

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO
CURSO DE MEDICINA**

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado

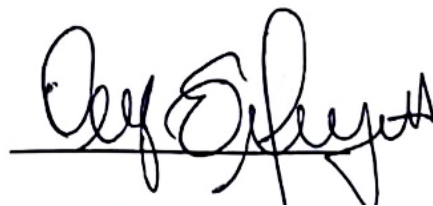
Uso de células CAR-T no tratamento da Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

realizado pelo(s) aluno(s)

Gabriel Roldão Marconi e Victor Volpe Gouvea Soares

está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Denys Fujimoto

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Denys Fujimoto', written over a horizontal line.

Assinatura do Orientador do Trabalho

**UNIVERSIDADE DE MEDICINA
SANTO AMARO**

Gabriel Roldão Marconi e Victor Volpe Gouvea Soares

**Uso de células CAR-T no tratamento da Leucemia
linfoblástica aguda (LLA)**

**São Paulo
2024**

Gabriel Roldão Marconi e Victor Volpe Gouvea Soares

**Uso de células CAR-T no tratamento da
Leucemia linfoblástica aguda (LLA)**

Projeto de Pesquisa para Conclusão de
Curso apresentado ao Curso de Medicina
da Universidade Santo Amaro – UNISA,
como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.

Orientador(a) Prof. O Dr. Denys Fujimoto

São Paulo

2024

M256u

Marcon, Gabriel Roldão

Uso de células CAR-T no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) / Gabriel Roldão Marconi, Victor Volpe Gouvea Soares. – São Paulo, 2024.

26 p. : il., Color.

Orientador: Prof. Dr. Denys Eiti Fujimoto.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Tratamento. 2. LLA. 3. CAR-T. I. Soares, Victor Volpe Gouvea. II. Fujimoto, Denys Eiti. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 618

Gabriel Roldão Marconi e Victor Volpe Gouvea Soares

**Uso de células CAR-T no tratamento da Leucemia
linfoblástica aguda (LLA)**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina
da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para
obtenção do título Bacharel em Medicina.**

Orientador: Prof. Dr. Denys Fujimoto

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Denys Fujimoto
Orientador

Profa. Dra. Debora Driemeyer Wilbert
Avaliador

Prof. Dr. Me. Henrique Mantoan
Avaliador

Conceito Final

Gabriel Roldão Marconi, Victor Volpe Gouvea Soares, Denys Fujimoto. *Uso de células CAR-T no tratamento da Leucemia linfoblástica aguda (LLA)*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

Introdução: A LLA é uma neoplasia maligna do sangue que se apresenta principalmente em pacientes pediátricos, sendo uma neoplasia de relativa alta mortalidade e taxa recidiva, para tentar mudar isto está começando a ser adotado o uso de células CAR-T, sendo este um tratamento inovador de alta eficácia com possibilidade de remissão prolongada entretanto demonstra certos desafios quanto a sua aplicação e segurança

Métodos: foi realizada uma revisão sistemática utilizando a plataforma pubmed. resultado e discussão foi relatado que apesar da alta eficácia em levar o paciente a remissão e de a manter por períodos prolongados, os riscos de efeitos colaterais e o seu custo elevados dificultaram sua aprovação para uso geral.

Resultado: Apesar de seus vários benefícios, ainda é necessário mais estudos para determinar a taxa de efeitos colaterais e sendo assim sua segurança e como contorná-los.

Palavras-chave: LLA. CAR-T. Complicações. Eficácia. Prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a malignant blood neoplasm that primarily affects pediatric patients. Despite being a highly lethal disease with a significant relapse rate, innovative therapies such as CAR-T cell therapy are emerging as promising treatments with potential for long-term remission. However, their implementation and safety present certain challenges.

Methods: A systematic review was conducted using the PubMed platform.

Results and Discussion: Although CAR-T cell therapy has shown high efficacy in inducing and maintaining remission, the risk of adverse effects and high costs have hindered its widespread adoption.

Conclusion: Despite its numerous benefits, further studies are needed to determine the rate of adverse effects and to establish its safety and management strategies.

Keywords: ALL. CAR-T. Complications. Efficacy. Prognosis.

RESUMO

Este estudo visa avaliar os limites e eficácia do tratamento com células CAR-T na LLA, analisando sua segurança, efetividade e comparando com terapias convencionais. A LLA, apesar dos avanços farmacológicos, mantém baixas taxas de cura, logo, esse estudo se justifica pela busca de terapias inovadoras. A metodologia consistirá em revisão sistemática de artigos indexados em bases de dados online, com critérios de inclusão relacionados aos descritores da doença e do tratamento com CAR-T. A análise dos dados abordará resultados de estudos sobre eficácia, complicações e comparações com tratamentos convencionais. A discussão destaca os desafios específicos no tratamento da LLA, a eficácia diferenciada entre os subtipos e as complicações associadas ao uso de células CAR-T. Conclui-se então, que, apesar dos avanços, são necessárias mais pesquisas para superar desafios logísticos, de segurança e eficácia, buscando trazer melhores terapias para pacientes com LLA.

Palavras-chaves: Leucemia Linfoblástica Aguda; CAR-T; Imunoterapia;

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | |
| 5 2. OBJETIVOS..... | |
| 10 2.1 Objetivo Geral..... | 10 |
| 2.2 Objetivos Específicos..... | 10 |
| 3. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE..... | 11 |
| 4. MÉTODOS..... | 11 |
| 4.1 Tipo de pesquisa..... | 11 |
| 4.2 Local da pesquisa..... | 11 |
| 4.3 Sujeitos da pesquisa/amostragem..... | 11 |
| 4.4 Critérios éticos..... | 11 |
| 4.5 Critérios para inclusão e exclusão..... | 12 |
| 4.5.1 Critérios de Inclusão..... | 12 |
| 4.5.2 Critérios de Exclusão..... | 12 |
| 4.6 Descrição da coleta de dados..... | 12 |
| 4.7 Variáveis de estudo..... | 12 |
| 4.8 Organização do estudo..... | 12 |
| 4.9 Instrumento de coleta de dados..... | 13 |
| 4.10 Análise dos dados..... | 14 |
| 4.11 Análise de risco e benefícios para a população estudada..... | 15 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 15 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | |
| | 17 |
| 7. REFERÊNCIAS..... | 18 |

1. INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda é uma forma de câncer que tem como alvo os linfócitos. Sua incidência na população demonstra-se como algo não tão frequente, nos Estados Unidos ela tem uma incidência que varia na média entre 1,5-1,7/100000. Existem dois tipos principais de LLA que se determinam com base no tipo de Linfócito afetado, LLA-T e LLA-B (1).

A LLA representa o principal diagnóstico de doença oncológica em pacientes pediátricos, tendo seu pico de diagnóstico entre os 2 e 5 anos. Em estudos foi observado que pacientes de descendência latina e hispânica possuem um risco 40 vezes maior de desenvolver LLA na infância quando comparados a pacientes de etnia não hispânica (2).

Essa diferença observada durante a infância parece se estender por toda a vida dos pacientes, sendo observado que adolescentes e jovens adultos hispanicos e latinos possuem 2 vezes mais chance de desenvolver a LLA, quando comparado com outros etnias, devemos também considerar que a incidência da doença nestes grupos vem crescendo nas últimas décadas, em uma taxa de aproximadamente 0,64% por ano, enquanto a taxa de incidência em outros grupos étnicos continua estável (2).

No Brasil, por exemplo, foi possível observar que a cidade de Manaus é aquela que possui a maior incidência de LLA do Brasil, tendo uma taxa de em média 5,7 casos por 100 mil habitantes, coincidindo com o fato dessa ser a cidade com a maior taxa de descendência da população indígena (2).

A susceptibilidade genética dos pacientes para desenvolver a LLA, é pouco conhecida, tirando casos onde temos uma trissomia do 21 e defeitos raros no reparo do DNA. A incidência de doenças hematológicas malignas gira em torno de 4% em pacientes com síndromes genéticas que predisõem o surgimento de doenças oncológicas como na síndrome de Li-Fraumeni (2).

A LLA é uma patologia que possui alta chance de recaída da doença. Nesse viés, foram observados os casos de recaída, que as células neoplásicas tinham alterações genéticas similares ao momento do diagnóstico ou até mesmo totalmente diferentes das no momento diagnóstico (3).

E visto que se tivermos células totalmente diferentes da inicial iremos ter uma nova leucemia. Estudos demonstram que esses blastos leucêmicos são muito mais resistentes a várias drogas quimioterápicas. Alguns mecanismos de resistência justificariam esse efeito sendo um deles a seleção de um sub clone leucêmico pré-existente ou de um clone que obteve a mutação tudo isso em função da pressão exercida pelo tratamento quimioterápico (3).

As LLAs de forma geral surgem de uma série de alterações genéticas, no caso das leucemias LLA-B totais, incluindo genes como: ETV6-RUNX1, BCR-ABL1. Outros casos onde temos incidência de leucemia seria nas hiperplasias e também nas poliploides, é essencial conhecer esses fatores genéticos uma vez que elas definem prognósticos e definem parte do processo de estratificação de risco (3).

A fusão e a translocação desses genes, dão oportunidade para as células precursoras linfóide e células troncos, de realizar o processo leucêmico, seja por ativação de certos genes ou pela desregulação de genes que deveriam regular o processo de desenvolvimento linfóide normal (3).

A LLA de células B é a forma mais comum de leucemia infantil representando 85% de todos os casos e geralmente afeta crianças entre 2 a 5 anos de idade. Ela ocorre quando os linfoblastos B, células B imaturas, se tornam cancerosas e multiplicam-se sem controle. Ela se manifesta principalmente no tecido da medula óssea, no sangue e no sistema linfático (3).

Já a LLA de células T é menos comum, e afeta cerca de 15% dos pacientes portadores de LLA. Nesse tipo de leucemia, as células T imaturas, conhecidas como linfoblastos de células T (LLA-T), adquirem comportamento de célula neoplásica, caracterizado por multiplicação exacerbada e desregulada destas células.

Embora os dois tipos de LLA, B e T sejam semelhantes em sua patogênese, apresentam diferenças de prognóstico do paciente. A LLA-T tende a ser mais agressiva e com pior prognóstico geralmente irá se apresentar no paciente como uma contagem aumentada das células da série branca e uma massa mediastinal, respondendo pior aos tratamentos quimioterápicos quando comparada a LLA-B. (4)

Ao analisarmos os fatores genéticos que compreendem a LLA-T iremos observar que elas irão estar presentes em 50% de todos os casos, mas diferentes do que ocorre na LLA-B a presença de certos genes não irão servir para fazer a

estratificação do risco e nem do impacto prognóstico exercido. Em alguns casos a translocação dos genes irá resultar na justaposição de genes oncogênicos para receptores de células T o que acaba por levar uma "super-expressão" de genes oncogênicos em células precursoras de células T (4).

Outro fator de suma importância na LLA-T foram alterações epigenéticas, que são aquelas que ocorrem devido a fatores externos, onde foi observado que nesse tipo de leucemia temos uma taxa de mutação altíssima nos genes que interagem com as histonas. Essas alterações epigenéticas, também exercem importante função quando pensamos em resistência aos tratamentos quimioterápicos, uma vez que o uso de certos quimioterápicos irão estimular a re-expressão de genes que sofreram de uma hipermetilação. Diante dos tratamentos com eficácia limitada no tratamento da LLA-T, a terapia utilizando células CAR-T foi desenvolvida, a fim de melhorar a qualidade de vida dos portadores da doença (4).

As modalidades tradicionais para o tratamento da leucemia aguda consiste em duas grandes medidas, a quimioterapia e a radioterapia, mas recentemente uma nova modalidade ganhou força devido a sua alta eficácia sendo esta a imunoterapia, onde permitimos que o sistema imune do paciente engaje e ataque o tumor, onde dentro de várias possíveis modalidades de abordagens imunológicas as células CAR-T demonstraram o melhor desempenho clínico (5).

De forma sucinta o sistema imune será composto da resposta inata e resposta adaptativa, sendo o conjunto de ambas a principal barreira contra infecções e malignidades, a imunoterapia irá melhorar a capacidade do sistema imune de identificar e de matar as células tumorais (5).

Além de tudo isso, devemos destacar que LLA é uma doença que possui uma chance de recaída como toda doença oncológica, para conseguir evitá-la devemos sempre após os tratamento fazer a quantificação de doença residual no corpo do paciente, de forma simples esse dado irá indicar como o paciente está respondendo ao tratamento, mostrando desde já o prognóstico do paciente e seu risco de recaída da doença (6).

Para determinar a quantidade de doença residual no paciente, devemos inicialmente determinar a quantidade de blastos presentes no corpo do paciente, para isso podemos usar a citometria de fluxo, esta já irá me diferenciar os blastos

leucêmicos de células normais por meio da expressão de seus vários antígenos expressados, alguns desses que podem desaparecer conforme o paciente é tratado para a sua doença. Por exemplo, para identificar blastos originários de células B podemos buscar os seguintes marcadores: CD 10/19/45 (6).

Lembrando sempre uma informação essencial: se esses pacientes receberem terapias que tenham como alvo esses antígenos, eles podem por esse motivo aparecerem negativos no exame, e se esses antígenos forem negativos desde o diagnóstico se torna inútil usar elas como alvo terapêutico (6).

Outro possível método diagnóstico para rastrear a LLA seria por meio do PCR, sendo que este poderá detectar mutações genéticas que possam estar presentes na LLA-B ou LLA-T, como por exemplo o gene BCR-ABL1 (6).

Em métodos tradicionais de tratamento, usando o tratamento poliquimioterápico a quantificação de doença residual deve ser feito no momento em que o paciente entra em remissão da doença o que geralmente ocorre de 2-4 semanas após o início da terapêutica, onde se o paciente tiver um numero basicamente indetectável de blastos após essas condutas é que o paciente possuiria uma doença quimiossensível, devendo ser repetidos durante as fases de consolidação do tratamento. Esse mesmo conceito aplicado com a quimioterapia pode ser aplicado para os tratamentos com células CAR-T para observar a efetividade do tratamento (7).

As células CAR-T, são consideradas como a nova fronteira no tratamento de neoplasias principalmente as hematológicas, tendo apresentado bons resultado em tratar a LLA e linfomas de células B, A terapia de modo geral consiste em coletar células T do paciente e realizar mudanças genéticas de modo a elas expressarem em sua membrana um receptor para antígenos que antes ela não possuía, gerando assim uma molécula chimerica (7).

O uso de células T, para o tratamento das LLA não é algo recente tendo seu primeiro uso para tratar os tumores na década de 80, principalmente já nessa época tentaram a aplicar esse tratamento inovador nos tratamentos das leucemias refratárias. Mas foi no começo dos anos 2000 que foi possível desenvolver os receptores TCR que é uma proteína presente na superfície das células T do sistema imunológico. O TCR não desencadeia reações imunológicas por si só, mas atua

como receptor. Ele pode reconhecer vários tipos de câncer por meio de um antígeno leucocitário humano (HLA). Este receptor de membrana mostrava que os mesmos já conseguiam sinalização celular, e que inicialmente não demonstrou uma produção significativa de imunidade por meio dos receptores CD3, foi somente com os receptores do tipo CD28 onde foi observada uma produção significativa de imunidade (8).

Esses receptores que irão servir como co-estimuladores do tipo CD28 e 4-1BB irão servir principalmente como co-estimuladores para as células CAR-T que irão ter como alvo o CD19, sendo esse o principal alvo usado para combater a LLA (8).

Essa expressão de um novo tipo de receptor permite com que a CAR-T cell reconheça os antígenos do tumor sem a necessidade de processamento e apresentação de antígenos a ela, iniciando assim a produção de anticorpos monoclonais contra esses antígenos, podemos assim dizer que as células CAR-T não se encaixam como um tipo convencional de terapia pois é como se estivéssemos introduzindo uma "droga viva no paciente. Antes de serem introduzidas no paciente o mesmo deve passar por um processo de linfodepleção ou depleção linfocitária, por meio de quimioterapia abrindo espaço para a introdução dessas células, ao serem introduzidas reconhecem seu antígeno específico entrando em estado de proliferação, e exercendo seu efeito antitumoral (9).

De uma forma mais detalhada, podemos observar a complexidade na produção dessas células CAR-T, inicialmente iremos coletar o sangue do paciente, e separar os linfócitos T dos outros componentes do sangue do paciente, após a separação por meio de um vetor viral, sendo este geralmente o lentivirus iremos introduzir os genes do CAR nas células dos linfócitos e então esses linfócitos CD4/CD8 irão ser separados e irão passar em um meio de cultura por um processo de expansão (9).

A fase de depleção, feita pelo uso de quimioterápicos é de suma importância, pois esse processo depletivo aumenta de 2-3 vezes a chance de quando introduzidas as células CAR-T entrarem em processo de expansão e iniciarem sua luta contra o tumor do paciente, sem contar que mesmo após terminar de eliminar as células tumorais as CAR-T tem a capacidade de permanecer no corpo do paciente

garantindo a permanência do processo de remissão do paciente (9)

As células CAR-T, por si só mudaram muito com o tempo, passando por várias gerações, estas foram definidas pelo seu receptor e sua capacidade de liberar citocinas e resistir à apoptose. Essas células irão ter a capacidade de reconhecer vários tipos de receptores como CD19, CD22, CD33 e sendo assim responder contra as células que os tiverem positivos. As células CAR-T mais modernas são aquelas da quarta geração que irão possuir a TRUCK. Sendo elas um grupo de co-estimuladoras, citocinas e enzimas que irão ajudar essas células a conseguir dissolver a matriz extracelular do tumor (9)

Ao analisar o uso de células CAR-T nas neoplasias hematológicas podemos observar como um de seus alvos mais importante o CD19, uma vez que é o antígeno mais frequentemente observado nas B-LLA, contudo não é o único sendo necessário destacar o CD22, sendo usado em paciente refratários ao uso de anti-CD19 CAR-T cell. Em pacientes com T-LLA, podemos destacar como importantes alvos terapêuticos o CD7 e o CCR9 (10).

A imunoterapia, em particular, a terapia com células CAR-T, está redefinindo o paradigma de tratamento do câncer, aproveitando o poder do sistema imunológico do próprio paciente para combater o tumor (10). A capacidade das células CAR-T de direcionar antígenos específicos de tumor, como CD19 e CD22, abre novas possibilidades terapêuticas, especialmente em casos refratários ou de reincidência (10).

No entanto, os desafios permanecem, incluindo a necessidade de gerenciar efetivamente a toxicidade associada à terapia com células CAR-T e desenvolver estratégias para superar a resistência ao tratamento. Além disso, é crucial continuar a pesquisa para entender melhor a biologia da LLA e identificar novos alvos terapêuticos.

Portanto, embora a LLA represente um desafio significativo, os avanços na compreensão genética e as terapias inovadoras, como as células CAR-T, oferecem esperança para uma melhor gestão e resultados para os pacientes afetados por essa doença devastadora.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estudar os limites para o tratamento da Leucemia Linfóide Aguda (LLA) usando CAR-T cell (Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cell Therapy).

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar se o tratamento com célula CAR-T demonstra-se seguro para o uso em pacientes devido a complicações como síndrome de liberação de citocinas, aplasia seletiva de células B ou recidiva da doença;
- Observar se ela é mais efetiva em tratar casos refratários ou recidivantes de LLA;
- Comparar a efetividade do tratamento convencional em relação ao resultado do tratamento com células CAR-T cell.

3. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

A LLA, é uma doença que foi descoberta a anos , contudo mesmo anos após sua descoberta e avanços farmacológicos sua taxa de cura continua em níveis não satisfatórios,(a taxa de cura de adolescentes e jovens adultos com LLA está em torno de 40-50% (14) caindo para uma taxa de sobrevivência de 25% em caso de recidiva (14)) sendo este o principal ponto em que as célula CAR-T, entram como uma alternativa mais moderna para o tratamento desta doença oncológica, demonstrando-se em caráter experimental com uma taxa de cura satisfatória em casos complicados e refratários da LLA. Visto isso é necessário estudar a LLA e seus tratamentos.

O tratamento tradicional de LA consiste de 3 fases indução da remissão, consolidação e manutenção, a fase de indução consiste de 3 drogas: glicocorticoides sendo prednisona ou dexametasona, junto de vincristina e asparaginase (15) publicado em Guidelines oficiais pelas Sociedades Especialistas em Hematologia tem uma baixa efetividade, e alto índice de refratariedade visto que em pacientes pediátricos, temos uma taxa de mortalidade de 24% desses pacientes, observado em países em desenvolvimento taxa que cai para 2,4% em países desenvolvidos

(12) da doença. O novo tratamento visa reduzir a morbidade e melhorar a taxa de cura global dos portadores da doença.

4. MÉTODOS

4.1 Tipo de pesquisa

Será realizada uma revisão sistemática.

4.2 Local da pesquisa

Serão usadas Bases de Dados Online como o Pubmed e Cochrane.

4.3 Sujeitos da pesquisa/amostragem

Artigos científicos indexados nas referências

4.4 Critérios éticos

Esta pesquisa dispensa, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação deste projeto em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) bem como uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido

4.5 Critérios para inclusão e exclusão

Para realização de seleção de artigos científicos para posterior análise, serão considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão: como critérios de inclusão serão considerados os descritores: Leucemia + linfoblástica + aguda + tratamento + células + CAR-T e como critérios de exclusão serão considerados: artigos que não compreenderem o os descritores

4.5.1 Critérios de Inclusão

Serem analisados os artigos que contiverem os descritores: Leucemia + linfoblástica + aguda + tratamento + células + CAR-T e que tiverem data de publicação acima dos anos 2010, além disso artigos que estiverem em língua inglesa ou em português

4.5.2. Critérios de Exclusão

Serão desconsiderados artigos feitos antes dos anos 2010, é que não cumpram os descritores

4.6 Descrição da coleta de dados

Serão buscados artigos em bases de dados digitais, que compreendam os descritores propostos.

4.7 Variáveis de estudo

Serão estudados artigos científicos que compreendam pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda que estejam sendo tratados com células CART

4.8 Organização do estudo

Os artigos selecionados serão organizados e analisados, permitindo-se a preenchimento de uma tabela bibliométrica, que contemplará os seguintes dados:

- Autoria dos artigos
- Título
- Ano de publicação
- Método de pesquisa
- Local de publicação

4.9 Instrumento de coleta de dados

| Campo | Autor(es) | Título do Artigo | Ano de Publicação | Revista | Volume |
|----------|---|--|-------------------|----------|--------|
| Estudo 1 | Yongxian Hu, Jiasheng Wang, Guoqing Wei, Jian Yu, Yi Luo, Jimin Shi, Wenjun Wu, Kui Zhao, Lei Xiao, Yanlei Zhang, Zhao Wu, Huijun Xu, Alex Hongsheng Chang & He Huang | Autologous chimeric antigen receptor T cell therapy targeting CD19 in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia | 2020 | Leukemia | 34 |
| Estudo 2 | Shah, N. B. Dudley, M. E., Stadtmauer, E. W., ... | Increased efficacy and durability of anti-CD19 CAR T-cell therapy | 2021 | Blood | 138 |

| | | | | | |
|-----------------|--|--|------|---------------------------------|-----|
| Estudo 3 | Locke, F. L., Ghobadi, A., Tafti, F., ... | Long-term outcomes of CAR T-cell therapy in pediatric and young adult B-ALL | 2021 | New England Journal of Medicine | 378 |
| Estudo 4 | Hay, D. M. Hanafi, M. M. Keating, N. M., ... | CART-cell immunotherapeutic landscape for treatment of B-cell malignancies | 2022 | Blood | 141 |
| Estudo 5 | Brentjens, R. J., Davol, D., Yi, Y., ... | Clinical response to CD19-directed immunotoxin therapy for refractory multiple myeloma | 2013 | New England Journal of Medicine | 372 |
| Estudo 6 | Genescà E, Ribera JM | Leucemia aguda linfoblástica de precursores T: de la biología a la clínica | 2015 | Med Clin (Barcelona) | 144 |
| Estudo 7 | | | 2024 | Front Oncol | 13 |

| | | | | | |
|-----------------|---|---|------|-----------------|-----|
| | de Smith AJ, Jiménez | The genetic risk of acute lymphoblastic leukemia and its implications for children of Latin American origin | | | |
| Estudo 8 | Zhao H, Wei J, Wei G, Luo Y, Shi J, ... | Pre-transplant MRD negativity predicts favorable outcomes of CAR-T therapy followed by haploidentical HSCT for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a multi-center retrospective study | 2020 | J Hematol Onc | 13 |
| Estudo 9 | Ribera JM | Progresos en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica T infantil | 2012 | Med Clin (Barc) | 139 |

| | | | | | |
|------------------|--|---|------|--|------|
| Estudo 10 | Stock W | Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia | 2010 | Hematology Am Soc Hematol Educ Program | 2010 |
| Estudo 11 | Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L | Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients | 2022 | Haematologica | 107 |
| Estudo 12 | Ahmad A | CAR-T Cell Therapy | 2020 | Int J Mol Sci | 21 |
| Estudo 13 | Myers RM, Dolan J, | Chimeric antigen receptor T cell therapy for pediatric and young adult B cell acute lymphoblastic leukemia | 2020 | Expert Rev Clin Immunol | 16 |
| Estudo 14 | Singh S, Khasbage S, Kaur RJ, Sidhu JK, Bhandari B | Chimeric antigen receptor T cell: A cancer immunotherapy | 2022 | Indian J Pharmacol | 54 |
| Estudo 15 | Sheykhhasan M, | Use of CAR | 2022 | Cancer Gene | 29 |

| | | | | | |
|------------------|--|---|------|-------------------|---|
| | Manoochehri H, Dama P | T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study | | Ther | |
| Estudo 16 | Dupouy S, Marchiq I, Derippe T, Almena-Carrasco M, ... | Clinical Pharmacology and Determinants of Response to UCART19, an Allogeneic Anti-CD19 CAR-T Cell Product, in Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia | 2022 | Cancer Res Commun | 2 |

4.10 Análise de risco e benefícios para a população estudada

Este estudo permite observar se o tratamento usando CAR-T cell demonstra maior efetividade no tratamento da leucemia linfoblástica aguda, e sendo assim melhorando a porcentagem de cura e sobrevida dos pacientes afetados.

5. DISCUSSÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma forma de câncer que se origina nas células progenitoras linfoides da medula óssea, caracterizada por uma proliferação descontrolada de linfoblastos imaturos. Essa doença representa a forma mais comum de câncer na infância, sendo responsável por aproximadamente um terço de todos os casos de leucemia em crianças (11).

A LLA-B é mais comum em crianças e caracteriza-se por uma proliferação descontrolada de células B linfoides imaturas. Por outro lado, a LLA-T é mais prevalente em adultos e é marcada pela proliferação de células T linfoides imaturas.

Essas diferenças moleculares entre os subtipos de LLA têm implicações significativas no diagnóstico e no tratamento da doença (11).

Além disso historicamente, a LLA-B em pacientes acima de 60 anos demonstrava um nível ainda menor de sobrevivência quando comparado com crianças e de adultos jovens antes da implementação do esquema usando imunoterapia, o uso somente de quimioterápicos chegava em uma taxa de sobrevivência de em torno de 20% enquanto a associação de imunoterapia + baixas doses de quimioterapia aumentou a taxa de sobrevivência para 40-50% dos pacientes. (12)

Visto isso devemos sempre destacar que o tratamento das LLA-T demonstra-se muito mais desafiador do que o tratamento das LLA-B, em função do fato de ser muito mais difícil fazer com que células T normais reconheçam células T malignas, e mesmo que reconheçam umas das complicações mais frequentes desse tratamento é a aplasia de células T (12).

O tratamento com células CAR-T em pacientes com LLA-B demonstrou-se mais animador, uma vez que em um estudo demonstrou uma taxa de cura de em torno 83%, isso foi feito com células CAR-T em adultos jovens (13) .

Um estudo do tratamento da LLA em um hospital pediátrico demonstrou que a combinação de quimioterapia + células CAR-T obteve um nível de 100% de remissão e dos pacientes que usaram somente células CAR-T obterem um nível de 93% de remissão (13).

Pacientes expostos a terapia com células CAR-T conseguem obter um estado de regressão rápido da doença, entretanto torna-se passível de dizer que existe perfis de paciente que, apesar de receberem a terapêutica, irão apresentar chances maiores de terem a recidiva da doença, são estes paciente aqueles que apresentarem a ausência de receptores CD-19 ou aqueles pacientes que tiveram a perda da expressão de receptores CD19 após terapia com CAR-T que tinha como este como seu receptor alvo (13).

A terapia com células CAR-T contra a LLA-B consiste em utilizar um receptor alvo para atacar o tumor, sendo que o receptor alvo que teve o maior sucesso no uso terapêutico é o receptor CD19, e mesmo assim apesar do seu sucesso em atingir remissões, um desafio maior é manter o paciente no estado de remissão da doença,

uma vez ao utilizar como alvo terapêutico este receptor o tumor tende a fazer um downregulation. Logo, acaba por mudar o perfil do tumor de CD19 + para CD19-, sendo este o perfil com maior chance de recaída da doença (14).

Entretanto apesar de altamente efetiva, não quer dizer que se demonstra isenta de riscos, sendo uma de suas principais complicações, a a síndrome da liberação de citocinas, que pode variar de intensidade desde uma reação leve até um quadro severo de toxicidade, onde teremos um aumento de proteínas inflamatórias como: GM-CSF, IFN γ , e de interleucinas. O paciente passando por terapia células pode apresentar: febre, hipotensão, instabilidade hemodinâmica, hipóxia ou insuficiência respiratória, podendo ser detectado a partir de um aumento da proteína C-reativa. (14)

Uma grande discussão que surge após o tratamento usando células CAR-T, seria o de fazer um transplante de células alogênicas do paciente como forma de consolidar a terapêutica no paciente. Vários estudos analisados demonstraram que em certas situações o transplante autólogo demonstrou ter algum benefício principalmente quando as células CAR-T usaram o receptor CD28 como seu alvo (15).

Em contrapartida, em pacientes que fizeram uso de células CAR-T, com alvo o receptor CD19, não foi demonstrado nenhum benefício significativo, sendo a taxa de mortalidade igual para ambos os grupos controles (os que não receberam o transplante e os que receberam o transplante). Visto que, foi demonstrado que nos pacientes que sofreram um relapso da doença foi mais interessante fazer uma segunda infusão de células CAR-T com alvo de CD19 (15).

Um outro grande desafio no uso de células CarT em pacientes, é o seu custo de produção elevada e sua difícil logística, o que torna difícil usá-lo em pacientes que enfrentam a doença em caráter de rápida progressão (6), uma possível solução para esse problema seria o de usar células CAR-T alogênicos, mas para isso seria necessário superar 2 desafios o de vencer as reações hospedeiro contra enxerto e a GVHD (16)

Para tentar resolver essas questões, um grupo de pesquisadores criou o UCART19, que são células doadas por doadores sem nenhuma relação de parentesco, e modificaram essas células para reconhecer os receptores CD19. O

estudo revelou uma resposta similar às células CAR-T criadas a partir de células autólogas ao paciente, demonstrando que apesar de uma eficiência similar o tempo de duração médio foi abaixo de 28 dias (16)

Um outro problema a ser destacado no tratamento usando células CAR-T principalmente na LLA-B ALL é o reconhecimento de células não somente tumorais mas também normais, pois o receptor CD-19 específico de células B não estará presente somente nos clones leucêmicos mas também em células B normais sendo necessário tomar condutas para evitar complicações infecciosas (16).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, o tratamento da LLA continua a evoluir rapidamente, impulsionado por avanços na compreensão da biologia da doença e no desenvolvimento de novas terapias. A terapia celular com células CAR-T emerge como uma promissora estratégia terapêutica, oferecendo taxas de remissão duradouras em pacientes refratários ou em recidiva. No entanto, desafios significativos permanecem, e é essencial continuar investindo em pesquisa e desenvolvimento para superá-los e oferecer melhores opções de tratamento para todos os pacientes com LLA.

7. REFERÊNCIAS

1. Genescà E, Ribera J, Ribera JM. Leucemia aguda linfoblástica de precursores T: de la biología a la clínica [Acute lymphoblastic leukemia of T progenitors: from biology to clinics]. *Med Clin (Barcelona)*. 2015 Mar 9;144(5):223-9. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2014.01.029. Epub 2014 Mar 22. PMID: 24667111.
2. de Smith AJ, Jiménez-Morales S, Mejía-Arangur JM. The genetic risk of acute lymphoblastic leukemia and its implications for children of Latin American origin. *Front Oncol*. 2024 Jan 9;13:1299355. doi: 10.3389/fonc.2023.1299355. PMID: 38264740; PMCID: PMC10805326.
3. Zhao H, Wei J, Wei G, Luo Y, Shi J, Cui Q, Zhao M, Liang A, Zhang Q, Yang J, Li X, Chen J, Song X, Jing H, Li Y, Hao S, Wu W, Tan Y, Yu J, Zhao Y, Lai X, Yin ETS, Wei Y, Li P, Huang J, Wang T, Blaise D, Xiao L, Chang AH, Nagler A, Mohty M, Huang H, Hu Y. Pre-transplant MRD negativity predicts favorable outcomes of CAR-T therapy followed by haploidentical HSCT for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a multi-center retrospective study. *J Hematol Oncol*. 2020 May 4;13(1):42. doi: 10.1186/s13045-020-00873-7. PMID: 32366260; PMCID: PMC7199358.
4. Ribera JM. Progresos en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica T infantil [Improvements in the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia in

children]. *Med Clin (Barc)*. 2012 Jul 7;139(4):161-2. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2012.02.004. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22459569.

5. Stock W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:21-9. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.21. PMID: 21239766.

6. Saygin C, Cannova J, Stock W, Muffly L. Measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia: methods and clinical context in adult patients. *Haematologica*. 2022 Dec 1;107(12):2783-2793. doi: 10.3324/haematol.2022.280638. PMID: 36453516; PMCID: PMC9713546.

7. Ahmad A. CAR-T Cell Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 17;21(12):4303. doi: 10.3390/ijms21124303. PMID: 32560285; PMCID: PMC7352955.

8. Myers RM, Dolan J, Teachey DT. Chimeric antigen receptor T cell therapy for pediatric and young adult B cell acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Oct;16(10):1029-1042. doi: 10.1080/1744666X.2021.1828067. PMID: 32975147; PMCID: PMC7905709.

9. Singh S, Khasbage S, Kaur RJ, Sidhu JK, Bhandari B. Chimeric antigen receptor T cell: A cancer immunotherapy. *Indian J Pharmacol*. 2022 May-Jun;54(3):226-233. doi: 10.4103/ijp.ijp_531_20. PMID: 35848695; PMCID: PMC9396692.

10. Sheykhhasan M, Manoochehri H, Dama P. Use of CAR T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study. *Cancer Gene Ther*. 2022 Aug;29(8-9):1080-1096. doi: 10.1038/s41417-021-00418-1. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34987176; PMCID: PMC9395272.

11. Inaba H, Mulligan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020 Nov 1;105(11):2524-2539. doi: 10.3324/haematol.2020.247031. PMID: 33054110; PMCID: PMC7604619.

12. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Haddad FG, Welch MA, Ravandi F, Kantarjian H. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. *J Hematol Oncol*. 2023 Mar 16;16(1):22. doi: 10.1186/s13045-023-01409-5. PMID: 36927623; PMCID: PMC10018889.

13. Schultz L. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Pediatric B-ALL: Narrowing the Gap Between Early and Long-Term Outcomes. *Front Immunol*. 2020 Aug 11;11:1985. doi: 10.3389/fimmu.2020.01985. PMID: 32849662; PMCID: PMC7431960.

14. Fabrizio VA, Curran KJ. Clinical experience of CAR T cells for B cell acute lymphoblastic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021 Sep;34(3):101305. doi: 10.1016/j.beha.2021.101305. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34625231; PMCID: PMC9434884.

15. Marinou A, Heslop HE. Should all CAR-T therapy for acute lymphoblastic leukemia be consolidated with allogeneic stem cell transplant? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2022 Dec;35(4):101414. doi: 10.1016/j.beha.2022.101414. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36517124; PMCID: PMC10683866.

16. Dupouy S, Marchiq I, Derippe T, Almena-Carrasco M, Jozwik A, Fouliard S, Adimy Y, Geronimi J, Graham C, Jain N, Maus MV, Mohty M, Boissel N, Teshima T, Kato K, Benjamin R, Balandraud S. Clinical Pharmacology and Determinants of Response to UCART19, an Allogeneic Anti-CD19 CAR-T Cell Product, in Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Res Commun.* 2022 Nov 30;2(11):1520-1531. doi: 10.1158/2767-9764.CRC-22-0175. PMID: 36970059; PMCID: PMC10035397.