

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DA EDUCAÇÃO – FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

MARIA CLARA DE SOUSA ROCHA

TERAPIA COM CÉLULAS CAR-T: UM AVANÇO NA IMUNO-ONCOLOGIA

Trabalho de conclusão de curso em formato de artigo elaborado como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação da professora Dra. Kelly Simi.

BRASÍLIA

2018

Terapia com células CAR-T: um avanço na imuno-oncologia.Maria Clara de Sousa Rocha ¹Kelly Cristina Rodrigues Simi ²**RESUMO**

Pacientes diagnosticados com câncer, por muito tempo, recebiam propostas restritas em relação aos tratamentos, como a quimioterapia, radioterapia e em alguns casos cirurgia. O sistema imunológico consiste várias células responsáveis por proteger o corpo contra patógenos, mas os linfócitos T são os responsáveis por guiar toda a resposta. Com o avanço da tecnologia laboratorial, principalmente nas técnicas de Biologia Molecular, a imunoterapia foi ganhando mais espaço para o tratamento de malignidades. Uma das principais terapias imunológicas é o uso de receptores de antígenos quiméricos (CAR) em linfócitos T do paciente. O objetivo desse trabalho foi analisar o desenvolvimento dessa terapia imunológica, suas alterações, eficácia e efeitos colaterais para os pacientes. Foi realizado por meio de uma revisão narrativa da literatura. E concluiu que a terapia com células CAR-T não está amplamente esclarecida, mas que possui um alto potencial de futuramente se tornar uma terapia convencional.

Palavras Chave: Imunoterapia, célula CAR-T, receptor antígeno quimérico.

CAR-T cells therapy: na advance in immuno-oncology.**ABSTRACT**

Patients diagnosed with cancer, for a long time received restricted offers for treatment, such as chemotherapy, radiation therapy and in some cases surgery. The immune system consists of several cells responsible for protecting the body against pathogens, but T lymphocytes are the responsible for guiding the entire response. With the advanced of laboratory technology, especially in Molecular Biology techniques, the immunotherapy has been gaining more room for treatment of malignities. One of the major immunological therapies is use of chimeric antigens receptors (CAR) on the patient's T lymphocytes. The objective of this study was to analyze the development of this immunological therapy, its alterations, efficacy and side effects for the patients. It was carried out through a narrative review of the literature. Had as conclusion that therapy with CAR-T cells is not widely understood but has a high potential for future conventional therapy.

Key Words: Immunotherapy, CAR-T cells, chimeric antigen receptor.

¹Graduanda do curso de Biomedicina na Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

²Docente do curso de Biomedicina na Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

1. INTRODUÇÃO

Por muitas décadas, pacientes diagnosticados com câncer tinham uma quantidade restrita de tratamentos disponíveis como quimioterapia, radioterapia e cirurgias. Há alguns anos, houve o surgimento de drogas direcionadas, que atacam as células cancerígenas e com elas, a imunoterapia. Com o avanço da biotecnologia direcionada a imunologia, a imunoterapia vem sendo aplicada para diversos tipos de tumores uma vez que ela consiste em fortalecer o sistema imunológico do indivíduo para que ele consiga atacar o tumor (NIH, 2017).

A imunoterapia possui diversas vertentes, e uma delas é a transferência de células adotivas (ACT) que consiste na retirada das células imunológicas do paciente para torná-las capacitadas para combater o câncer. O sistema imunológico é composto por diversas células preparadas para combater microrganismos ou agentes que possam causar danos ao indivíduo, porém as células T são consideradas as principais, uma vez que são responsáveis por conduzir toda a resposta imune. Sendo assim, para obtenção da terapia, inicialmente, é coletado sangue do paciente que é tratado em laboratório a fim de separar as células T. Em seguida, essas células são modificadas geneticamente, com o auxílio de um vírus chamado Lentivirus, que é modificado seu RNA e são usados como vetores que liberam os genes do CAR para os linfócitos T, para assim produzir receptores de superfície específicos para antígenos das células cancerosas (OLIVEIRA, 2016). Esse receptor é chamado de Receptor de Antígeno Quimérico (CAR) e o linfócito modificado de CAR-T (NIH, 2018a).

A “Food and Drug Administration” (FDA), em agosto de 2017 aprovou a primeira terapia CAR-T, chamada *Kymriah* (tisagenlecleucel) que começou a ser utilizada em pacientes crianças e adultos com casos de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) e avaliada pela clínica dos pacientes. Mais tarde, foi aprovada outra terapia, chamada *Yescarta* (axicabtagene ciloleucel), uma geração mais avançada do tratamento. As principais indicações são pacientes com Leucemia Linfocítica Aguda de células B refratária, e com Linfoma Não-Hodgkin (NIH, 2018b).

A LLA é um resultado de um descontrole na produção de blastos, originalmente linfóides, e a produção normal de glóbulos vermelhos e brancos, e plaquetas é bloqueado. O desenvolvimento dessa leucemia, se dá a partir de linfócitos primitivos, encontrados em diversos estágios de seu desenvolvimento. Pode apresentar como sinais e sintomas a fadiga, falta de ar, infecções, sinais de sangramento e febre. E em alguns casos, leva a vômitos, inflamação de gânglios e dor de cabeça, sugerindo o envolvimento no sistema nervoso (HAMERSCHLAK, 2008).

O Linfoma não-Hodgkin (NHL), também resulta de um crescimento descontrolado de células, onde nesse caso, inicia nos linfócitos que são células que participam ativamente do sistema imunológico do indivíduo. O NHL, é um termo utilizado para diversos tipos de linfomas, que apresentam características semelhantes, e comumente atinge mais adultos. Esse tipo de linfoma, pode se iniciar em qualquer lugar que tenha tecido linfocitário, como os linfonodos, timo, baço, amígdalas, medula óssea e trato digestivo. Sendo assim, seu tipo de tratamento depende do tipo de linfoma para saber qual tipo de linfócito foi afetado (B ou T), e qual o grau de maturidade essa célula tinha quando se tornou cancerígena (BALDISSERA, et al., 2010).

Visando o avanço na tecnologia laboratorial, e as pesquisas já desenvolvidas, a terapia com a CAR-T trouxe algo inovador para pacientes que sofrem com câncer. Sua estratégia em utilizar células do próprio indivíduo, fazer uma manipulação em laboratório, e devolver para o paciente, foi um método revolucionário e na maioria dos casos eficaz para a remissão da doença.

Sendo assim, o presente estudo pretende analisar o desenvolvimento dessa terapia, assim como sua eficácia na terapia de neoplasias, e também como seus efeitos e comparações em relação as terapias convencionais.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado por meio de uma revisão narrativa da literatura, que consiste em uma busca da literatura sem medidas sistemática, a fim de descrever o determinado assunto com análise teórico e interpretação complementar do autor (MENDES, et al. 2008). As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico, em relação a terapia com células CAR-T, priorizando o avanço na imuno-oncologia, adotando o período de busca de 2008 até 2018. A busca foi feita por meio de termos como células CAR-T, imunoterapia, receptor de antígeno quimérico, nas línguas português e inglês.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Imunopatogênese do tumor

Quando um organismo é afetado por algum tipo de célula cancerígena, o corpo começa a produzir anticorpos na tentativa de eliminá-los, mas enquanto isso, as células imunológicas fornecem um papel na rejeição tumoral (GHAFAR, 2016). A vigilância imunológica consiste em uma fase de eliminação do tumor, onde há o reconhecimento da célula tumoral pelo sistema imune, até levar a sua destruição. Segundo Kenneth

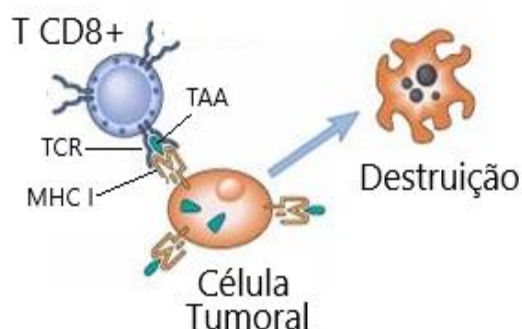
(2010), essa eliminação se dá pela ação das células dendríticas que englobam essa célula danificada, ativam as células T CD8+ para realizar a ação de toxicidade por meio de antígenos na superfície.

A evasão tumoral consiste em diversos mecanismos orquestrados pelas próprias células tumorais com a finalidade de desviar o mecanismo do sistema imunológico. Um dos principais mecanismos de evasão é a baixa expressão do complexo principal de histocompatibilidade I (MHC I), pelas células afetadas, uma vez que a ausência deste mecanismo não permite o reconhecimento através do seu receptor (TCR) com a células T CD8+, e conseqüentemente não consegue liberar citocinas. Outro método utilizado por estas células, é a baixa expressão de receptores B7-1 e B7-2, que são moléculas coestimulatórias que ativam os linfócitos T CD8+ e T CD4+, distribuído na superfície das células apresentadoras de antígenos (APCs) (RODRIGUES, 2013).

3.2 Desenvolvimento das células CAR-T

A imunoterapia com células T específicas para tumores é possível devido as respostas imunes anti-tumorais naturais. As células responsáveis pela detecção e destruição de células tumorais são as células Natural Killer (NK) e as Células T Citotóxicas (CTL ou T CD8+). As CTL's são capazes de reconhecer por meio do seu receptor (TCR) e destruir células tumorais que apresentam peptídeos derivados de antígeno associado ao tumor (TAA) ligados a MHC I (Figura 1) (HALLE, et al. 2016).

Figura 1 – Função efetora do linfócito T CD8+ contra a célula tumoral.



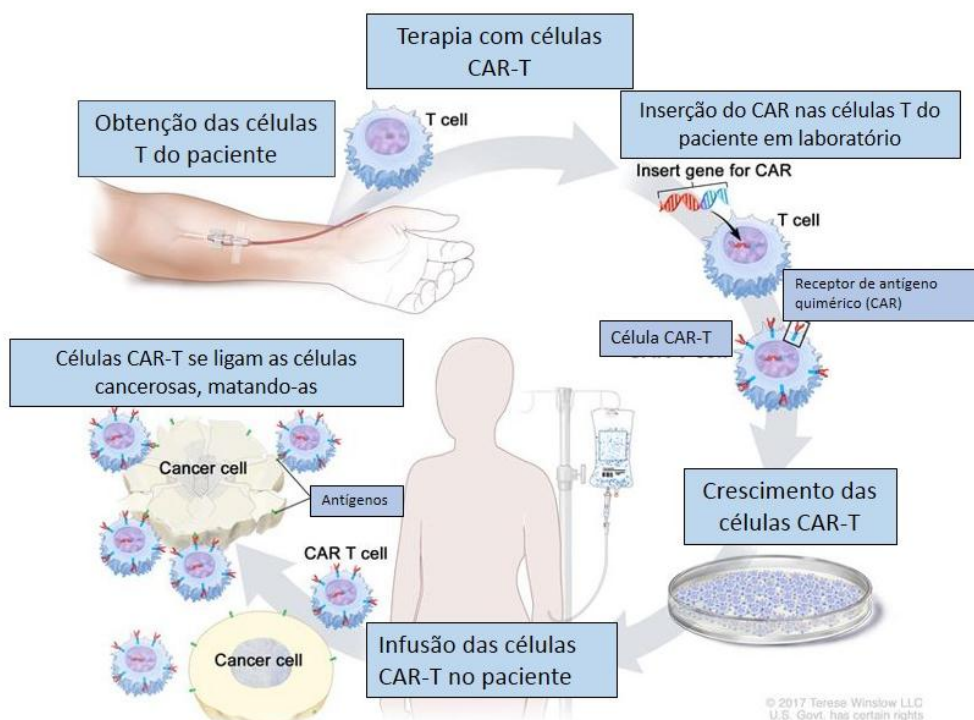
Fonte: Adaptado de ABBAS, 2017.

Além das células T CD8+, as células T CD4+ também desempenham uma importante função da resposta anti-tumoral, atuando de forma colaborativa com outros tipos celulares, inclusive com as próprias CTL's (ZHU; YAMANE; PAUL, 2010). Contudo,

embora o sistema imunológico seja constituído de células capazes de desenvolver uma resposta específica contra as células tumorais, diversos tipos de tumores conseguem evadir destas respostas, inclusive, diminuindo a imunogenicidade dos peptídeos que são apresentados via MHC I (GOLDBERG; RIZZO, 2015). No intuito de criar estratégias para vencer a evasão tumoral, as células CAR-T foram desenvolvidas. Este desenvolvimento só foi possível devido a presença de células T específicas para TAA e reativas a tumor em sangue periférico de paciente com diversos tipos de câncer, surgindo então o conceito de terapia celular adotiva (ACT), sendo uma abordagem promissora mas desafiadora para terapia de tumores (CARTELLIERI, 2010).

De forma geral, as células CAR-T são linfócitos T CD8+ retirados do próprio paciente e modificados geneticamente para serem capazes de reconhecer antígenos de superfície tumoral. O receptor originado desta modificação foi nomeado de receptor de antígeno quimérico (CAR) (Figura 2). Os receptores das CAR-T, provam que a engenharia de células do sistema imune serve como uma poderosa terapia contra o câncer. Contudo, ainda deve ser utilizada com cautela, por causa dos poucos estudos sobre sua toxicidade em células não-alvo, no desenvolvimento de resistência e na real comprovação e clareza de sua eficácia em tumores sólidos (LIM; JUNE, 2017).

Figura 2: Produção das CAR-T.



Fonte: Adaptado de NIH (2018).

3.3 Gerações das células CAR-T

As células T são capazes de reconhecer e erradicar células através da detecção de antígenos específicos para os TCR, na forma de pequenos aminoácidos presentes no complexo de histocompatibilidade (MHC). Essa detecção, gera uma ligação entre a TCR e a MHC que inicia uma cascata de sinalização intracelular que começa com a fosforilação da ativação do imunoreceptor baseado em tirosina (ITAM) dentro de proteínas acessórias, e por fim, há a ativação das células T e consequentemente a morte da célula alvo (ABATE-DAGA; DAVILA, 2016).

No intuito de manter a capacidade de ativação das células T e direcioná-las para alvos específicos foi desenvolvida a primeira geração das CAR-T. Essa geração consistiu na junção de 3 elementos: um fragmento variável de cadeia simples (scFv), um domínio transmembrânico e por fim, uma unidade de sinalização intracelular como a cadeia CD3 zeta. O receptor quimérico formado pela combinação do fragmento de um anticorpo monoclonal com um domínio de sinalização, possibilitou o reconhecimento do epítipo tumoral e a ativação das células T sem depender das principais moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC) (WILKINS; KEELER; FLOTTE, 2017).

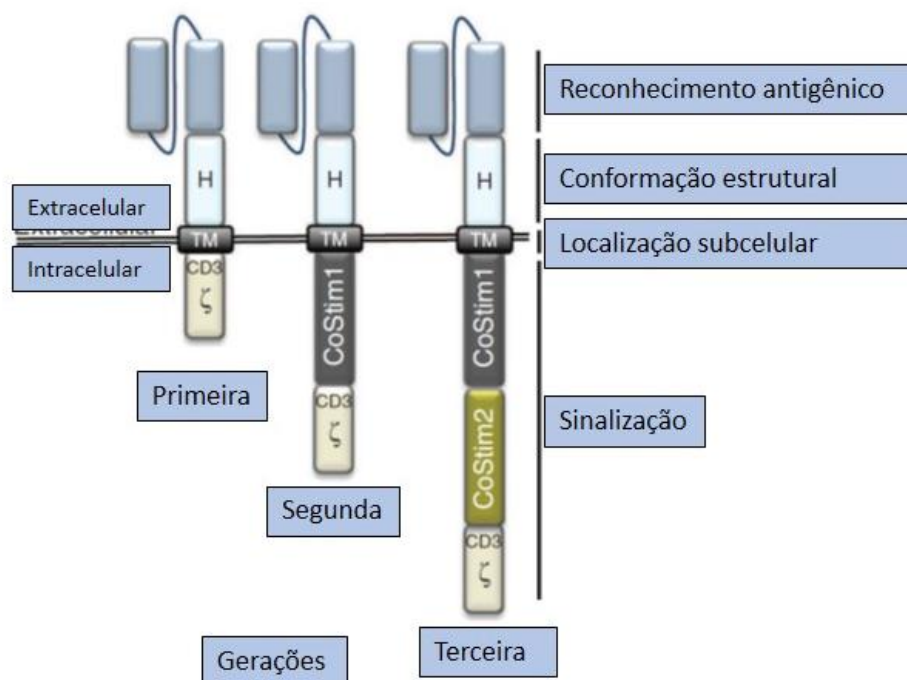
A eficácia da terapia com as primeiras gerações da CAR-T se baseou em ensaios clínicos, que obtiveram resultados que variam em relação a sua eficácia em seus testes. Por exemplo, um estudo que visou um receptor para tratamento de câncer no ovário mostrou uma transferência bem sucedida mas com pouca eficácia. Já outro ensaio clínico, para o tratamento de carcinoma metastático de células renais mostraram resultados satisfatórios nos níveis de citocinas plasmáticas como Interleucina (IL) - 5. Entretanto, esses estudos expõem a efetividade da terapia, mas com algumas alterações em sua construção para atingir maiores resultados (SAVOLDO, et al. 2011).

A segunda geração da célula CAR-T consiste no aprimoramento da primeira geração através da integração de uma molécula coestimulatória necessária para transdução de sinal. O receptor coestimulatório mais utilizado é o CD28, uma vez que ele age como uma segunda ativação, levando ao aumento da proliferação de células T, maior persistência comparada com a cadeia zeta sozinha, e consequentemente um aumento acentuado na expressão de citocinas. Essa geração também teve como base, para verificação de sua eficácia, alguns ensaios clínicos para células de carcinomas próstáticos utilizando CAR para antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) resultando em reduções significativas. Entretanto, em outro ensaio realizado para estudar a LLA humana em camundongos, utilizando um receptor contra um antígeno de célula B, CD19, constatou uma maior persistência das células T. Portanto, de acordo com as respostas clínicas dessa geração, foi possível observar um avanço em relação

a primeira geração, no entanto foram implementadas algumas alterações a fim de torná-la mais eficiente (MAUDE, et al. 2016).

A geração mais recente da CAR, a terceira geração, consistiu na adição de mais uma molécula coestimulatória para realçar sua funcionalidade. A combinação da CD3 zeta, CD28 e CD134 mostrou maior resultado, uma vez que o aumento da atividade do fator nuclear Kappa B (NFkB) que é um fator de transcrição no controle da expressão de genes ligados a resposta inflamatória, aumento da secreção da IL-2 e o mantimento da proliferação. Resumindo, essa geração de CAR inclui um fragmento de cadeia simples (scFv), uma cadeia CD3 zeta e mais dois domínios coestimulatórios como CD28 e CD134 (WILKINS; KEELER; FLOTTE, 2017).

Figura 2: Gerações das CAR-T.



Fonte: Adaptado de CARTELLIERI (2010).

3.4 Terapias aprovadas pela FDA

A imunoterapia no tratamento oncológico, teve sua primeira terapia com CAR-T aprovada em 2017 pela FDA com o Kymriah. Sua aplicação se deu basicamente pelos resultados de tentativas clínicas, que consistiam em 83% dos testemunhos dos pacientes uma remissão completa, ou a remissão completa com recuperação

incompleta nos exames laboratoriais (hemograma). Já a segunda terapia aprovada, onde teve sua aprovação poucos meses depois da primeira, o Yescarta, foi designada principalmente para pacientes com linfomas refratários e pacientes com alguns subtipos de Linfoma não-Hodgkin. Essa terapia é usada pelo menos após duas terapias sistêmicas, e também teve como base as tentativas clínicas e seus resultados efetivos (RACHANA, 2018).

3.5 Utilização das CAR-T para tratamento de leucemias (eficiência, efeito colateral, vantagem sobre as terapias convencionais.

A quimioterapia e a radioterapia são tratamentos utilizados com intuito de combater as neoplasias, e sua utilização pode ser feita isoladamente ou por combinação de ambas. A quimioterapia resume-se principalmente na administração combinada de drogas citotóxicas, com a finalidade de operarem em diferentes fases da divisão celular, e assim destruindo células que apresentam disfunção no seu crescimento (MATOSO; ROSÁRIO, 2014). Já a radioterapia consiste no tratamento de tumores através da radiação ionizante, promovendo ao meio em que incide uma instabilidade elétrica. Essa instabilidade colabora para que os átomos livres se liguem a átomos próximos e conseqüentemente elevam suas cargas negativa, danificando o DNA da célula neoplásica impossibilitando sua replicação (SALAZAR, 2008).

Ambos os tratamentos, o Kymriah e o Yescarta, podem ocasionar no paciente algumas reações adversas, que a depender do estado imunológico do paciente, podem também gerar alguns riscos. Essas terapias, fornecem um aviso apontando a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS 'inglês'), onde há uma ativação das células CAR T, e sua proliferação é capaz de provocar efeitos colaterais como febre e sintomas semelhantes ao da gripe. Além disso, podem causar um efeito adverso neurológico. Os dois efeitos, tanto os colaterais quanto o adverso podem ser fatais para o paciente devido as condições imunológicas que a doença trás. E também, além desses, outros sintomas podem ser considerados graves como hipotensão, infecção, doença renal aguda e hipóxia, ou ainda, essas células T modificadas podem levar a apoptose de células B do paciente gerando maior risco de infecção devido à baixa quantidade de anticorpos. Entretanto, por mais que a imunoterapia tenha a possibilidade de trazer ao paciente algumas reações severas, a sua porcentagem de complicações à esses pacientes em relação as terapias convencionais é bem menor, e além disso, a especificidade da terapia com as células CAR-T colaboram para com que sua eficácia atinja apenas as células danificadas e não afetar células saudáveis.(D'ALOIA, et al. 2018).

3.6 Perspectivas Futuras

A técnica desenvolvida para produção das CAR-T pode ser utilizada para diversas outras indicações, não apenas as neoplasias, incluindo controle de autoimunidades (ESPAÑOL-REGO, et al., 2017). As doenças autoimunes são resultado de uma desordem imunológica derivada da atuação do sistema imune, combatendo células do próprio organismo (SANTOS; STURARO, 2014). Atualmente, as terapias para as auto-imunidades baseiam-se na utilização de imunossuppressores e anticorpos monoclonais. Contudo, um estudo com a técnica de modificação de linfócito T foi utilizada para tratar Pênfigo Vulgar (PV). A PV é uma doença autoimune com potencial de morte causada por autoanticorpos contra a proteína de adesão de queratinócitos Desmogleína 3 (Dsg3). O estudo de ELLEBRECHT e colaboradores (2016), obtiveram remissão da doença de 95% dos pacientes tratados em um curto período. Eles utilizaram a modificação de linfócitos T CD8+ para expressarem o auto-antígeno Dsg3. Estes linfócitos receberam o nome de CAAR-T, por causa da expressão do Receptor Quimérico de Auto-Antígeno (CAAR). No estudo, os linfócitos B auto-reativos a Dsg3 ligavam-se a CAAR-T, que em resposta secretavam moléculas citotóxicas que destruíam, seletivamente, apenas os linfócitos B auto-reativos, fornecendo uma terapia direcionada para PV sem uma imunossupressão generalizada.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a elaboração desse trabalho, pode ser observado que o tratamento para diversos tipos de câncer, principalmente leucemia e malignidades do sangue, tem sido exploradas com intuito de trazer uma especificidade, a fim de atingir apenas as células tumorais. Uma vez que, o tratamento convencional como quimioterapia, radioterapia ou em alguns casos a cirurgia, trazem diversos efeitos colaterais para o paciente, o que conseqüentemente causam fortes efeitos para pacientes que passaram por imunossupressão.

A imunoterapia com células CAR-T mostra um avanço na engenharia de Biologia Molecular, pois sua capacidade de manipular os linfócitos T do próprio paciente acrescentando um receptor específico para atingir a célula tumoral, e administrar essa célula modificada para o próprio paciente, reduzem os efeitos colaterais que as terapias convencionais causariam, devido sua especificidade.

Entretanto, ao realizar o levantamento bibliográfico do tema, é evidente que essa terapia com celular CAR-T ainda não está devidamente esclarecida, tanto em relação

aos seus efeitos colaterais, quanto na sua total eficiência. Sendo assim, ainda é necessária uma maior exploração da sua efetividade em diversos tipos de malignidades, mas como também no tratamento de doenças autoimunes.

5. REFERÊNCIAS

ABATE-DAGA, D; DAVILA, M. CAR models: next-generation CAR modifications for enhanced T-cell function. **Molecular Therapy – Oncolytics**. v.14, n.3, mai, 2016.

ABBAS, A. K. . L. A. H. . P. S. *Imunologia Básica* 5ED. [s.l.] : Rio de Janeiro Elsevier. 2017.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **What is Non-Hodgkin Lymphoma?**. 2018. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/about/what-is-non-hodgkin-lymphoma.html#written_by>. Acesso em: 23 de outubro de 2018.

BALDISSERA, R., et al. O transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento dos linfomas não Hodgkin. **Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v.32, n.1, p.106-114. 2010.

CARTELLIERI, M, et al. Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cells for Immunotherapy of Cancer. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**. 2010.

COLLIOU, N., et al. Long-term remissions of severe pemphigus after tiruximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. **Science Translational Medicine**. v.5, n.175, Mar, 2013.

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

ELLEBRECHT, C. T., et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted of autoimmune disease. **Science**. v.353, n.6295, p.179-184, Jun, 2016.

ESPAÑOL-REGO, M. et al., Future of Chimeric Antigen Receptors (Cars): Could it Drive Solutions Beyond Cancer? Example in Autoimmune Diseases. **Journal of Immunology**. v.5, n.3, Mar, 2017.

GHAFFAR, A. Immunology – Chapter Eighteen – Tumor Immunology. **Microbiology and Immunology On-Line**. University of South Carolina School of Medicine. South Carolina, Apr, 2016.

GOLDBERG, A. C., RIZZO, L. V. Estrutura do MCH e função – apresentação de antígenos. Parte 2. **Einstein**. São Paulo, v.13, n.1, p., Jan/Mar, 2015.

HALLE, S., et al. In Vivo Killing Capacity of Cytotoxic T Cells is Limited and Involves Dynamic Interactions and T Cell Cooperativity. **Immunity**. v.44, n.2, p.233-245, Fev. 2016.

HAMERSCHLAK, N. Leukemia: genetics and prognostic factors. **Sociedade Brasileira de Pediatria**. v.84, n.4, p.52-57, ago, 2008.

KENNETH, M, TRAVERS, P, WALPORT, M. **Imunobiologia de Janeway**. v.7, Porto Alegre, 2010.

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

LUNARDON, L., et al. Adjuvant tiruximab therapy of pemphigus: a single-center experience with 31 patients. **Archives of Dermatology**. v.148, n.9, p.1031-1036, Sep, 2012.

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

MAUDE, S. L., et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. **The New England Journal of Medicine**. v.371, n.16, p.1507-1517, Oct, 2014.

MENDES, K. D. S, et al. Revisão integrativa: Método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto da Enfermagem**. v.17, n.4, p.758-564, Florianópolis, 2008.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **CAR T Cells: Engineering Patient's Immune Cells to Treat Their Cancers**. 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>>. Acesso em: 11 de setembro de 2018.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **CAR T-cell Therapy**. 2018a. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/car-t-cell-therapy>>. Acesso em: 08 de outubro de 2018.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **With FDS Approval for Advanced Lymphoma, Second CAR T-Cell Therapy Moves to the Clinic**. 2018b. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/yescarta-fda-lymphoma>>. Acesso em: 08 de outubro de 2018.

OLIVEIRA, T. A. S. **Imunoterapia de Células T CAR em Neoplasias Linfoides: Aplicações e Limitações**. 2016. 38 f. Dissertação (Mestrado) do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do Porto. Portugal, 2016.

RACHANA, S. T. CAR-T cell Therapy: Past Successes and Future Challenges. **Cancer Therapy & Oncology – International Journal**. v.10, n.2, Apr, 2018.

RODRIGUES, A. Sistema imunológico no combate ao câncer: Evasão da vigilância imunológica. **FACIDER - Revista Científica**, v.3, Mai, 2013.

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

SANTOS, T. C., STURARO, D. Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais em Doenças Auto-imunes. In: Simpósio de Assistência Farmacêutica. 2., São Paulo, 2014. **Resumo...** São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2014.

SAVOLDO, et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients. **The Journal of Clinical Investigation**. v.121, n.5, p.1822-1826, May. 2011.

WILKINS, O., KEELER, A. M., FLOTTE T. R., CAR T-Cell Therapy: Progress and Prospects. **Human Gene Therapy Methods**. v.28, n.2,

ZHU, J. YAMANE, H. PAUL W. E. Differentiation of Effector CD4 T Cell Populations. **Annual Review of Immunology**. v.28, p.445-489, 2010.