setembro. 2023.

MAUDE. S. L. et al. **Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia.** *New England Journal of Medicine.* Volume:371. number:16 pages:1507-1517. Year: 2014. Doi:10.1056/NEJMoa1407222. PMID: 25317870. Disponível em:
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1407222?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em 05 Novembro. 2023.

MAVI. A. K. ET AL. **CAR T-cell therapy: Reprogramming patient's immune cell to treat cancer.** *Cellular Signalling.* volume105, pages 110638 ,year: 2023 ISSN: 0898-6568. Doi:<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2023.110638>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0898656823000529>. Acesso em 15 outubro. 2023.

MAZINANI, M., RAHBARIZADEH, F. **CAR-T cell potency: from structural elements to vector backbone components.** *Biomark Res* **10**, 70 (2022).
<https://doi.org/10.1186/s40364-022-00417-w>. Disponível em:
<https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-022-00417-w>. Acesso em: 18 outubro. 2023.

MOHANTY, R., CHOWDHURY, C.R., AREGA, S., SEN, P., GANGULY, P., & GANGULY, N. (2019). **CAR T cell therapy: A new era for cancer treatment (Review).** *Oncology Reports*, 42, 2183-2195. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7335>. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com//10.3892/or.2019.7335>. Acesso em: 07 setembro. 2023.

MOORMAN A.V. et al. **Prognostic impact of chromosomal abnormalities and copy number alterations in adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a UKALL14 study.** *Leukemia.* 2022 Mar;36(3):625-636. doi: 10.1038/s41375-021-01448-2. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34657128; PMCID: PMC8885405. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8885405/>. Acesso em: 17 setembro.2023.

MORADI, S., MAHDIZADEH, H., Šarić, T. *et al.* **Research and therapy with induced pluripotent stem cells (iPSCs): social, legal, and ethical considerations.** *Stem Cell Res Ther* **10**, 341 (2019).

<https://doi.org/10.1186/s13287-019-1455-y>. Disponível em:

<https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1455-y>. Acesso em: 01 novembro.2023.

MUNTJEWERFF. E. M. *et al.* **Reverse Signaling by MHC-I Molecules in Immune and Non-Immune Cell Types.** JOURNAL: *Frontiers in Immunology* .VOLUME11. YEAR:2020 DOI:10.3389/fimmu.2020.605958. ISSN:1664-3224.

Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.605958/full#h6>.

Acesso em: 19 setembro.2023.

PAN, K., Farrukh, H., Chittepu, V.C.S.R. *et al.* **CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy.** *J Exp ClinCancer Res* **41**, 119 (2022). Disponível em:

<https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-022-02327-z>. Acesso em: 30 outubro.2023.

PARK, C.H. **Making Potent CAR T Cells Using Genetic Engineering and Synergistic Agents.** *Cancers* **2021**, *13*, 3236.

<https://doi.org/10.3390/cancers13133236>. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/2072-6694/13/13/3236>. Acesso em: 20 outubro. 2023.

PEÑA-ROMERO, A.C.; Orenes-Piñero, E. **Dual Effect of Immune Cells within Tumour Microenvironment: Pro- and Anti-Tumour Effects and Their Triggers.** *Cancers* **2022**, *14*, 1681.

<https://doi.org/10.3390/cancers14071681>.

Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/7/1681>. Acesso em: 15 outubro.2023.

REDDY .S. R. et al. **The Role of Chimeric Antigen Receptor-T**

Cell Therapy in the Treatment of Hematological Malignancies:

Advantages, Trials, and Tribulations, and the Road Ahead. Cureus.

2021 Feb 25;13(2):e13552. doi: 10.7759/cureus.13552. PMID: 33815972;

PMCID: PMC8007123. Disponivel em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8007123/>. Acesso em: 14 outubro.2023.

ROBERTS KG. **Genetics and prognosis of ALL in children vs adults.**

Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30;2018(1):137-145.

doi: 10.1182/asheducation-2018.1.137. PMID: 30504302; PMCID:

PMC6245970.

Disponivel em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6245970/>.

Acesso em: 20 stembro.2023.

RÜCHEL N, Jepsen VH, Hein D, Fischer U, Borkhardt A, Gössling KL. **In**

Utero Development and Immunosurveillance of B Cell Acute

Lymphoblastic Leukemia. Curr Treat Options Oncol. 2022 Apr;23(4):543-

561. doi: 10.1007/s11864-022-00963-3. Epub 2022 Mar 16. PMID:

35294722; PMCID:

PMC8924576. Disponivel em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8924576/>. Acesso em 05

setembro.2023.

SABBATINO, F.; LIGUORI, L.; POLCARO, G.; SALVATO, I.; CARAMORI, G.;

SALZANO, F.A.; CASOLARO, V.; STELLATO, C.; DAL COL, J.; PEPE, S. **Role of**

Human Leukocyte Antigen System as A Predictive Biomarker for Checkpoint-

Based Immunotherapy in Cancer Patients. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 7295.

<https://doi.org/10.3390/ijms21197295>. Disponivel em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7295>. Acesso em:14 outubro.2023.

SAH.N.N ET AL. **Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in**

Children and Young Adults With B-ALL. Journal of Clinical Oncology. Volume

39. Number

15. Pages 650-1659. Year: 2021. Doi 10.1200/JCO.20.02262. PMID: 33764809.

Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.02262?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 28 setembro.2023.

CAMPOS-SANCHEZ E, TOBOSO-NAVASA A, ROMERO-CAMARERO I, BARAJAS-DIEGO M, SANCHEZ-GARCÍA I, COBALEDA C. **Acute lymphoblastic**

leukemia and developmental biology: a crucial interrelationship. *Cell Cycle*. 2011 Oct 15;10(20):3473-86. doi: 10.4161/cc.10.20.17779. Epub 2011 Oct 15.

PMID: 22031225; PMCID: PMC3266177. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266177/>. Acesso em: 29 Setembro.2023.

SCHIRRMACHER, V."From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review)".

International Journal of Oncology 54, no. 2 (2019): 407-419. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661>. Acesso em: 07 setembro.2023.

SHEYKHHASAN, M., MANOOCHEHRI, H. & DAMA, P. **Use of CAR T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study**. *Cancer Gene Ther* **29**, 1080–1096 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41417-021-00418-1>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41417-021-00418-1>. Acesso em: 05 setembro.2023.

SILVA, E. V. DE S. et al.. Elucidating tumor immunosurveillance and immunoediting: a comprehensive review. *Ciência Animal Brasileira*, v. 22, p.e–68544, 2021. DOI: Disponível em: <http://doi.org/10.1590/1809-6891v22e-68544>. Acesso em: 09 outubro.2023.

SINGH. N. K. et al. **Emerging Concepts in TCR Specificity: Rationalizing and (Maybe) Predicting Outcomes**. *J Immunol* 1 October 2017; 199 (7): 2203– 2213. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700744>. Disponível em: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/199/7/2203/109665/Emerging-Concepts-in-TCR-Specificity-Rationalizing>. Acesso em:14 setembro.2023.

SPRANGER S. **Mechanisms of tumor escape in the context of the T-cell- inflamed and the non-T-cell-inflamed tumor microenvironment.** *Int Immunol.* 2016 Aug;28(8):383-91. doi: 10.1093/intimm/dxw014. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26989092; PMCID: PMC4986232. Disponivel em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4986232/>. Acesso em: 14 setembro.2023.

STERNER, R.C., STERNER, R.M. **CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies.** *Blood Cancer J.* 11, 69 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>. Disponivel em: <https://www.nature.com/articles/s41408-021-00459-7>. Acesso em: 5 setembro.2023.

SUBKLEWE M, VON BERGWELT-BAILDON M, HUMPE A. **Chimeric Antigen Receptor T Cells: A Race to Revolutionize Cancer Therapy.** *Transfus Med Hemother.* 2019 Feb;46(1):15-24. doi: 10.1159/000496870. Epub 2019 Feb 5. PMID: 31244578; PMCID: PMC6558337. Disponivel em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558337/>. Acesso em: 14 setembro. 2023.

TALLEUR. A. C: **Preferential expansion of CD8⁺ CD19-CAR T cells postinfusion and the role of disease burden on outcome in pediatric B-ALL.** *Blood Adv* 2022; 6 (21): 5737–5749. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006293>. Disponivel em: [https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/21/5737/485029/Preferential-expansion-of-CD8-CD19-CAR-T-cells?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Blood Advances_TrendMD_0#.Ymasmd2aN7M.twitter](https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/21/5737/485029/Preferential-expansion-of-CD8-CD19-CAR-T-cells?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Blood%20Advances_TrendMD_0#.Ymasmd2aN7M.twitter). Acesso em: 15 setembro.2023.

TAN, Y., SHAN, L., ZHAO, L. *et al.* **Long-term follow-up of donor-derived CD7 CAR T-cell therapy in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia.** *J Hematol Oncol* 16, 34 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01427-3>. Disponivel em: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-023-01427-3>. Acesso em: 18 setembro. 2023.

TANG, L., HUANG, Z., MEI, H. *et al.* Immunotherapy in hematologic malignancies: achievements, challenges and future prospects. *Sig Transduct Target Ther* **8**, 306 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01521-5>.

Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01521-5#citeas>.

TAYLOR BC, BALKO JM. Mechanisms of MHC-I Downregulation and Role in Immunotherapy Response. *Front Immunol.* 2022 Feb 28;13:844866. doi: 10.3389/fimmu.2022.844866. PMID: 35296095; PMCID: PMC8920040. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920040/>.

TERWILLIGER T, Abdul-Hay M. **Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update.** *Blood Cancer J.* 2017 Jun 30;7(6):e577. doi: 10.1038/bcj.2017.53. PMID: 28665419; PMCID: PMC5520400. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520400/>.

TOKAREW, N., OGONEK, J., ENDRES, S. *et al.* **Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells.** *Br J Cancer* **120**, 26–37 (2019).

<https://doi.org/10.1038/s41416-018-0325-1>. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/s41416-018-0325-1>.

TOMASIK, JAROMIR AND JASIĄSKI, MARCIN AND BASAK, GRZEGORZ W. **Next generations of CAR-T cells - new therapeutic opportunities in hematology?** *Frontiers in Immunology.* 2022.

DOI10.3389/fimmu.2022.1034707. ISSN:1664-3224. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1034707/full>.

VLIERBERGHE. P.V. *et al.* **Prognostic relevance of integrated genetic profiling in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia.** *Blood.* 2013 Jul 4;122(1):74-82.

Doi: 10.1182/blood-2013-03-491092. Epub 2013 May 17. PMID: 23687089; PMCID: PMC3701905. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701905/>.

WEBER. F. *et al.* **Tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças:**

uma revisão narrativa Treatment of acute lymphoid leukemia in children: a narrative review. Brazilian Journal of Development. ISSN: 2525-8761. 2023.

DOI:10.34117/bjdv9n4-054. Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/download/58864/42765/142305>.

WEI, J., HAN, X., BO, J. *et al.* Target selection for CAR-T therapy. *J Hematol Oncol* **12**, 62 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0758-x>. Disponível em: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-019-0758-x>.

World Health Organization (WHO). WHO Classification of Tumours.

Disponível em: <https://whobluebooks.iarc.fr/>. Acesso em: 15 setembro.2023.

WIECZOREK M, ABUALROUS ET, STICHT J, ÁLVARO-BENITO M, STOLZENBERG S, NOÉ F, FREUND C. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol.* 2017 Mar 17;8:292. doi: 10.3389/fimmu.2017.00292. PMID: 28367149; PMCID: PMC5355494.

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355494/>.

XU X, HUANG S, XIAO X, SUN Q, LIANG X, CHEN S, ZHAO Z, HUO Z, TU S, LI Y. Challenges and Clinical Strategies of CAR T-Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Overview and Developments. *Front Immunol.* 2021 Feb 10;11:569117. doi: 10.3389/fimmu.2020.569117. PMID: 33643279; PMCID: PMC7902522.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7902522/>.

ZHANG, Y., CHEN, H., SONG, Y., TAN, X., ZHAO, Y., LIU, X., LI, Z., YANG, F., JIANG, M., GAO, Z. AND WU, T. (2020), Chimeric antigen receptor T-cell therapy as a bridge to haematopoietic stem cell transplantation for refractory/relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol*, 189: 146-

152. <https://doi.org/10.1111/bjh.16339>. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16339>.

ZHANG. P. *et al.* Nanotechnology-enhanced immunotherapy for metastatic cancer. *CELL PRESS.REVIEW| VOLUME 2, ISSUE 4, 100174, NOVEMBER*

28, 2021.

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100174>, Disponível em:

[https://www.cell.com/the-innovation/fulltext/S2666-6758\(21\)00099-0](https://www.cell.com/the-innovation/fulltext/S2666-6758(21)00099-0).

ZHANG C, LIU J, ZHONG JF, ZHANG X. Engineering CAR-T cells. *Biomark Res.* 2017 Jun 24;5:22. doi: 10.1186/s40364-017-0102-y. PMID: 28652918; PMCID:

PMC5482931. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482931/>.

ZHANG, Y., ZHANG, Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol* 17, 807–821 (2020). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0488-6>.

Acesso em: 10 outubro. 2023.

ZHAO, J., LIN, Q., SONG, Y. *et al.* Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells. *J Hematol Oncol* 11, 132 (2018).

<https://doi.org/10.1186/s13045-018-0677-2>. Disponível em:

<https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-018-0677-2>.

ZITVOGEL, L., TESNIERE, A. & KROEMER, G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol* 6, 715–727 (2006). <https://doi.org/10.1038/nri1936>. Disponível em:

<https://www.nature.com/articles/nri1936>.

ZUCKERMAN T, ROWE JM. Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *F1000Prime Rep.* 2014 Jul 8;6:59. doi: 10.12703/P6-59. PMID: 25184049; PMCID: PMC4108947. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4108947/>.