

# Novas Estratégias em Imunoterapia com Células CAR-T em Pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda: Investigando a Ascensão da Terapêutica

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n3.5017>

*New Strategies in CAR T-Cell Immunotherapy for Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Investigating the Rise of the Therapeutic Approach*

*Nuevas Estrategias en Inmunoterapia con Células CAR-T en Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda: Investigando el Ascenso de la Terapéutica*

Guilherme dos Santos Elias<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica identificada pela proliferação descontrolada de linfoblastos mutados de linhagem B e/ou T, que compromete gravemente o organismo humano e apresenta alta taxa de letalidade. Esse quadro conduz os pacientes a um percurso clínico extenuante, agravado pelos efeitos adversos das terapias convencionais. Nesse contexto, a estratégia de tratamento com células T modificadas geneticamente para expressar o receptor de antígeno quimérico (CAR) demonstra eficácia significativa, superando as adversidades dessa patologia agressiva. **Objetivo:** Analisar as implicações clínicas identificadas nos principais estudos sobre tratamento com células CAR-T no tratamento da LLA. **Método:** Revisão bibliográfica integrativa que envolve coleta de artigos científicos de bases de dados como PubMed, SciELO, Periódicos, Scopus, *Web of Science* e J-STAGE a partir do ano 2000, com foco em investigar, analisar e destacar os impactos da terapia com células CAR-T nos pacientes com LLA. **Resultados:** Os dados evidenciam que, apesar dos obstáculos decorrentes dos efeitos adversos e da resistência tumoral, o uso de células CAR-T é uma abordagem terapêutica essencial no combate à LLA, apresentando altos índices de remissão e sobrevida global, observados nos testes clínicos. No entanto, a terapia apresenta empecilhos consideráveis, incluindo custos elevados, desafios na garantia de qualidade de produção e altas taxas de recidiva, comprometendo a validação definitiva da eficácia e segurança. **Conclusão:** É imprescindível a realização de novas pesquisas para aprimorar a construção do CAR-T e a identificação de biomarcadores mais precisos.

**Palavras-chave:** Receptores de Antígenos Quiméricos; Imunoterapia; Técnicas Imunológicas; Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Engenharia Genética.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a hematologic malignancy characterized by uncontrolled proliferation of mutated B- and/or T-cell lymphoblasts, which severely compromises the human body and exhibits high mortality rates. This condition subjects patients to an exhaustive clinical journey, further aggravated by the adverse effects of conventional therapies. In this context, genetically modified T-cells expressing chimeric antigen receptors (CAR) demonstrate significant efficacy in overcoming the challenges of this aggressive disease. **Objective:** To analyze the clinical implications identified in key studies investigating CAR T-cell therapy for ALL treatment. **Method:** Integrative literature review involving the collection of scientific articles from databases including PubMed, SciELO, Periódicos, Scopus, Web of Science, and J-STAGE, from 2000 onward. Our approach focused on investigating, analyzing, and highlighting the impacts of CAR T-cell therapy on patients with ALL. **Results:** The data demonstrate that, despite challenges posed by adverse effects and tumor resistance, CAR T-cell therapy is a critical therapeutic approach against ALL, showing high rates of remission and overall survival in clinical trials. However, significant limitations persist, including high costs, challenges in ensuring quality control, and elevated recurrence rates, which hinder definitive validation of its efficacy and safety. **Conclusion:** Further research is imperative to optimize CAR T-cell design and identify more precise biomarkers.

**Key words:** Receptors, Chimeric Antigen; Immunotherapy; Immunologic Techniques; Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Genetic Engineering.

## RESUMEN

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación descontrolada de linfoblastos mutados de linaje B y/o T, que compromete gravemente al organismo humano y presenta una alta tasa de letalidad. Este cuadro conduce a los pacientes a un curso clínico extenuante, agravado por los efectos adversos de las terapias convencionales. En este contexto, la estrategia de tratamiento con células T modificadas genéticamente para expresar el receptor de antígeno quimérico (CAR) demuestra eficacia significativa, superando las adversidades de esta patología agresiva. **Objetivo:** Analizar las implicaciones clínicas identificadas en los principales estudios sobre el tratamiento con células CAR-T para el tratamiento de la LLA. **Método:** Revisión bibliográfica integradora que incluyó la recopilación de artículos científicos de bases de datos como PubMed, SciELO, Periódicos, Scopus, *Web of Science* y J-STAGE a partir del año 2000, con el fin de investigar, analizar y destacar los impactos de la terapia con células CAR-T en pacientes con LLA. **Resultados:** Los datos evidencian que, a pesar de los obstáculos derivados de los efectos adversos y la resistencia tumoral, el uso de células CAR-T es un enfoque terapéutico esencial en el tratamiento de la LLA, con altas tasas de remisión y supervivencia global observadas en ensayos clínicos. Sin embargo, la terapia presenta desafíos considerables, incluyendo altos costos, retos en la garantía de calidad de producción y elevadas tasas de recidiva, lo que compromete la validación definitiva de su eficacia y seguridad. **Conclusión:** Se considera imprescindible la realización de nuevas investigaciones para optimizar la construcción de las células CAR-T y la identificación de biomarcadores más precisos.

**Palabras clave:** Receptores Quiméricos de Antígenos; Inmunoterapia; Técnicas Inmunológicas; Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Ingeniería Genética.

<sup>1</sup>Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes), Programa de Pós-graduação em Bioquímica, Centro de Ciências da Saúde. Vitória (ES), Brasil. E-mail: guilhermesantos3343@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0008-1235-8188>

**Endereço para correspondência:** Guilherme dos Santos Elias. Rua das Violetas, 84 – Santo André. Cariacica (ES), Brasil. CEP 29144-765. E-mail: guilhermesantos3343@gmail.com



## INTRODUÇÃO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica grave, frequentemente associada a um prognóstico letal<sup>1,2</sup>. A desregulação em uma das etapas de maturação das células linfóides leva ao comprometimento da diferenciação e proliferação das células-B e/ou T<sup>3-6</sup>. Essa expansão descontrolada de células imaturas e anômalas compromete a homeostase hematológica, resultando na formação desse câncer de origem hematopoietica<sup>3-7</sup>. O diagnóstico da LLA é estabelecido mediante análises moleculares e histopatológicas das células mutadas<sup>3,7</sup>. Sua classificação consiste em duas categorias principais: LLA-B e LLA-T<sup>1,8,9</sup>. A LLA manifesta-se como a principal forma de leucemia aguda em crianças, com predomínio de casos de LLA-B em pacientes pediátricos e adultos jovens, representando mais da metade dos casos de leucemia linfoblástica<sup>1,3,5,6</sup>. Embora seja expressiva no público infantil, também são registradas incidências preocupantes em adultos<sup>7,10-14</sup>.

Em contrapartida, a LLA-T resulta de mutações associadas ao desenvolvimento dos linfócitos-T, levando à proliferação descontrolada dessas células<sup>1,4,11,15,16</sup>. Essa forma patológica é mais prevalente em adultos e está associada a um prognóstico desfavorável, por sua fisiopatologia agressiva e refratariedade aos tratamentos convencionais<sup>1,3,11,12,17-21</sup>. A tumorigênese da LLA decorre de múltiplos fatores<sup>13-18</sup>. Porém, compreende-se que mutações genéticas e alterações cromossômicas desempenham papéis essenciais na origem dessa anomalia, podendo ocorrer de forma espontânea ou em resposta à exposição a agentes mutagênicos, como pesticidas, materiais radioativos e outros agentes químicos ou físicos capazes de danificar a maquinaria genética, resultando em alterações no ciclo celular linfóide normal<sup>2,11,14,15,18</sup>.

A LLA é altamente heterogênea, com subtipos classificados de acordo com suas características fenotípicas e genotípicas. Essa natureza multifacetada contribui para um curso clínico progressivo, impondo desafios significativos ao tratamento, como a resistência terapêutica e altas taxas de recidiva, que dificultam a remissão e reduzem as chances de cura<sup>1,3,6,13</sup>.

Ocorrências na redução da mortalidade por leucemia em crianças e adolescentes no Brasil entre 1980 e 2015 foram constatadas, porém a taxa de sobrevivência de pacientes com LLA permanece relativamente baixa, cerca de 64%<sup>21</sup>. Esse índice é consideravelmente inferior aos observados em países desenvolvidos, onde as taxas de sobrevivência ultrapassam 80%, refletindo os desafios terapêuticos ainda enfrentados no Brasil, especialmente em casos refratários ou de recidiva<sup>21-27</sup>. Comparativamente, os países com maiores investimentos em pesquisas

médicas voltadas à imunoterapia apresentaram taxas de sobrevida superiores, o que evidencia a necessidade de aprimoramentos e/ou novas abordagens estratégicas de tratamentos no Brasil<sup>21,22,27-29</sup>.

Mediante a letalidade da LLA, percebe-se que suas implicações geram profundos impactos psicossociais, afetando tanto os pacientes quanto sua rede de apoio, reforçando a necessidade de investimentos em estratégias de controle epidemiológico e disponibilidades de terapias mais eficientes no sistema de saúde público<sup>3,21,22,29-32</sup>.

Nos últimos anos, o tratamento de neoplasias hematológicas apresentou avanços expressivos, especialmente com a incorporação de imunoterapias, que utilizam elementos do próprio sistema imunológico para combater o câncer<sup>3,22-29,31,33,34</sup>. Essa terapia se destaca pela sua capacidade de direcionar-se especificamente às células malignas, minimizando os danos colaterais que acompanham os tratamentos convencionais, como a quimioterapia (por exemplo, citarabina, metotrexato, ciclofosfamida), radioterapia e intervenções cirúrgicas<sup>1,3,22-27,30-35</sup>. Esses métodos tradicionais, embora eficazes, muitas vezes acarretam elevados níveis de toxicidade e provocam uma ampla gama de reações adversas (RA) nos pacientes, destacando a necessidade de alternativas menos agressivas e mais seletivas<sup>1,3,5,11,21,22,30-40</sup>.

A aplicação de linfócitos-T com receptores de antígenos quiméricos (*chimeric antigen receptor* – CAR; aplicação de linfócitos-T com CAR – CAR-T) representa uma estratégia terapêutica avançada baseada na imunoterapia, na quais células-T do próprio paciente são geneticamente modificadas para expressar receptores específicos, capazes de identificar e cooperar para a eliminação precisa dos blastos leucêmicos<sup>1,4,34,35-38</sup>. As gerações mais recentes de células CAR-T demonstraram uma capacidade aprimorada de ação seletiva e eficaz, proporcionando maior segurança e otimização dos resultados terapêuticos<sup>1,3,31,34-37</sup>. Em vista dos benefícios observados em estudos pré-clínicos e ensaios clínicos, a agência reguladora norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou, em 2017, o uso de células CAR-T para o tratamento de LLA e linfoma de grandes células-B<sup>27-29,34,35,38</sup>. Essa aprovação expandiu as opções terapêuticas disponíveis e contribuiu para o aumento do ganho de sobrevida nos pacientes acometidos por essas enfermidades<sup>3,27-29,32-35</sup>.

Atualmente, a FDA conta com a aprovação de seis imunoterapias baseadas em células CAR-T, as quais são desenvolvidas a partir de tecnologias de CAR-T de segunda geração<sup>18,39-41</sup>. Essas células demonstraram uma eficácia clínica relevante na indução da remissão tumoral em diversas neoplasias hematológicas<sup>10,18,29,34,35,40,41</sup>. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), considerando as evidências da eficácia

clínica das células CAR-T, aprovou quatro terapias para uso: KYMRIA<sup>®</sup> (tisagenlecleucel), CARVYKT<sup>®</sup> (ciltacabtagene autoleucel), YESCARTA<sup>®</sup> (axicabtagene ciloleucel) e TECARTUS<sup>®</sup> (brexucabtagene autoleucel), com indicação predominante para leucemias<sup>22-26,41</sup>. No entanto, ainda existem barreiras que impedem o uso desse biofármaco como a primeira linha de tratamento para pacientes com LLA<sup>1,18,42,43</sup>. Entre essas limitações, destacam-se os mecanismos de imunossupressão tumoral, o escape imunológico, a perda do antígeno-alvo *in vivo* e RA críticas, como a síndrome de liberação de citocinas (SRC) e, em alguns casos, a doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD)<sup>1,3,18,36,42-44</sup>.

Diante desse cenário desafiador, novas abordagens têm sido propostas para superar esses empecilhos, os quais são amplamente atribuídos ao microambiente tumoral imunossupressor (TIM)<sup>4,31,32,44,45</sup>. Estudos recentes indicam que é possível otimizar as células CAR-T para aumentar sua especificidade, tornando-as mais eficazes no combate à LLA<sup>1,5,7,17,18,31,37,44-55</sup>. Uma estratégia promissora é a reprogramação celular utilizando a tecnologia CRISPR-Cas9, uma ferramenta de edição genética altamente precisa. Além disso, técnicas inovadoras, como o uso de células pluripotentes induzidas (iPSC), permitem o remodelamento celular, facilitando o estudo e a modificação das células de interesse<sup>34,37,44,48-50,56-58</sup>. Outra proposta é o emprego da engenharia molecular em conjunto com a nanotecnologia, para otimizar a eficácia e expandir o uso das células CAR-T<sup>37,42,53</sup>. Com essas técnicas, é possível combinar os atributos de diferentes células imunes para desenvolver receptores quiméricos mais eficientes no reconhecimento prioritário de células leucêmicas, gerando células CAR-T mais adaptadas e capazes de atingir múltiplos alvos<sup>12,46-48,57,59</sup>.

O objetivo principal deste estudo foi investigar as principais implicações clínicas atualmente discutidas nos estudos terapêuticos que empregam as células CAR-T no tratamento de pacientes com LLA. Buscou-se analisar os mecanismos tumorais da LLA que comprometem o sucesso da terapia com o CAR-T, focando na avaliação dos resultados dos principais ensaios clínicos que descrevem sua eficiência terapêutica, limitações de uso, eventos adversos (EA) e perspectivas para a ampliação da sua aplicação. Os objetivos específicos desse artigo visam pesquisar as principais estratégias emergentes do CAR-T e suas variações, que estão sendo implementadas para superar barreiras como a imunossupressão, toxicidade e escape tumoral; analisar as características da ação das células CAR-T e os mecanismos supressores impostos pela LLA; e destacar, mediante estudos atualizados, os resultados do tratamento com células CAR-T em pacientes com LLA.

## MÉTODO

Revisão integrativa da literatura com o objetivo de investigar, avaliar e descrever as implicações clínicas da imunoterapia com células CAR-T no tratamento da LLA. A ordem do processo da investigação incluiu a análise crítica dos aspectos atuais envolvendo o tema da pesquisa, definição do tema central, identificação das questões mais relevantes, busca e seleção dos estudos para a amostragem, análise detalhada e delimitação dos estudos incluídos para composição da amostra, categorização dos estudos selecionados, interpretação aprofundada dos resultados, exposição dos resultados, discussão e fomentação dissertativa acerca das evidências obtidas. O estudo é uma pesquisa básica de natureza mista, combinando aspectos qualitativos e quantitativos para a análise dos dados. A revisão qualitativa envolveu a procura, avaliação e seleção de artigos que abordam as implicações clínicas e os mecanismos tumorais no uso de células CAR-T no tratamento da LLA.

Em complemento, foram coletados e analisados dados quantitativos relacionados às taxas de remissão completa (RC), índices de EA e sobrevida global (SG), a fim de avaliar a eficácia terapêutica das células CAR-T. A metodologia teve ênfase em estudos clínicos que avaliaram a efetividade, efeitos colaterais, mecanismos imunossupressores e perspectivas futuras do uso das células CAR-T na LLA. O estudo seguiu as diretrizes de Whittemore e Knafl<sup>60</sup>, atualizadas em 2021, que fornecem uma base para a estruturação e integração de evidências a partir de diferentes tipos de estudos, incluindo qualitativos e quantitativos<sup>61</sup>. Proporcionando uma análise abrangente das evidências sobre a terapia com células CAR-T<sup>60,61</sup>.

Os critérios de inclusão dos artigos focaram em ensaios clínicos, priorizando este método de estudo para verificar as implicações do tratamento, conferindo os índices de RC, incidências de EA, taxas de SG e tempo livre de doença (EFS) nos pacientes diagnosticados com LLA submetidos ao tratamento com células CAR-T. Foram selecionados os estudos que avaliaram a viabilidade e o desempenho do CAR-T, detalhando os mecanismos que contribuíram para sua eficácia ou ineficácia, e que relataram taxas de RC, RA, SG e EFS, publicados no período entre 2000 e 2024.

A investigação e escolha dos artigos ocorreu no período entre janeiro e setembro de 2024, a obtenção dos dados foi conduzida utilizando um instrumento de coleta previamente estruturado pelo autor, com o objetivo de responder às questões norteadoras: “Quais as decorrências do tratamento com células CAR-T em pacientes com LLA?”; “Quais os efeitos colaterais mais agravantes sofridos pela terapia com células CAR-T?”; e “A utilização



de células CAR-T em indivíduos com LLA é capaz de exercer remissão com baixas taxas de reações adversas?”.

Os critérios de exclusão foram estudos privados, intransparentes e interrompidos por motivos adversos, ou aqueles que não detalharam as taxas de RC, EA, EFS e/ou SG. A seleção dos artigos considerou a amostra de pacientes, suas características clínicas e o método do estudo da terapia aplicada.

A busca dos artigos foi efetuada mediante o uso de descritores somente nos idiomas em inglês e português, cuja consulta foi realizada em bases de dados eletrônicas como o PubMed, SciELO, Periódicos Capes Scopus, *Web of Science*, J-STAGE, *China National Knowledge Infrastructure* (CNKI), ClinicalTrials.gov, *China Clinical-Trial Registry* (ChiCTR), além de dados obtidos da Anvisa, FDA e do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (NCI) e do Brasil (INCA). Para a seleção dos descritores, utilizou-se como fonte o sistema de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), selecionando os termos: “Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células-T Precursoras”, “Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras B”, “Imunoterapia Adotiva”, “Terapia por Receptor Antigênico Quimérico”, “Técnicas Imunológicas”, “Imunoterapia”, “Exaustão das Células T”, “Senescência de Células T”, “Leucemia de Células-T”, “Leucemia de Células-B”.

Além disso, foram empregados termos em inglês, utilizando descritores padronizados no *Medical Subject Headings* (MeSH) para a pesquisa em bases de dados internacionais, tais como: “Immunotherapy, Adoptive”, “Acute Lymphoblastic Leukemia”, “Immunologic Techniques”, “Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma”, “T-Cell Senescence”, “Receptors, Immunologic”, “Receptors, Chimeric Antigen”, “Receptors, Antigen, B-Cell”, “Receptors, Antigen, T-Cell”, “Immunomodulation”, “Therapy, CAR-T-Cell”, “Antigens, CD19”, “Genetic Engineering”. As variáveis analisadas incluíram: taxas de RC, incidências e gravidade das RA, dados de SG e tempo livre de recidivas (RFS). Os estudos clínicos selecionados foram analisados qualitativamente com base no Índice Metodológico para Estudos Não Randomizados (MINORS), ferramenta validada para avaliação de desenhos experimentais não randomizados<sup>62,63</sup>. A MINORS foi aplicada a cada estudo, sendo adaptados e avaliados nove itens da escala, com pontuação de 0 (não atendido), 1 (parcialmente atendido) e 2 (totalmente atendido) por critério, totalizando uma pontuação máxima de 16 para estudos não comparativos e 24 para estudos comparativos<sup>62,63</sup>. A qualidade metodológica dos estudos foi categorizada conforme critérios utilizados na literatura, sendo:  $\geq 12$  boa qualidade, 9–11 limitações aceitáveis, e  $\leq 8$  risco de viés/utilidade limitada<sup>62,63</sup>.

A análise foi conduzida exclusivamente pelo autor, que avaliou todos os critérios metodológicos de forma independente (Tabela 1). Para garantir rigor, os resultados foram revisados por um especialista externo, sem participação direta na pontuação.

## RESULTADOS

Dos 30 artigos iniciais, 17 atenderam aos critérios de inclusão. Desses, cinco estudos clínicos analisaram o uso de células CAR-T em pacientes com LLA-B (Tabela 2), detalhando minuciosamente o quadro clínico e a resposta à terapia. Outros seis estudos focaram no emprego de CAR-T em LLA-T (Tabela 3), enquanto mais seis artigos designados investigaram variações na abordagem de células com CAR para diferentes antígenos (Tabela 4), sendo considerados relevantes para a revisão. Ao final, foi totalizada a seleção de 17 artigos de pesquisa aplicada.

No estudo clínico de fases 1 e 2, realizado pela Celgene<sup>64</sup>, investigou-se a segurança e eficácia do Lisocabtagene Maraleucel em pacientes pediátricos com idades  $\leq 25$  anos com LLA-B ou LHN-B(r/r), positivos para o antígeno-CD19. O foco do estudo foi investigar a tolerabilidade e os índices de RA ao tratamento com o CAR-T em três níveis de dose (0,05; 0,15 e 0,50  $\times 10^6$  células-T-CAR+/kg), averiguando a viabilidade de cada dose estipulada<sup>64</sup>. No total, foram incluídos 21 pacientes que receberam quimioterapia de linfodepleção com fludarabina e ciclofosfamida para preparação da infusão de células CAR-T<sup>64</sup>. Dos 9 pacientes que receberam a primeira dose (0,05  $\times 10^6$  células T CAR+/kg), 7 seguiram o tratamento<sup>64</sup>. A segunda dose (0,15  $\times 10^6$  células CAR+/kg) foi administrada a 6 pacientes, e apenas 1 paciente recebeu a terceira dose (0,50  $\times 10^6$  células CAR+T/kg)<sup>64</sup>. Conjuntamente, um paciente foi submetido ao tratamento apenas com leucaférese, sendo posteriormente apurado seu óbito<sup>64</sup>. A taxa de resposta geral (RC/RCi) no 28º e 56º dia foi de 50%, com uma SG média de 7,7 meses, demonstrando estabilidade na remissão da doença durante esse período<sup>64</sup>. O estudo também relatou que a duração da resposta terapêutica (DOR) média do tratamento foi de 13,7 meses, indicando uma resposta sustentada<sup>64</sup>.

As RA variaram de acordo com a dose<sup>64</sup>. Na primeira dose, foram observadas pneumonia, sepse, viremia e neurotoxicidade, comuns em terapias com alta carga tumoral<sup>64</sup>. A segunda dose foi associada a SRC e neurotoxicidade, enquanto a terceira dose apresentou casos de edema cerebral e RA no sistema nervoso central (SNC)<sup>64</sup>. No estudo de Liu et al.<sup>10</sup>, 27 pacientes receberam a infusão do CAR-T-CD19 em uma primeira rodada de intervenção, com RC em 85%. Uma segunda rodada de infusão com o CAR-T-CD22 foi efetuada em 21



Tabela 1. Avaliação da qualidade metodológica pelo Índice Metodológico para Estudos Não Randomizados

Estudo (iD/referência)	Objetivo claro	Inclusão consecutiva	Dados prospectivos	Crítérios de desfecho adequados	Avaliação imparcial	Tempo de acompanhamento adequado	Perdas relatadas	Tamanho amostral calculado	Grupos equivalentes (comparativos)	Pontuação total/máx.
JCAR017 (NCT03743246)	2	1	2	2	1	2	2	1	1	14/24
Liu et al., 2021 <sup>10</sup>	2	1	1	2	1	2	2	1	N/A	12/16
NCT02614066	2	2	2	2	1	2	1	1	N/A	13/16
NCT02706392	2	1	2	2	1	1	2	0	1	12/24
Zhang et al. <sup>54</sup> , 2020	2	2	1	2	1	2	2	1	1	14/24
ISRCTN15323014	2	2	2	2	1	2	2	0	N/A	13/16
Tan et al., 2023 <sup>20</sup>	2	2	1	2	1	2	2	0	N/A	12/16
NCT06326463*	2	0	1	0	1	2	N/A	1	2	9/24
NCT05745181*	2	0	2	2	1	2	N/A	0	N/A	9/16
NCT06420076*	2	0	1	2	1	1	N/A	2	N/A	9/16
NCT05032599	2	1	1	2	1	1	2	1	N/A	11/16
NCT03056339	2	2	2	2	1	1	2	1	1	14/24
NCT05528887*	2	0	2	2	1	1	N/A	1	N/A	9/16
NCT05887167*	2	0	2	2	2	2	N/A	1	N/A	11/16
NCT02028455*	2	1	2	2	1	2	2	2	1	15/24
NCT05110742*	2	0	2	2	1	1	N/A	1	N/A	9/16
NCT03389035	2	1	2	2	1	1	1	1	N/A	11/16

Fonte: Adaptado de Slim et al.<sup>62</sup>.

Legendas: \* = Ensaios em recrutamento ou fase inicial (dados preliminares); N/A = Não se aplica.

dos 27 pacientes iniciais, em um período de  $\cong 1$  mês após a primeira, sendo infundidos o CAR-T-CD19/CD22. Foi constatada remissão contínua em 14 dos 21 pacientes com ambas as infusões, com um período médio de monitoramento de  $\cong 19$  meses. Relatou-se ainda EA como GVHD, SRC e neurotoxicidade<sup>10</sup>. O estudo visando o KTE-X19 analisou 55 pacientes na fase 2 do ensaio clínico, demonstrando RC em 70,9% e DOR de 12,8 meses<sup>65</sup>. As RA incluíram distúrbios cardíacos e neurotoxicidade<sup>65</sup>. Estudos clínicos adicionais em 21 pacientes com CAR-T anti-ROR1 (receptor órfão semelhante à tirosina quinase 1) e outro com CAR-T-CD5 administrados a 16 participantes com LLA, também relataram SRC, distúrbios neurológicos e infecções críticas<sup>50,66</sup>. Identificou-se, na pesquisa direcionada ao antígeno-ROR1, um aumento de SG em estimadamente 45% dos participantes, com base em uma análise realizada após  $\cong 1$  ano da administração do medicamento<sup>66</sup>. Já no estudo sintetizado por Zhang et al.<sup>54</sup> objetivando o CD19/CD22 em 52 pacientes com LLA-B, a SG foi mensurada em torno de 87%.

Em paralelo, a Tabela 3 resume os dados divulgados dos ensaios clínicos designados que empregaram o uso das células CAR-T em pacientes com LLA-T.

Nos estudos de Chiesa et al.<sup>67</sup>, células CAR-T foram desenvolvidas para reconhecer o antígeno-CD7 em blastos leucêmicos de pacientes pediátricos com LLA-T (r/r). Dos três pacientes tratados, um atingiu RC no 27º dia, sem sinais de doença residual mínima (DRM), e manteve a remissão celular por 9 meses após o TCTH (transplante de células-tronco hematopoiéticas)<sup>67</sup>. O segundo paciente apresentou remissão parcial no 28º dia, entretanto, foram registradas RA como SRC e uma infecção grave, com o paciente falecendo no 33º dia<sup>67</sup>. O terceiro teve complicações no SNC, mas com RC confirmada, permitindo a continuação do tratamento<sup>67</sup>.

No estudo de Tan et al.<sup>20</sup>, 17 dos 20 pacientes com LLA-T (r/r) tratados atingiram RC um mês após o tratamento com CAR-T-CD7. Após 27 meses, a taxa de SG foi de 42%, com 25% dos pacientes apresentando complicações infecciosas graves<sup>20</sup>. Em 67% dos pacientes recidivados, houve perda da expressão do CD7, indicando resistência ao tratamento<sup>20</sup>.

A pesquisa de Pan et al.<sup>50</sup> tratou 16 pacientes com LLA-T (r/r) com células CAR-T-CD5 editadas por CRISPR-Cas9. Todos os pacientes apresentaram RC após um mês, mas 5 faleceram por infecções severas<sup>50</sup>.



**Tabela 2.** Síntese dos estudos utilizados para a avaliação de ensaios clínicos com células CAR-T em pacientes com LLA-B

Engenharia de células CAR-T	Câncer direcionado	Politerapia	Fase(s) do estudo clínico/ n.º de participantes	Referência/ Identificação do estudo (ID)	Índices de resposta clínica	Efeitos colaterais críticos
CAR-T anti-CD19/4-1BB (JCAR017)	LLA-B(r/r) e LNH-B	CAR-T, fludarabina, ciclofosfamida	Fase 1/2 21 participantes	NCT03743246	1 - RRO ao 56º dia = 5 PR no total (1º, 2º e 3º Do) 2 - DOR: 13,7 meses em 3 PR com a 1ª Do. NIS na 2ª e 3ª Do 3 - RFS: 1ª Do - 7,7m 2ª Do - 6,9 meses 3ª Do - NIS 4 - SG: 1ª Do - 7,13 meses 2ª Do - 7,08 meses 3ª Do - 8,9 meses	1ª Do - Pneumonia, sepse, viremia e neurotoxicidade 2ª Do - SRC e neurotoxicidade 3ª Do - Edema cerebral e neurotoxicidade
CAR-T com direcionamento duplo-alvo	LLA-B(r/r) pós-transplante que expressam os antígenos-CD19/CD22	Allo-HSCT, Células-CAR-T anti-CD19/CD22, fludarabina, ciclofosfamida	Fase 1/2 27 participantes	Liu et al., 2021 <sup>10</sup>	1ª - Rodada; 27 Pt utilizaram CAR-T CD19: RC em $\cong 85\%$ (23P) 2ª - Rodada; 21 Pt tratados com CAR-T CD22: RC em $\cong 95\%$ (20 PR) Acompanhamento médio de 19,7 m após 2 rodadas: RC duradoura em 14 PR, 7 recidivas e 2 óbitos	GVHD, SRC, neurotoxicidade, hemorragia pulmonar e pneumonia crônica
Brexucabtagene autoleucel-KTE-X19 (CAR-T autólogas)	LLA-B(r/r)	CAR-T-anti-CD19, ciclofosfamida e fludarabina	Fase 1/2 125 participantes	NCT02614066	1- RC/RCi: 55 Pt, RC e RCi em 39 PR $\cong 70,9\%$ 2- DOR: 55 Pt/12,8 m (mediana) 3- SG: 55 Pt/18, 2 m (mediana) 4- RFS: 55 Pt/ 11,6 m (mediana)	Distúrbios cardíacos, gastrointestinais e no SI, além de múltiplas síndromes
CAR-T autólogas anti-ROR1	LLA-B	CAR-T anti-ROR1, fludarabina e ciclofosfamida	Fase 1 21 participantes	NCT02706392	1- RC: 20 Pt/ 1 PR com RC 2- EFS: 8 Pt/ 1 PR com EFS	Distúrbios no SI e alterações no SNC e SNP
CAR-T anti-CD19/CD22 combinadas com allo-HSCT	LLA-B(r/r)	Fludarabina e procedimentos baseados em bussulfano, ciclofosfamida, allo-HSCT e células CAR-T anti-CD19/22	Fase 1 52 participantes	Zhang et al. <sup>54</sup> , 2020	1- 52 Pt com LLA-B r/r submetidos a allo-HSCT pós RC/RCi com uso do CAR-T-19/22 2-RC: 9 casos com recidiva pós allo-HSCT + CAR-T/ 6 Pt com recaída utilizaram CAR-T19 (1) e 22 (5), 5 atingiram RC com MRD 3-EFS em 73% de PR com $\cong 12$ meses de revisão; $\cong 90$ (46) dos Pt vivos em $\cong 12$ meses pós terapia	GVHD, SRC, infecção abdominal e cistite hemorrágica

**Legendas:** allo-HSCT = transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas; CD = *cluster* de diferenciação; r/r = recidivante ou refratária; LNH-B; Linfoma não Hodgkin de células B; RCi = remissão completa com restauração hematológica incompleta; ROR1 = receptor órfão semelhante à tirosina quinase 1; RRO = Índice de resposta geral; DOR = duração da resposta terapêutica; NIS = número insuficiente de eventos; PR = pacientes que responderam ao tratamento; Pt = pacientes testados; Do = Dose testada do CAR-T; m = meses;  $\cong$  = aproximadamente; MRD- = doença residual mínima negativa; SI = sistema imunológico; SNC = sistema nervoso central; SNP = sistema nervoso periférico; GVHD = doença do enxerto contra o hospedeiro; RFS = tempo livre de recidivas; EFS = tempo livre de doença.

**Tabela 3.** Síntese dos estudos utilizados para a avaliação de ensaios clínicos com células CAR-T em pacientes com LLA-T

Categoria de células CAR-T/ antígeno(s) alvo	Câncer direcionado	Politerapia	Fase do estudo/ n.º de participantes	Referência / ID do ensaio clínico	Índices de resposta/status atual do estudo clínico
CAR-T direcionadas ao alvo-CD7 (BE-CAR7)	LLA-T (r/r)	Linfodepleção com fludarabina, ciclofosfamida Alemtuzumabe, BE-CAR7, allo-HSCT	Fase 1 3-participantes	ISRCTN15323014 Chiesa et al., 2023 <sup>47</sup>	1- Uso do CAR-T-7 em 3 P pediátricos com LLA-T r/r 2-RC: 1 P com RC no 27º dia, sem DRM e alta 52 dias após TCTH Uma análise após 9 meses confirmou a remissão duradoura 2 P em remissão no dia 19 e 25, com DRM 3 P com RC no 28º dia
CAR-T objetiva ao CD7	LLA-T (r/r) com CD7 positivas	Células CAR-T-CD7 alogênicas. Ciclofosfamida e fludarabina	Fase 1 20-participantes	Tan et al., 2023 <sup>20</sup>	1-Avaliação do curso clínico (em $\cong$ 24 meses) para 20 pacientes com LLA-T r/r que utilizaram células CAR-T-CD7 2- 17 P com RC em $\cong$ 27 meses 3-SG: Em $\cong$ 42% dos pacientes após 2 anos da infusão terapêutica CAR-T
CAR-T dirigida ao alvo CD70	LLA-T (r/r) com CD70 positivo	Fludarabina, Ciclofosfamida, CAR-T CD70 (autólogas), Medicamento: Mesna	Fase 1 "Estimativa de 24-participantes"	NCT06326463	Em fase de recrutamento: é projetada a inclusão de 24 pacientes com LLA-Tr/r e outras neoplasias hematológicas (r/r) positivas para o antígeno-alvo-CD70
CAR-T anti-CD1a	LLA-T e linfoma linfoblástico agudo de células-T	Células CAR-T anti-CD1a.	Fase 2 "Estimativa de 20 participantes"	NCT05745181	Recrutando: Estima-se a inscrição de 20 pacientes com idade entre 18 e 70 anos com LLA-T r/r ou Linfoma agudo de células-T r/r que expressam o antígeno-alvo-CD1a
CAR-T anti-CD5/CD7	LLA-T	Fludarabina, ciclofosfamida, células CAR-T CD5/CD7.	Fase 1/2 "Estimativa de 60 participantes"	NCT06420076	Em andamento: É previsto que 60 P diagnosticados com LLA-T r/r ou outras malignidades hematológicas específicas participem do ensaio clínico
CAR-T-CD5 alogênicas, compatibilizadas	LLA-T(r/r)	Fludarabina, ciclofosfamida, CAR-T-CD5	Fase 1 16-participantes	NCT05032599 Pan et al., 2024 <sup>50</sup>	1- 19 Pm/16 Pt 2-RCi: 16 P obtiveram RCi 30 dias seguintes à administração CAR-T-CD5 3-EFS em 3 P com TCTH em uma observação média de $\cong$ 14 meses

**Legendas:** allo-HSCT = transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas; CD = *cluster* de diferenciação; r/r = recidivante ou refratária; P = pacientes; DRM = doença residual mínima; TCTH = transplante de células-tronco hematopoiéticas; Pm = pacientes matriculados; Pt = pacientes testados; RC = remissão completa; RCi = remissão completa com restauração hematológica incompleta; SG = sobrevida global.

Estudos em andamento, como o NCT06326463 e NCT05745181, exploram os alvos CD70 e CD1a respectivamente, amplamente expressos em LLA-T e outras malignidades hematológicas<sup>68,69</sup>. Esses estudos, focados em moléculas ainda pouco exploradas em leucemias de células-T, buscam expandir o espectro de escolha terapêutica para casos resistentes ou com baixa expressão dos antígenos-alvo convencionalmente utilizados na terapia com células CAR-T<sup>3,4,11,16,49,50,67-70</sup>.

Os estudos demonstram altas taxas de RC em pacientes com LLA tratados com CAR-T, porém, EA como SRC, GVHD, neurotoxicidade e infecções continuam sendo

desafios significativos, especialmente com a perda da expressão dos antígenos-alvo, o que leva à recidiva em muitos casos<sup>21,50,54,64-67</sup>.

Em vista dos empecilhos significativos que ainda dificultam o sucesso terapêutico das células CAR-T<sup>3,4,21,54,59,64-67</sup>, na Tabela 4 são descritas as pesquisas clínicas mais relevantes e recentes que impulsionam o desenvolvimento e a implementação de estratégias alternativas e inovadoras, envolvendo células imunes T e/ou *natural killers* (NK) – também chamadas células assassinas – geneticamente modificadas para exercerem mecanismos antitumorais reativos aos processos imunossupressores

Tabela 4. Síntese dos principais estudos clínicos referentes a novas abordagens metodológicas utilizando células imunes modificadas com CAR

Data de início e previsão de conclusão do ensaio clínico	Modelos de células com variações do CAR	Molécula direcionada	Câncer alvo	Politerapia	Fase do estudo/ n.º de participantes	Referência/ iD do ensaio clínico
1-Data de início: 6/2017 2-Conclusão: 3/2023	Células-NK do cordão umbilical com CAR	CD19	LLA-B CD19 + r/r e outras malignidades hematológicas	Fludarabina, ciclofosfamida, células CB-NK-iC9/CAR-19/IL-15, mesnex e AP1903	Fase 1/2 49 participantes	NCT03056339
1-Data de início: 9/2021 2-Previsão de conclusão: 6/2026	CAR-T anti-CD19/BCMA/CD123/CD7-autólogas	CD19, CD123, BCMA e CD7	LLA e LLC (r/r)	CAR-T autólogas, fludarabina, ciclofosfamida	Fase 1 "Estimativa de 10 participantes"	NCT05528887
1-Data de início: 3/2024 2-Previsão de conclusão: 12/2026	CAR-T + aHSC	TAA	LLA	Células CAR-T combinadas com aHSC	Fase 1 "Estimativa de 20 participantes"	NCT05887167
1-Data de início: 2/2014 2-Previsão de conclusão: 7/2036	CAR-T anti-CD19 + EGFR	CD19 e EGFR	LLA CD19 + (r/r) /EGFR +	CAR-T anti-CD19 +/EGFRt, fludarabina e ciclofosfamida	Fase 1/2 167 participantes	NCT02028455
1-Data de início: 4/2024 2-Previsão de conclusão: 12/2027	Células CB-NK sintetizadas com CAR-5/IL15	CD5	LLA T	Fludarabina, Ciclofosfamida, CB-NK-CAR.5/IL15	Fase 1/2 "Estimativa de 48participantes"	NCT05110742
1-Data de início: 12/2017 2-Conclusão: 12/2022	CAR-CIK alogênicas anti-CD19	CD19	LLA-B(r/r)	Fludarabina, ciclofosfamida e células CAR-CIK anti-CD19	Fase 1/2 21participantes	NCT03389035 Magnani et al., 2020 <sup>47</sup>

**Legendas:** NK = *natural killers*; LLC = leucemia linfocítica crônica; EGFR = receptor do fator de crescimento epidérmico; EGFRt = receptor do fator de crescimento epidérmico truncado; aHSC = células-tronco hematopoiéticas autólogas; CB-NK = Células-NK derivadas do cordão umbilical; CAR-5/IL15; CAR anti-CD5 combinado com interleucina-15; CB-NK-CAR.5/IL15 = células-NK derivadas do cordão-umbilical sintetizadas com IL-15 e modificadas com CAR-CD5; CAR-CIK anti-CD19 = células assassinas induzidas por citocinas modificadas com CAR anti-CD19; CB-NK-iC9/CAR-19/IL15 = células-NK derivadas do cordão umbilical sintetizadas com interleucina-15, suscetível à indução de caspase-9 e domínios de CAR-CD19-CD28-zeta-2A; BCMA = antígeno de maturação de células-B; TAA = antígenos associado ao tumor.

observados em leucemias<sup>8,12,16,40,47,48,57,59,71</sup>. Entre os desafios mais comuns estão a autodestruição (fratricídio), fuga antigênica, regulação negativa dos alvos e a exaustão das células CAR-T, frequentemente interligados à seleção dos alvos com baixa especificidade ou características pleiotrópicas, ou seja, também consideravelmente presentes em células saudáveis e com funções importantes no organismo<sup>3,11,12,37,46,56,67</sup>. Portanto, a Tabela 4 destaca os estudos que exploram a expressão do CAR voltada a alvos diversificados e extensivamente expressos em LLA-B/LLA-T<sup>46-48,51,71,72-74</sup>.

Os estudos em andamento que avaliam a tecnologia CAR no tratamento da LLA e outros tumores hematológicos focam em metodologias específicas de edição genética para amplificar a persistência da resposta e otimizar os mecanismos antineoplásicos das células CAR-T<sup>4,12,32,35,46-55,57,59,67-75</sup>. Os ensaios clínicos listados na Tabela 4 estão em grande parte em fase de recrutamento ou de avaliação para publicação. Os objetivos desses estudos direcionam-se a aumentar a especificidade e minimizar

RA, como a SRC e a GVHD em pacientes com leucemias agudas. O foco está no aprimoramento da síntese e dos mecanismos de ação das células CAR-T<sup>46-48,71-74</sup>.

DISCUSSÃO

A LLA possui uma natureza agressiva, com resistência significativa às terapias tradicionais<sup>3,5,13,22,31,33,34</sup>. Os tratamentos convencionais, como quimioterapia e radioterapia padronizadas para atender pacientes com LLA, comumente propiciam reações críticas nos indivíduos e apresentam respostas variáveis de remissão<sup>1,3,8,22,31,33,34,36</sup>. A aplicação de quimioterápicos em onco-hematologia tem se mostrado insuficiente para obter remissões prolongadas<sup>1,31,33,34,36,42,44</sup>, o que impulsiona a investigação de novas estratégias terapêuticas, como a terapia com células CAR-T<sup>1,3,22,33</sup>. Estas se destacam por atingir precisamente as células malignas, reduzindo os danos colaterais observados nos tratamentos convencionais<sup>1,3,7,35,36,38,42,76</sup>.



Nesse sentido, diversos estudos atribuem a eficiência do CAR-T à sua estrutura molecular, que consiste na engenharia de células-T-CD8 autólogas ou alogênicas<sup>3-7,12,14,35,37,42,76</sup>. No desenvolvimento tradicional do CAR-T, os linfócitos-T são extraídos do próprio paciente, cultivados em laboratório e expostos a antígenos encontrados especificamente no tecido tumoral<sup>8,10,12,16,18,31,77</sup>. Para evitar o comprometimento das células saudáveis, estudos pré-clínicos verificaram que os antígenos CD19, CD20 e CD22 são amplamente expressos nas células-B mutadas, tornando-os alvos extremamente úteis para as células CAR-T no tratamento da LLA-B<sup>1-5,10,22-29,35,36,52,64,75,78,79</sup>. No entanto, os desafios continuam, especialmente no que tange à regulação negativa de antígenos, como o CD19, o que resulta em recidivas, fatos observados nos estudos descritos na Tabela 2<sup>1,52,64,65,78</sup>.

O uso do CAR-T visando múltiplos alvos, como CD19/CD22, mostrou maior durabilidade de resposta, como relatado nos estudos de Liu et al.<sup>10</sup> e Zhang et al.<sup>54</sup>. Essa metodologia sugere ser mais eficaz na superação da perda do alvo e na redução das recidivas, o que ressalta a importância de estratégias combinadas para maximizar a eficácia da terapia<sup>1,6,10,43,54,75,79</sup>.

No caso da LLA-T, a terapia CAR-T enfrenta obstáculos adicionais, como a expressão simultânea do antígeno-CD7 nas células CAR-T, que pode levar ao fratricídio das células modificadas<sup>12,20,21,49,50,55,67</sup>. Métodos como o uso do CAR-T-CD5 com deleção do gene CD5 por meio do CRISPR-Cas9 proposto no estudo de Pan et al.<sup>50</sup>, apresentaram resultados iniciais favoráveis, com alta taxa de remissão, porém, ainda com ocorrências de complicações infecciosas e resistência à terapia<sup>50</sup>.

O uso do TCTH combinado com o CAR-T tem melhorado os resultados clínicos, como registrado nos estudos de Zhang et al.<sup>54</sup> e Pan et al.<sup>50</sup>. Entretanto, a alta incidência de RA graves, como SRC e neurotoxicidade, ressalta a necessidade de uma avaliação mais rigorosa do risco antes do tratamento, especialmente em pacientes pediátricos, idosos e/ou com outras comorbidades e tumores heterogêneos<sup>10,12,19,20,44,50,54,67,76</sup>. À luz das evidências disponíveis, confere-se que as RA provêm em grande parte do protocolo de fabricação adotado pelo CAR-T, como o tipo de reagente utilizado para o crescimento das células-T, e de erros de dosagem dos reagentes utilizados na construção do CAR<sup>1,3,4,12,16,17,18,31,37,74</sup>. Efeitos perceptíveis no estudo NCT02028455, dividido em duas fases, com 43 pacientes tratados na fase 1 e 21 na fase 2, nos quais foram usados reagentes diferentes na produção do material<sup>74</sup>. Evidenciou-se que a mudança de reagente causou SRC precoce, todavia, a alternância de reagentes aumentou a atividade e duração do fármaco no organismo,

demonstrado pelos índices de EFS e LFS superiores na segunda fase, projetando nessa fase, uma SG em torno de 80% com acompanhamento médio de 1 ano, acima dos 67% reportados na fase 1<sup>74</sup>.

De forma protocolar, é proposto que a construção das células CAR-T com seletividade para atingir os blastos anômalos passa pela elaboração de quatro domínios: o de interação extracelular específica via fragmento variável de cadeia única (scFv), composto por uma ou mais proteínas sintéticas, responsáveis pelo reconhecimento individualizado dos antígenos mutados presentes nas células leucêmicas; e o da região dobradiça, que compõem com o scFV, o ectodomínio<sup>1,16,18,31,34-37</sup>.

Os outros dois domínios incluem o de transmembrana e o(s) domínio(s) coestimulatório(s) (composto pelo CD28 e/ou 4-1BB), os quais atuam como mediadores essenciais na tradução do sinal extrínseco para o meio celular intrínseco<sup>1-4,10,17,34-40,45</sup>. Essa nova molécula sintetizada visa superar a imunomodulação tumoral, como a regulação negativa do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), responsável pela apresentação de antígenos ao receptor de células-T (TCR)<sup>1,31,35,37,52,53,77</sup>.

Além disso, as células-T convencionais são comumente inibidas por moléculas imunorregulatórias do TIM (p. ex.: PD-L1, CTLA-4, TGF- $\beta$  e IL-6). Novos estudos estão investigando a combinação do CAR-T com bloqueadores de *checkpoints* imunológicos como PD-1-knockout, com o intuito de superar essa resistência tumoral<sup>17,18,42,50,64,77</sup>. Outra abordagem documentada consiste em células CAR-T acrescentadas com domínios coestimulatórios de indução de interleucinas, como a IL-12, IL-15 e/ou IL-18, esse incremento pode promover a morte das células aberrantes no TIM, cooperando com uma maior de ativação das células-T, aumentando sua expansão e persistência *in vivo*<sup>16-18,31,35,38,44,46,53,71,77</sup>.

Portanto, postula-se que a síntese acurada do CAR-T com afinidade para as biomoléculas-alvo mutadas na LLA, em conjunto com os mecanismos bioquímicos exercidos pelos domínios de sinalização do CAR, corroboram uma remissão sustentada<sup>1,3,17,34-37,56,75-77</sup>.

Entretanto, compreende-se a partir dos estudos investigados que a LLA apresenta um grau elevado de heterogeneidade molecular e histológica, o que reflete nos diferentes resultados entre os distintos perfis de pacientes, provocando variações nos índices de recidiva, SG e DOR, comprometendo o sucesso terapêutico<sup>1,5-12,14,15,20,35,41,45,47,54,64-67</sup>. Essa hipótese pode ser explicada pela formação de subclones resistentes durante o tratamento, repressão dos antígenos-alvo e mutações genéticas e epigenéticas no TIM, efeitos que, somados às RA, culminaram em intercorrências letais aos indivíduos testados<sup>10,20,37,46,47,50,54,64-67,74</sup>.



Diante dessas limitações, o estudo NCT03056339 almejou a administração de um CAR-anti-CD19 conectado a um modelo atípico de células-NK, extraídas do cordão umbilical de fontes alogênicas, com propriedades de vigilância, citotoxicidade e comunicação entre sistema imune adaptativo e inato<sup>1,3,12,18,42,46</sup>. Essa proposta direcionou-se a solucionar a GVHD e complicações sintomáticas, atreladas ao TIM e casos de incompatibilidade entre o doador alogênico e o paciente<sup>42,46,55-58,77</sup>.

Os resultados foram promissores, demonstrando segurança considerável em 11 indivíduos, com ausência de casos de GVHD e SRC<sup>46</sup>. Todavia, sintomas extrapiramidais como distúrbios cardíacos e sanguíneos, além de infecções persistentes foram constatados, o que se assemelha as RA identificadas nos estudos com o CAR-T<sup>46</sup>. Foi detectado RC em 7 dos 11 pacientes testados com o CAR-NK, sob um período de  $\approx 13$  meses de tratamento, sendo registrada resposta clínica um mês após o início da terapia<sup>46</sup>.

O estudo de Magnani et al.<sup>47</sup> utilizou um modelo CAR-CIK (células assassinas induzidas por citocinas modificadas com CAR) alogênico modificado via vetor não viral para expressar um CAR-anti-CD19, destinados a reduzir o tempo de produção e atenuar ou evitar RA propiciadas pela transfusão, alcançando boa parte dos objetivos propostos. O estudo verificou os efeitos do fármaco em 13 pacientes, sendo documentada a inexistência de reações diretas de GVHD, e atribuindo RC a 61% dos participantes, com persistência *in vivo* por até 10 meses<sup>47</sup>. Esses dados corroboram, em partes, os achados da pesquisa NCT03056339, que, embora sejam derivadas de modelos alogênicos diferentes, propõe novas metodologias de produção do medicamento e implementam estratégias inéditas de modulação genética, para conferir maior persistência *in vivo*, resistência ao tumor, e compatibilidade com o paciente<sup>18,31,42,46,47,57</sup>.

Evidencia-se que as terapias com células CAR-T oferecem um potencial significativo de remissão no tratamento da LLA, mas o sucesso terapêutico depende da identificação precisa de mais alvos moleculares e do controle rigoroso dos EA<sup>3,4,10,13,19,28,35,39,44,50,54,59,76</sup>. A heterogeneidade da doença e os mecanismos de evasão tumoral requerem uma abordagem personalizada para minimizar as complicações e maximizar a eficácia terapêutica<sup>4,5,8,14-16,34,35,40,45,46,50,57</sup>. A combinação do CAR-T com terapias complementares, como TCTH, mostra-se pertinente, mas ainda são necessários mais estudos para validar essas abordagens em larga escala<sup>10,19,20,21,54,67</sup>. Os resultados indicam que, apesar do progresso significativo, as terapias com CAR-T ainda precisam de melhorias para aumentar sua segurança<sup>3,5,8,10,15,16,22,35,40,46,40,19</sup>.

## CONCLUSÃO

Novos estudos voltados à imunologia molecular e à oncologia são cruciais para desenvolver tratamentos mais precisos. Com base na literatura atual, observa-se que o emprego do CAR-T para LLA representa uma estratégia promissora, com capacidade de eliminar o tumor, preservar as células saudáveis e recuperar a saúde de muitos indivíduos.

A validação dessa terapia demanda mais evidências, pois, mesmo com relatos de remissão, os números de recidivas, mortalidade e RA foram significativos. Muitos ensaios clínicos demonstraram taxas de remissão tumoral acima de 85% e resposta duradoura em mais de 50% dos casos. Todavia, as complicações, como a SRC e GVHD, estão presentes em grande parte das pesquisas, o que reforça a necessidade de investigações adicionais e desenvolver estratégias profiláticas para as reações graves.

Os EA, a perda do antígeno-alvo e a imunossupressão tumoral são as principais causas de infortúnios na imunoterapia com o CAR-T. Para enfrentar esses desafios, novas gerações dessas células incorporando interleucinas e enzimas estão sendo desenvolvidas. No entanto, a produção desse medicamento continua complexa, em razão do processo de extração das células do próprio paciente e de possíveis erros no processo de construção. Como perspectivas, técnicas inovadoras, como o uso de iPSC e engenharia genética com CRISPR-Cas9, estão sendo testadas para melhorar a eficiência da terapia, possibilitando maior SG ou até mesmo a cura.

Dessa forma, é imprescindível uma avaliação holística das inúmeras variáveis presentes no tratamento da LLA, averiguando-se a adequação de terapias complementares para superar os desafios impostos pelo tumor e das limitações da terapia CAR-T, a fim de melhorar os resultados e reduzir complicações associadas à doença e ao tratamento.

## CONTRIBUIÇÃO

Guilherme dos Santos Elias participou de todas as etapas da construção do artigo, desde a sua concepção até a aprovação da versão final a ser publicada.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO INTERESSES

Nada a declarar.

## DECLARAÇÃO DISPONIBILIDADE DE DADOS

Todos os conteúdos subjacentes ao texto do artigo estão contidos no manuscrito.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (Fapes). Vitória (ES), Brasil.

## REFERÊNCIAS

1. Sheykhhasan M, Manoochehri H, Dama P. Use of CAR T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study. *Cancer Gene Ther.* 2022;(29):1080-96. doi: <https://doi.org/10.1038/s41417-021-00418-1>
2. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7:e577. doi: <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
3. Aureli A, Marziani B, Venditti A, et al. Acute lymphoblastic leukemia immunotherapy treatment: now, next, and beyond. *Cancers.* 2023;15(13):3346. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15133346>
4. Chen Z, Xin Q, Wei W, et al. The pathogenesis and development of targeted drugs in acute T lymphoblastic leukaemia. *Br J Pharmacol.* 2023;180(8):1017-37. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.16029>
5. Huang F-L, Liao E-C, Li C-L, et al. Pathogenesis of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: molecular pathways and disease treatments (review). *Oncol Lett.* 2020;20(1):448-54. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11583>
6. Zuckerman T, Rowe JM. Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *F1000Prime Rep.* 2014;6:59. doi: <https://doi.org/10.12703/p6-59>
7. Yoon J-H, Lee S. Diagnostic and therapeutic advances in adults with acute lymphoblastic leukemia in the era of gene analysis and targeted immunotherapy. *Korean J Intern Med.* 2024;39(1):34-56. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2023.407>
8. Kansal R. Diagnosis and molecular pathology of lymphoblastic leukemias and lymphomas in the era of genomics and precision medicine: historical evolution and current concepts-part 2: B-/T-Cell acute lymphoblastic leukemias. *Lymphatics.* 2023;1(2):118-54. doi: <https://doi.org/10.3390/lymphatics1020011>
9. Liu Y, Easton J, Shao Y, et al. The genomic landscape of pediatric and young adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2017;49:1211-8. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3909>
10. 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;96:671-9. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.26160>
11. AlMoshary M, Altahan SM, Alswayyed AF. Early response and outcomes of bone marrow to chemotherapy in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pak J Med Sci.* 2024;40(5):979-84. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.40.5.7584>
12. Dourthe ME, Baruchel A. CAR T-cells for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *EJC Paediatr Oncol.* 2024;3:100150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejcped.2024.100150>
13. Campos-Sanchez E, Toboso-Navasa A, Romero-Camarero I, et al. Acute lymphoblastic leukemia and developmental biology: a crucial interrelationship. *Cell Cycle.* 2011;10(20):3473-86. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.10.20.11979>
14. Coccaro N, Anelli L, Zagaria A, et al. Next-generation sequencing in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2929. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20122929>
15. Comeaux EQ, Mullighan CG. TP53 Mutations in hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(3):a026286. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026286>
16. Jing J, Ma Y, Xie Z, et al. Acute T-cell lymphoblastic leukemia: chimeric antigen receptor technology may offer a new hope. *Front Immunol.* 2024;15:1410519. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1410519>
17. Patel J, Gao X, Wang H. An update on clinical trials and potential therapeutic strategies in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7201. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24087201>
18. Tomasik J, Jasiński M, Basak GW. Next generations of CAR-T cells - new therapeutic opportunities in hematology? *Front Immunol.* 2022;13:1034707. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1034707>
19. Pan J Cordo V, van der Zwet JCG, Canté-Barrett K, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia: a roadmap to targeted therapies. *Blood Cancer Discov.* 2020;2(1):19-31. doi: <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-20-0093>
20. Tan Y, Shan L, Zhao L, et al. Long-term follow-up of donor-derived CD7 CART-cell therapy in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2023;16(34):1-15. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01427-3>
21. Araújo LGL, Rodrigues VP, Silva MML, et al. Perfil demográfico e clínico de casos de neoplasias hematológicas em crianças e adolescentes. *Rev Bras Cancerol.* 2022;68(2):e-242356. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n2.2356>
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2022. Anvisa aprova 3º produto de terapia avançada para tratamento do câncer, 2022 out 26. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-3o-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-do-cancer>



23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2022. Anvisa aprova mais um produto de terapia avançada para tratamento de câncer no Brasil, 2023 dez 29. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-mais-um-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-do-cancer-no-brasil>
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2022. Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer, 2022 fev 23. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2022. Anvisa aprova registro de produto de terapia avançada para câncer, 2022 abr 1. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-registro-de-produto-de-terapia-avancada-para-cancer>
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2022. Autorizada pesquisa nacional com células CAR-T para tratar câncer, 2022 jul 13. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/autorizada-pesquisa-nacional-com-celulas-car-t-para-tratar-cancer-1>
27. Bhattarai N. Assessing immunogenicity of products for gene therapy and t cell therapy [Internet]. [Sem local]: FDA; 2017. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/biologics-research-projects/assessing-immunogenicity-products-gene-therapy-and-t-cell-therapy>
28. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: FDA; 2017. FDA approval brings first gene therapy to the United States. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>
29. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: FDA; 2017. FDA approves tisagenlecleucel for B-cell ALL and tocilizumab for cytokine release syndrome. [acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tisagenlecleucel-B-cell-all-and-tocilizumab-cytokine-release-syndrome>
30. Ministério da Saúde (BR). Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 21, de 10 de dezembro de 2021. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mesilato de Imatinibe no Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo do Adulto. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 10 dez 2021; Edição 234;Seção 1:111.
31. Pan K, Farrukh H, Chittepu VCSR, et al. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41:119. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02327-z>
32. American Cancer Society [Internet]. Atlanta: ACS; ©2025. Acute lymphocytic leukemia (ALL) subtypes and prognostic factor, 2018 out 17. [Acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/acute-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>
33. National Cancer Institute [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2024. Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ)—Patient Version. [Acesso 2025 maio 15]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/adult-all-treatment-pdq>
34. Chen Y-J, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T: what is next? *Cancers*. 2023;15(3):663. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15030663>
35. Alnefaie A, Albogami S, Asiri Y, et al. Chimeric antigen receptor T-cells: an overview of concepts, applications, limitations, and proposed solutions. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2022;10:797440. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.797440>
36. Ren A, Tong X, Xu N, et al. CART T-cell immunotherapy treating T-ALL: challenges and opportunities. *Vaccines*. 2023;11(1):165. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines11010165>
37. Mohanty R, Chowdhury CR, Arega S, et al. CAR T cell therapy: a new era for cancer treatment (Review). *Oncology Reports*. 2019;42(6):2183-95. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2019.7335>
38. Boyiadzis MM, Dhodapkar MV, Brentjens RJ, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T therapies for the treatment of hematologic malignancies: clinical perspective and significance. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):137. doi: <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0460-5>
39. Li YR, Lyu Z, Chen Y, et al. Frontiers in CAR-T cell therapy for autoimmune diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2024;45(9):839-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2024.07.005>
40. National Cancer Institute [Internet]. Washington: NCI; [sem data]. CART T cells: engineering patients' immune cells to treat their cancers, 2025 fev 26. [acesso 2025 mar 10]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
41. Weber F, Carrijo MF, Pereira Érica R, et al. Tratamento da leucemia linfóide aguda em crianças: uma revisão narrativa. *Braz J Develop*. 2023;9(4):13353-69. doi: <https://doi.org/10.34117/bjdv9n4-054>
42. Park CH. Making potent CAR T Cells using genetic engineering and synergistic agents. *Cancers*. 2021;13(13):3236. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13133236>



43. Wei J, Han X, Bo J, et al. Target selection for CAR-T therapy. *J Hematol Oncol.* 2019;12(62):1-9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0758-x>
44. Iriguchi S, Kaneko S. Toward the development of true “off-the-shelf” synthetic T-cell immunotherapy. *Cancer Science.* 2019;110(1):16-22. doi: <https://doi.org/10.1111/cas.13892>
45. Liu J, Jiang P, Lu Z, et al. Decoding leukemia at the single-cell level: clonal architecture, classification, microenvironment, and drug resistance. *Exp Hematol.* 2024;13(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/s40164-024-00479-6>
46. M.D. Anderson Cancer Center Maryland: NIH; ©2025. Umbilical & cord blood (CB) derived CAR-engineered NK cells for B lymphoid malignancies. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2024 [acesso 2025 mar 25]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03056339>
47. Magnani CF, Gaipa G, Lussana F, et al. Sleeping beauty-engineered CAR T cells achieve antileukemic activity without severe toxicities. *J Clin Invest.* 2020;130(11):6021-33. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI138473>
48. Newman H, Teachey DT. A bright horizon: immunotherapy for pediatric T-Cell malignancies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8600. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23158600>
49. Sánchez-Martínez D, Baroni ML, Gutierrez-Agüera F, et al. Fratricide-resistant CD1a-specific CAR T cells for the treatment of cortical T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2019;133(21):2291-304. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-882944>
50. Pan J, Tan Y, Deng B, et al. Previous-transplant or new-match donor CD5 CAR T cells in pediatric and adult relapsed/refractory T-ALL: first-in-human, phase 1 study [Internet]. In: 29<sup>o</sup> Congress of the European Hematology Association (EHA); 2024 Jun 13-16; Madrid: EHA Library; 2024.
51. Sasine J. Feasibility and safety of collecting and combining autologous hematopoietic stem cells with chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy in subjects with relapsed/refractory hematological malignancies [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2025 [acesso 2024 abr. 2]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05887167>
52. Xu X, Sun Q, Liang X, et al. Mechanisms of relapse after CD19 CAR T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia and its prevention and treatment strategies. *Front Immunol.* 2019;10:2664. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02664>
53. Zhang P, Meng J, Li Y, et al. Nanotechnology-enhanced immunotherapy for metastatic cancer. *Innovation (Camb Mass).* 2021;2(4):100174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100174>
54. Zhang Y, Chen H, Song Y, et al. CAR T-cell therapy as a bridge to hematopoietic stem cell transplantation for refractory/relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol.* 2020;189(1):146-52. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16339>
55. Zhang Y, Li C, Du M, et al. Allogenic and autologous anti-CD7 CAR-T cell therapies in relapsed or refractory T-cell malignancies. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):61. doi: <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00822-w>
56. Zheng R, Zhu X, Xiao Y. Advances in CAR-T-cell therapy in T-cell malignancies. *J Hematol Oncol.* 2024;17(1):49. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01568-z>
57. Iriguchi S, Yasui Y, Kawai Y, et al. A clinically applicable and scalable method to regenerate T-cells from iPSCs for off-the-shelf T-cell immunotherapy. *Nat Commun.* 2021;12(430):1-15. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20658-3>
58. 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.* 2019;10(1):341. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1455-y>
59. Ceppi F, Wilson AL, Annesley C, et al. Modified manufacturing process modulates CD19CAR T-cell engraftment fitness and leukemia-free survival in pediatric and young adult subjects. *Cancer Immunol Res.* 2022;10(7):856-70. doi: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-21-0501>
60. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs.* 2005;52(5):546-53. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>
61. Oermann MH, Knafl KA. Strategies for completing a successful integrative review. *Nurse Author Ed.* 2021;31(3-4):65-68. doi: <https://doi.org/10.1111/nae2.30>
62. Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* 2003;73(9):712-6. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x>
63. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Mil Med Res.* 2020;7(7):1-11. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00238-8>
64. Celgene. A study to evaluate the safety and efficacy of JCAR017 in pediatric subjects with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) and B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2024 [acesso 2025 mar 15]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03743246>
65. Kite A Gilead Company. A study evaluating the safety and efficacy of brexucabtagene autoleucel (KTE-X19) in





- adult subjects with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ZUMA-3). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [acesso 2025 mar 18]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614066>
66. Fred Hutchinson Cancer Center. Genetically modified T-cell therapy in treating patients with advanced ROR1+ malignancies. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2022 [acesso 2025 mar 31]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02706392>
  67. Chiesa R, Georgiadis C, Syed F, et al. Base-edited CAR7 T Cells for relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2023;389(10):899-910. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2300709>
  68. St. Jude Children's Research Hospital. CAR T-cell therapy directed to CD70 for pediatric patients with hematological malignancies. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2025 [acesso 2025 jun 19]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06326463>
  69. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. Clinical study of anti-CD1a CAR-T in the treatment of R/R acute T-lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2023 [acesso 2023 fev 27]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05745181>
  70. Essen Biotech. Sequential CAR-T cells therapy for CD5/CD7 positive T-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma using CD5/CD7-specific CAR-T cells (BAH246). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2024 [acesso 2025 mar 1]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06420076>
  71. M. D. Anderson Cancer Center. Phase I/II study of CD5 CAR engineered IL15-transduced cord blood-derived NK cells in conjunction with lymphodepleting chemotherapy for the management of relapsed/refractory hematological malignancies. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2025 [acesso 2025 jun 1]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05110742>
  72. The Affiliated People's Hospital of Ningbo University. Study of CAR-T cell therapy in the treatment of relapsed/refractory hematological malignancies. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2022 [acesso 2025 mar 6]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05528887>
  73. Fondazione Matilde Tettamanti Menotti De Marchi Onlus. Transposon-manipulated allogeneic CARCIK-CD19 cells in pediatric and adult patients with r/r ALL post HSCT (CARCIK). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2023 [atualizado 2025 maio 6]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03389035>
  74. Seattle Children's Hospital. A pediatric and young adult trial of genetically modified T cells directed against CD19 for relapsed/refractory CD19+ leukemia. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2024 [acesso 2025 maio 26]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02028455>
  75. Ghorashian S, Lucchini G, Richardson R, et al. CD19/CD22 targeting with cotransduced CAR T cells to prevent antigen-negative relapse after CAR T-cell therapy for B-cell ALL. *Blood*. 2024;143(2):118-23. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2023020621>
  76. Cao XY, Zhang JP, Zhao YL, et al. Analysis benefits of a second Allo-HSCT after CAR-T cell therapy in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia who relapsed after transplant. *Front. Immunol*. 2023;14:1191382. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1191382>
  77. Mazinani M, Rahbarizadeh F. CAR-T cell potency: from structural elements to vector backbone components. *Biomark Res*. 2022;10(70):1-24. doi: <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00417-w>
  78. Xu J, Luo W, Li C, et al. Targeting CD22 for B-cell hematologic malignancies. *Exp Hematol Oncol*. 2023;12(1):90. doi: <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00454-7>
  79. 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*. 2021;27:1797-805. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01497-1>

Recebido em 27/11/2024  
Aprovado em 16/6/2025

