

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T EM TUMORES SÓLIDOS: Obstáculos e Abordagens Estratégicas

Maria Henkes Thompson Flores¹
Kelly Cristina Rodrigues Simi²

RESUMO

A terapia com células T modificadas com receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) provou ser um tratamento altamente eficaz para malignidades hematológicas. No entanto, o cenário é bastante diferente para tumores sólidos, para os quais ainda não há aprovação de terapias baseadas em CAR-T. Diversos fatores contribuem para a falta de resposta efetiva das CAR-Ts em tumores sólidos, como o microambiente tumoral imunossupressor (TME) e a escassez de alvos antigênicos adequados, que precisam apresentar expressão estável e específica em células tumorais e a associação da terapia às toxicidades como a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS). Diversas abordagens vêm sendo desenvolvidas para otimizar a eficácia e a segurança da terapia CAR-T em tumores sólidos, incluindo a utilização de CARs de novas gerações como os TRUCKs, CARs biespecíficos, a combinação com quimioterapia, a aplicação de inibidores de *checkpoint* imunológico, entre outros. Diante deste contexto, há um número crescente de ensaios clínicos de fase I/II investigando novos antígenos associados a tumores sólidos, e também a aplicação de estratégias inovadoras para desenvolver terapias que sejam aprovadas para esses tipos de câncer.

Palavras-chave: câncer; imunoterapia; receptores de antígenos quiméricos; células CAR-T; tumores sólidos.

ABSTRACT

Chimeric antigen receptor-modified T-cell (CAR-T) therapy has proven to be a highly effective treatment for hematologic malignancies. However, the scenario is quite different for solid tumors, for which CAR-T-based therapies have not yet been approved. Several factors contribute to the lack of effective response of CAR-Ts in solid tumors, such as the immunosuppressive tumor microenvironment (TME) and the scarcity of suitable antigenic targets, which need to present stable and specific expression in tumor cells, and the association of the therapy with toxicities such as Cytokine Release Syndrome (CRS). Several approaches have been developed to optimize the efficacy and safety of CAR-T therapy in solid tumors, including the use of new-generation CARs, such as TRUCKs, bispecific CARs, combination with chemotherapy, application of immune checkpoint inhibitors, among others. In this context, there is a growing number of phase I/II clinical trials investigating new antigens associated with solid tumors, and also the application of innovative strategies to develop therapies that are approved for these cancers.

Keywords: cancer; immunotherapy; chimeric antigen receptors; CAR-T cells; solid tumors.

¹Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

² Professora do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

1 INTRODUÇÃO

O câncer continua sendo um dos maiores desafios enfrentados pela medicina moderna. Apesar do rápido desenvolvimento da ciência e surgimento de novas tecnologias de diagnóstico e tratamento, essa doença permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (TANAKA, 2023). O câncer engloba um conjunto heterogêneo de doenças que se caracterizam como um crescimento exacerbado e descontrolado de células, frequentemente associado a complicações sistêmicas graves e ameaçadoras à vida, enquadrando-se como a segunda principal causa de óbitos na atualidade (SILVA & FERNANDES, 2021).

Segundo a Sociedade Americana de Câncer (*American Cancer Society – ACS*), apenas em 2022, foram registrados cerca de 1.958.310 novos casos e 609.829 mortes atribuídas ao câncer nos Estados Unidos. No Brasil, em 2023, foram registrados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) 704 mil novos casos e, de forma geral, apresenta uma incidência de 169,63/100 mil habitantes. Já no âmbito global, a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer - IARC*) estima que aproximadamente 20 milhões de novos casos e 10 milhões de pessoas morreram devido ao câncer em 2022, evidenciando a sua magnitude como um problema de saúde pública (BRAY et al., 2024; SANTOS et al., 2023).

Abordagens terapêuticas convencionais, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, contribuem para a sobrevivência dos pacientes e apresentaram avanços consideráveis ao longo das décadas. Entretanto, essas modalidades representam um conjunto muito limitado de tratamentos e enfrentam restrições significativas, incluindo toxicidades associadas, impacto negativo na qualidade de vida do paciente e resistência progressiva a múltiplos agentes terapêuticos. Nesse contexto, sabendo-se que o sistema imune está intimamente ligado ao progresso do câncer, a imunoterapia passa a despertar maior interesse dos pesquisadores (MAJUMDER, 2024; SOARES et al., 2022; SILVA & FERNANDES, 2021).

As células T representam agentes cruciais na rejeição de tumores mediada pelo sistema imunológico. Devido ao seu grande potencial terapêutico, novas imunoterapias com células T emergiram por meio da engenharia genética, possibilitando que as células T adquiram propriedades desejadas. Dentre elas, a que tem recebido considerável atenção nas áreas de pesquisa, é a terapia com células T com receptor de antígeno quimérico (CAR), conhecidas como CAR-Ts, que é uma das variantes da terapia celular adotiva (ACT) (MAJUMDER, 2024; SOARES et al., 2022). Nessa abordagem, as células T são geneticamente modificadas pela expressão do CAR para reconhecer antígenos específicos do tumor sem o envolvimento do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), resultando em ativação vigorosa das células T e respostas antitumorais robustas (MAJUMDER, 2024).

A aplicação da terapia com células CAR-T no gerenciamento de neoplasias hematológicas emergiu como um avanço terapêutico notável. Este avanço resultou em seis terapias aprovadas pela agência reguladora dos Estados Unidos, a FDA (*Food and Drug Administration*), para leucemia, linfoma e mieloma múltiplo, apresentando taxas de resposta animadoras. Contudo, a eficácia dessa terapia para tumores sólidos ainda é limitada, principalmente devido a fatores como a heterogeneidade tumoral e o microambiente tumoral (TME) imunossupressor (DENG et al., 2024; TONG et al., 2024; WANG et al., 2024a). Nesse contexto, e buscando ultrapassar barreiras, as células CAR-Ts estão sob estudo para serem aprimoradas e utilizadas em neoplasias sólidas, com resultados promissores (TANAKA, 2023).

Para chegar ao lugar de destaque que se tem hoje, anos de desenvolvimento da terapia com células CAR-T foram necessários (TANAKA, 2023). O conceito das células CAR-T

remonta à década de 1980, com as contribuições pioneiras do imunologista Zelig Eshhar e sua equipe, que realizaram a associação de receptores de células T (TCR) ao fragmento variável de cadeia única (scFv) de um anticorpo com o objetivo de redirecionar a atividade antitumoral leucocitária (SILVA & FERNANDES, 2021).

Desde então, avanços no design do CAR resultaram no desenvolvimento de gerações mais sofisticadas, com aprimoramentos em eficácia e persistência, chegando até a quinta geração (MAJUMDER, 2024). Porém, apesar do sucesso promissor da terapia, diversas limitações estão associadas com a proliferação, depleção e exaustão das células CAR-T *in vivo*. A principal adversidade é a Síndrome de Liberação de Citocinas (CRS), que pode vir acompanhada ou seguida de neurotoxicidade e toxicidades decorrentes dos efeitos “*on-target/off-tumor*” (ZHLYKO et al., 2020).

Além disso, o alto custo da terapia associado ao tempo de produção elevado compreendem outros desafios para o amplo uso das CAR-Ts. Buscando minimizar os custos, no ano de 2022, a tecnologia CAR-T se difundiu pelo Brasil com novos centros de produção da terapia celular para câncer em território nacional (TANAKA, 2023).

Tendo em vista a problemática sobre o papel das células CAR-Ts junto aos desafios e perspectivas em tumores sólidos, este presente trabalho justifica-se pela relevância que a temática possui no âmbito acadêmico, contribuindo para o progresso científico uma vez que aborda um campo de pesquisa em constante crescimento. Sendo assim, a relevância do estudo reside no despertar da visão crítica e busca de estratégias para superar os desafios impostos pelos tumores sólidos.

Dentro deste contexto, o objetivo deste trabalho foi descrever o histórico da terapia com células CAR-T, as tecnologias associadas ao seu desenvolvimento, seus desafios no âmbito dos tumores sólidos e as principais estratégias sob desenvolvimento para superá-los.

2 MÉTODO

Este trabalho foi conduzido por meio de uma revisão narrativa da literatura, que envolve uma busca não sistematizada com o objetivo de descrever e analisar teoricamente o tema em questão. A pesquisa bibliográfica foi desenvolvida mediante dados coletados utilizando como fontes secundárias artigos e estudos clínicos, publicados nas bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO (*Scientific Library Online*), Google Acadêmico e *Clinical Trials*, com foco na terapia com células CAR-T e seus avanços e desafios no âmbito dos tumores sólidos. O período de busca incluiu artigos publicados entre 2014 e 2024. Os termos utilizados para a busca incluíram “células CAR-T”, “receptor de antígeno quimérico” e “terapia CAR-T para tumores sólidos”, sendo as pesquisas conduzidas em português, espanhol e inglês.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Histórico geral da terapia e Implementação da CAR-T no Brasil

As origens da imunoterapia no combate ao câncer podem ser rastreadas até a década de 1860, quando os médicos alemães Wilhelm Busch e Friedrich Fehleisen observaram, independentemente, a regressão de tumores malignos em pacientes infectados com erisipela, uma infecção causada pela bactéria *Streptococcus pyogenes*. Em 1891, o Dr. William B. Coley, do Hospital de Nova York, realizou observações semelhantes e começou a injetar bactérias vivas em pacientes com tumores inoperáveis. Posteriormente, seu tratamento ficou

conhecido como “Toxinas de Coley”. Devido ao seu trabalho pioneiro, William ficou conhecido como o “Pai da imunoterapia contra o câncer”, no entanto, o uso das toxinas de Coley reduziu na década de 1940 devido às preocupações da época com agentes infecciosos, à falta de compreensão sobre os mecanismos de ação e à popularização da radioterapia e quimioterapia, sendo descontinuado em 1960 (MILLER & MAUS, 2015; MITRA et al., 2023).

Embora estratégias com base imunológica tenham sido estudadas por décadas, apenas recentemente foram documentados alguns sucessos. As falhas iniciais são atribuídas, em grande parte, à tolerância imunológica associada ao câncer, o que resulta em uma resposta adaptativa ineficaz. Dito isso, a terapia com células T adaptativas é uma maneira de quebrar ou contornar essa tolerância (MILLER & MAUS, 2015).

O conceito de um receptor de célula T quimérico (cTCR), combinando regiões variáveis de anticorpos (VL/VH) com regiões constantes de receptores de células T (TCR), foi introduzido em 1987 pelo imunologista japonês Dr. Yoshikazu Kurosawa, no Instituto de Ciência Abrangente do Aichi, Japão. Seu estudo demonstrou que a expressão de receptores quiméricos anti-fosforilcolina em células T de linfoma murino resultou em influxo de cálcio quando sensibilizadas com bactérias positivas para fosforilcolina, este influxo é um evento crucial para as atividades linfocitárias, sugerindo que o receptor quimérico poderia ativar células T em resposta a antígenos (MITRA et al., 2023).

Dois anos depois, em 1989, o imunologista israelense Dr. Zelig Eshhar em conjunto com colegas, do Instituto Weizmann de Ciências, descreveu uma metodologia semelhante de redirecionar células T para reconhecer antígenos de maneira não restrita ao complexo de histocompatibilidade (MHC). No entanto, desta vez o cTCR foi utilizado como protótipo para o desenvolvimento de um receptor quimérico de cadeia única (scFvR), também conhecido como CAR de primeira geração. Sendo assim, a primeira célula CAR-T modificada com uma molécula quimérica foi criada em 1993 por Eshhar, e desde então numerosas modificações foram feitas, chegando à quinta geração (MIAO et al., 2024; MITRA et al., 2023; OLEJARZ et al., 2024).

A aplicação clínica inicial de CAR-Ts em humanos ocorreu em Rotterdam, Holanda, em 2005 para carcinoma de células renais metastáticas e, simultaneamente, no *National Cancer Institute* (NCI) para o câncer de ovário metastático. O primeiro sucesso clínico ocorreu em 2009, quando Steven Rosenberg tratou um paciente com linfoma folicular refratário no NCI utilizando CAR-Ts anti-CD19. Posteriormente, em 2010, a terapia foi aplicada com sucesso por Carl June e David Porter, na Universidade da Pensilvânia, no tratamento de leucemia linfocítica crônica (LLC) com o primeiro paciente adulto William Paul Ludwig, que permaneceu em remissão completa por mais de 10 anos. Em 2011, Carl e David também obtiveram sucesso na utilização em pacientes com leucemia linfoblástica aguda precursora de células B (LLA-B). Um ano depois, em 2012, Emily Whitehead tornou-se a primeira paciente pediátrica com LLA-B, alcançando remissão completa. Em 2013, ensaios clínicos demonstraram eficácia terapêutica de aproximadamente 90% em malignidades hematológicas, consolidando a terapia como um marco na oncologia (CHEN, ABILA, KAMEL, 2023; OLEJARZ et al., 2024; PEREIRA, 2023).

Após a aprovação da primeira terapia (Kymriah®) pela FDA em 30 de agosto de 2017, mais três terapias específicas para o CD19 foram aprovadas para o tratamento de alguns tipos de linfomas e leucemias: Yescarta® (*axicabtagene ciloleucel*), Tecartus® (*brexucabtagene autoleucel*) e Breyanzi® (*lisocabtagene maraleucel*). Posteriormente, em abril de 2021 e fevereiro de 2022, foram aprovadas mais duas terapias, dessa vez visando o antígeno de maturação de células B, o BCMA, para o tratamento de Mieloma Múltiplo, sendo elas

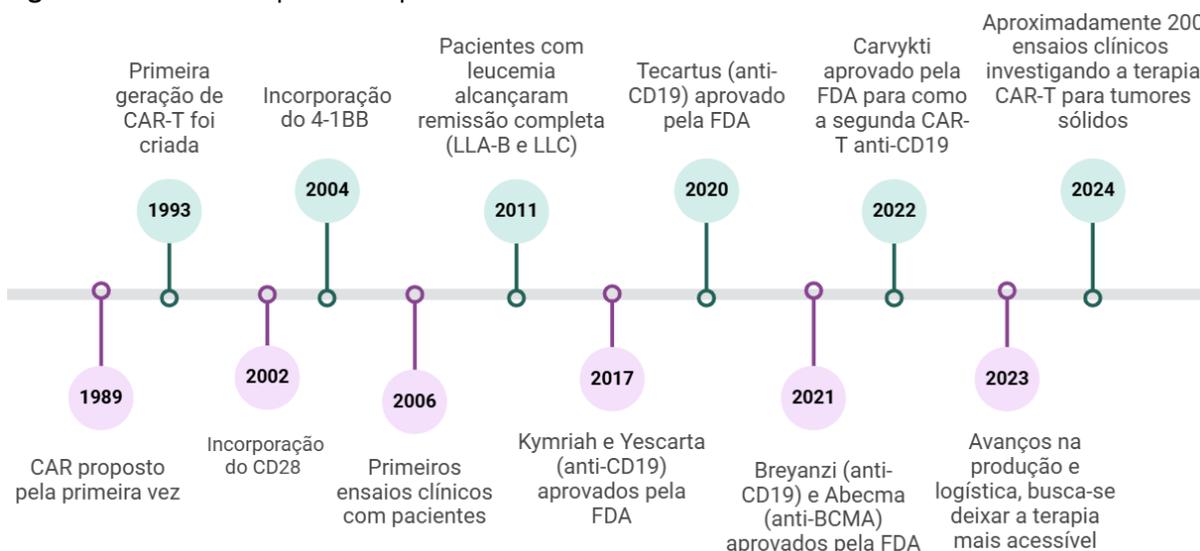
Abecma® (*idecabtagene vicleucel*) e Carvykti® (*ciltacabtagene autoleucel*) (MITRA et al., 2023). As seis terapias com células CAR-T aprovadas até o momento, assim como suas aplicações, são descritas no Quadro 1. O histórico geral da terapia é resumidamente abordado na Figura 1.

Quadro 1. Terapias com células CAR-T aprovadas pela FDA atualmente para tumores hematológicos.

Célula CAR-T	Nome Comercial	Antígeno Marcado	Domínio Coestimulatório	Tipo de Câncer	Ano de Aprovação
Tisagenlecleucel	KYMRIAH®	CD19	4-1BB/CD137	r/r Leucemia linfoblástica aguda (LLA) precursora de células B r/r Linfoma de grandes células B	2017
Axicabtagene Ciloleucel	YESCARTA®	CD19	CD28	r/r Linfoma de grandes células B	2017
Brexucabtagene Autoleucel	TECARTUS®	CD19	CD28	r/r Linfoma de células do manto (MCL) r/r LLA precursora de células B	2020
Lisocabtagene Maraleucel	BREYANZI®	CD19	4-1BB/CD137	r/r Linfoma de grandes células B	2021
Idecabtagene Vicleucel	ABECMA®	BCMA	4-1BB/CD137	r/r Mieloma Múltiplo	2021
Ciltacabtagene Autoleucel	CARVYKTI®	BCMA	4-1BB/CD137	r/r Mieloma Múltiplo	2022

Fonte: Adaptado de PEREIRA, 2023.

Figura 1. Linha do tempo da terapia com células CAR-T.



Linha do tempo que descreve brevemente o histórico de desenvolvimento da terapia com células CAR-T, trazendo os seus principais marcos, do ano do surgimento de seu conceito primordial (1989) até o ano de 2024.

Fonte: Adaptado de MITRA et al., 2023; OLEJARZ et al., 2024; WANG et al., 2024a. Criado com <https://BioRender.com>.

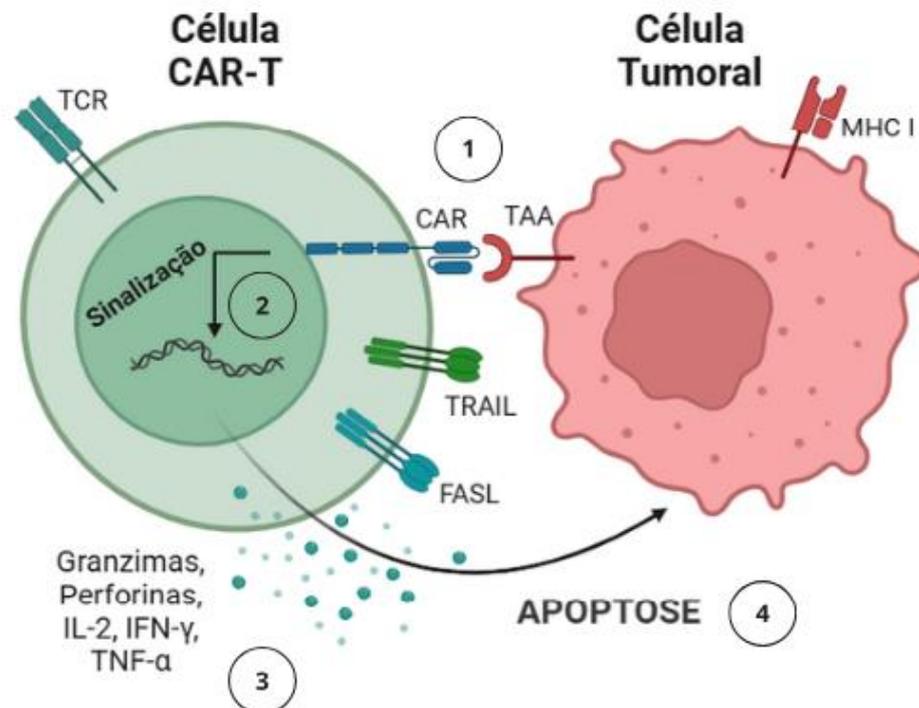
Ao reconhecer o potencial terapêutico, a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) decidiu desenvolver um projeto para discutir e propor soluções de curto prazo para a introdução do tratamento com células CAR-T no Brasil. Em maio de 2021, durante três dias consecutivos, especialistas brasileiros de instituições universitárias, grandes hospitais de referência, a ANVISA e o Ministério da Saúde (MS) discutiram todos os aspectos relacionados à manipulação, regulação, acesso e indicações para a terapia, além dos aspectos legais e éticos (JUNIOR et al., 2021). A partir de 2022, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou três dessas terapias com CAR-Ts para uso em território nacional: Kymriah®, Yescarta® e Carvykti®. No Brasil, dois centros de referência para o desenvolvimento de CAR-Ts foram construídos, um localizado na cidade de Ribeirão Preto e outro em São Paulo (PEREIRA, 2023).

3.2 Estrutura e mecanismo de ação das células CAR-T

As células CAR-T são linfócitos T modificados geneticamente para expressar, em sua superfície, receptores quiméricos capazes de detectar e erradicar células cancerígenas pela identificação específica de antígenos tumorais. Diferentemente das células T convencionais, as CAR-T não dependem das moléculas do MHC para reconhecer antígenos, o que lhes permite distinguir uma gama muito mais ampla de alvos tumorais. Por essas características, são consideradas “drogas vivas”, pois se proliferam e mantêm as funções efetoras das células T ativadas (CHEN, ABILA, KAMEL, 2023; MILLER & MAUS, 2015).

O resultado é uma vigorosa ativação de células T e repostas antitumorais potentes, e as CAR-Ts mediam esses efeitos através da liberação de granzimas, perforinas e citocinas, e da ativação de proteínas apoptóticas como FADD (proteína de domínio de morte celular associada ao Fas) (WANG et al., 2024b), como exemplificado na Figura 2.

Figura 2. Mecanismo de ação da célula CAR-T



Mecanismo de ação das células CAR-T contra células tumorais. (1) A CAR-T se liga, por meio do scFv, ao antígeno-alvo que é expresso na superfície da célula tumoral. (2) Em decorrência dessa interação scFv-antígeno, os sinais necessários para a ativação celular da CAR-T ocorrem e então ela é ativada. (3) Em seguida, a CAR-T ativada libera mediadores citotóxicos como granzimas, perforinas, IL-2, IFN- γ , TNF- α , (4) ocasionando a morte da célula neoplásica. Abreviações: TAA – Antígeno associado ao tumor; MHC I – Complexo principal de histocompatibilidade classe 1; TRAIL – Ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF; FASL – Ligante de Fas, proteína mediadora de morte celular.

Fonte: Adaptado de TANAKA, 2023. Criado com <https://BioRender.com>.

Os resultados positivos da terapia levaram a continuação das pesquisas para aprimorar a atividade da CAR-T e reduzir sua toxicidade. Até então, foram descritas cinco gerações de células CAR-T, diferenciando-se pela especificidade e eficiência na ativação dos linfócitos T. O receptor CAR possui uma estrutura básica com três domínios comuns em suas cinco gerações: 1. Domínio extracelular, onde ocorre a ligação da célula com o antígeno tumoral; 2. Região transmembrana que contém geralmente CD8 ou CD28; 3. Domínio de sinalização intracelular que corresponde a cadeia zeta da molécula CD3 (CD3z) (CHEN, ABILA, KAMEL, 2023; NASCIMENTO & SILVA, 2023; ZHANG et al., 2017).

O domínio extracelular, ou “ectodomínio”, do CAR é o que possui o fragmento variável de cadeia única (scFv) correspondendo às regiões de cadeia leve (VL) e pesada (VH) da fração Fab de um anticorpo monoclonal (mAb), sendo assim esse domínio é responsável pela especificidade com o antígeno tumoral (NASCIMENTO & SILVA, 2023).

Adicionalmente, o ectodomínio inclui uma região de dobradiça, que é um espaçador que fornece flexibilidade e adaptabilidade na ligação e conecta o scFv à estrutura transmembrânica, que, por sua vez, conecta o domínio extracelular ao domínio intracelular. Essa região de dobradiça, alça ou haste, é geralmente derivada de CD8, CD28, ou do fragmento cristalizável (Fc) das moléculas IgG. A região transmembrana geralmente deriva do CD8, CD3z, CD4 ou OX40, e conecta os domínios extracelular e intracelular, além de servir como uma

âncora, fixando o receptor na membrana celular devido ao seu caráter hidrofóbico (CHEN et al., 2024; HUANG et al., 2020; SOARES et al., 2022; ZHYLKO et al., 2020).

O domínio intracelular é o mais importante da estrutura das CAR-Ts, pois é essencial para determinar o efeito das células T ativadas pelos CARs, uma vez que ele promove a transmissão de sinal. É a região responsável pela sinalização e subsequente ativação da resposta dos linfócitos efetores. Composta por um domínio de sinalização (CD3z), que possui três *motifs* de ativação baseados em tirosina (ITAMs) que são sequências específicas responsáveis pela ativação da célula T por meio da sinalização intracelular (PEREIRA, 2023). A presença de outras estruturas varia, mas a partir dos CARs de segunda geração a presença de domínios coestimuladores como o CD28 e o 4-1BB (CD137) se fez indispensável devido a maior secreção de citocinas e capacidade proliferativa observadas (ZHYLKO et al., 2020).

3.2.1 Gerações de CARs

O receptor quimérico desenvolvido por Kurosawa nos anos 80 era composto pelas regiões variáveis das cadeias leve (VL) e pesada (VH) de um anticorpo anti-TNP (anti-2,4,6-trinitrofenil), que foram anexadas com as regiões constantes alfa e beta do TCR, respectivamente. Após a expansão em culturas de hibridoma de linfócitos T citotóxicos murinos, os cTCRs passaram a ser expressos na superfície das células, possibilitando a ligação ao antígeno TNP e, conseqüentemente, a ativação das células T. A ativação linfocitária foi evidenciada pela produção de interleucina 2 (IL-2) e pela morte das células alvo. A ativação independente de MHC pôde, depois, ser demonstrada através da produção de IL-2 após ligação a proteínas acopladas ao TNP adsorvidas em um substrato plástico. Este primeiro modelo de cTCR é um modelo heterodimérico de cadeia dupla, ou seja, composto por duas cadeias separadas, uma leve e uma pesada, cada uma contendo uma região variável (oriunda do anticorpo), é uma região constante (oriunda do TCR) (MITRA et al., 2023).

O cTCR heterodimérico de cadeia dupla exigia a infecção da célula T com dois vetores retrovirais separados, um para cada cadeia, o que limitava sua eficiência de co-transdução (expressão simultânea das duas cadeias na mesma célula). Para solucionar este problema, a equipe do Dr. Eshhar projetou um receptor quimérico de cadeia única em que o scFv foi fundido a um domínio transmembrana e a um domínio de sinalização intracelular de linfócitos, proveniente de CD3z ou FcεR1g, o que resultou no scFvR, também conhecido como CAR de primeira geração (MITRA et al., 2023).

Em suma, a célula CAR-T de primeira geração utiliza em sua membrana um CAR composto de scFv oriundo de um anticorpo monoclonal com a especificidade para o antígeno de célula tumoral, combinado com um domínio de sinalização (principalmente o CD3z) que possibilita o reconhecimento do epítipo tumoral e a ativação das células T sem a necessidade do MHC. Os principais problemas dessa geração são a não manutenção da capacidade proliferativa a longo prazo e os níveis insuficientes de citotoxicidade para destruir a célula alvo. Embora a construção seja suficiente para se obter uma resposta antitumoral em testes pré-clínicos, não é suficiente para gerar uma resposta celular eficiente em termos de persistência e ativação *in vivo* (NASCIMENTO & SILVA, 2023; MIAO et al., 2024; PEREIRA, 2023; ROCHA, 2018).

Diante deste cenário, a segunda geração de CAR-Ts surgiu com a sugestão de se incluir um domínio coestimulador dentro da célula T modificada, para aumentar sua capacidade de duração e proliferação dentro do organismo. Tratam-se de proteínas de superfície celular que são capazes de ocasionar a sinalização intracelular, de modo a aumentar os sinais mediados

pela ligação do TCR e, conseqüentemente, a proliferação celular, produção e secreção de citocinas, auxiliando a atingir uma expansão robusta de linfócitos T, persistência e atividade antitumoral (PEREIRA, 2023).

Sendo assim, o laboratório do Dr. Michel Sadelain, no Centro de Câncer *Memorial Sloan Kettering* (MSKCC), desenvolveu um receptor quimérico que funde os domínios intracelulares de sinalização (CD3z) e de coestimulação (ex: CD28 ou 4-1BB/CD137). Essa junção fornece à CAR-T a capacidade de emitir dois sinais, de ativação e de coestimulação, fazendo com que a célula passe a ter uma maior proliferação dependente de antígenos, produção de interleucina-2 (IL-2) e eliminação de células cancerígenas em testes *in vitro* (SADELAIN, 2017). O domínio coestimulador mais explorado é o CD28, devido a sua capacidade em agir como uma segunda ativação, aumentando a proliferação das células e fornecendo uma maior persistência, e, conseqüentemente, um aumento significativo na expressão de citocinas (ROCHA, 2018).

Outros estudos foram feitos, como por exemplo o liderado pelo Dr. Dario Campana no Hospital de Pesquisa Infantil St. Jude no Tennessee, que também representou grande avanço no campo. O estudo de Campana se baseou na adição do domínio de transdução de sinal 4-1BB ao design do CAR, o que resultou no aumento considerável da persistência e da ação antitumoral das células T modificadas (CAMPANA *et al.*, 2014). Em seguida foi observado que outras moléculas coestimuladoras também podem ser usadas, como por exemplo OX40, CD27, CD134 e ICOS (*inducible T cell co-stimulator*) (PEREIRA, 2023; TANAKA, 2023).

De forma geral, quando comparada a primeira, a segunda geração obteve maior sucesso, graças à adição da molécula coestimuladora, que, por sua vez, faz a correção da ineficiência relacionada à capacidade proliferativa a longo prazo, e, além disso, aumentou-se também a citotoxicidade para atacar a célula alvo. Outro benefício adquirido nesta geração, graças ao aprimoramento da resposta após a inclusão do domínio coestimulador, foi a possibilidade de atacar tumores de célula B que expressam o antígeno CD19 (MITRA *et al.*, 2023; NASCIMENTO & SILVA, 2023).

As células CAR-Ts produzidas com base nos domínios CD28 apresentam resposta do tipo efetora e uma ativação da via glicolítica, já as baseadas em domínios 4-1BB (CD137) apresentam um fenótipo de memória central e se baseiam no metabolismo de ácidos graxos, além de aumentar a capacidade respiratória e biogênese mitocondrial. Dito isso, o domínio 4-1BB mostrou menor pico de expansão celular, mas permitiu maior resistência das células T e menor toxicidade mediada por citocinas. Sendo assim, a inclusão do domínio 4-1BB se encaixa nos casos em que o paciente apresenta uma grande carga de doença e/ou uma alta densidade antigênica, enquanto o domínio CD28 deve ser incluído no contexto de baixa densidade antigênica para alcançar um limiar desejável de ativação de CAR-Ts, ou um CAR com domínio de ligação scFv de baixa afinidade em sua construção. Portanto, percebeu-se que a escolha dos domínios coestimuladores é de suma importância para se alcançar os resultados esperados em uma dada intervenção terapêutica (PEREIRA, 2023).

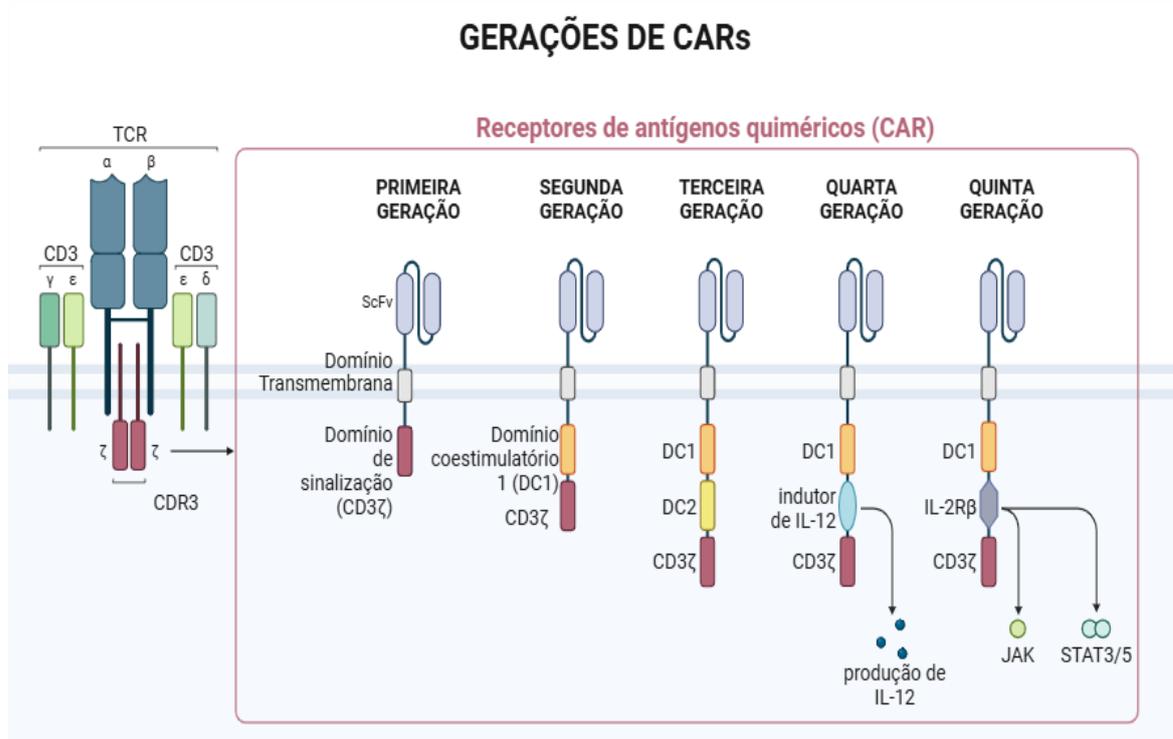
A fim de aprimorar ainda mais a estrutura dos CARs e sua resposta no organismo, novos estudos foram feitos no intuito de desenvolver a terceira geração. Esta nova geração, conta com a presença de duas moléculas coestimuladoras no domínio intracelular, tais como CD28 e CD134 ou CD28 e 4-1BB, dentre outras vastas combinações possíveis (CHEN *et al.*, 2024). A combinação mais comum utilizada é a do CD28 com 4-1BB (ROSELLI *et al.*, 2021). Pesquisas extensas demonstraram a capacidade dessas moléculas de aumentar ainda mais as capacidades de persistência e proliferação das células (NASCIMENTO & SILVA, 2023; MIAO *et*

al., 2024). Entretanto, essa geração não exibiu melhor ativação das células do que a segunda geração (WANG et al., 2024a).

Com base no CAR de segunda geração, a quarta geração de células CAR-T, também conhecidas por TRUCKs (*T-cell redirected for universal cytokine-mediated killing*) ou CAR-Ts “armadas”, foi desenvolvida através da introdução de indutores genéticos que aprimoram a função das células T. Esse aprimoramento se dá por meio da produção intracelular e liberação de citocinas específicas (como IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-17 e IL-18), e, dessa forma, podem promover uma alteração no microambiente tumoral (TME), visando a melhoria da eficácia terapêutica e da segurança ao contornar diversas limitações (CATHARINO, 2021; CHEN et al., 2024). Essa nova característica age diminuindo a atividade imunossupressora dos tumores através da liberação de citocinas específicas, o que traz esperança para a utilização da terapia CAR-T para tumores sólidos que, até então, não obteve avanços significativos (NASCIMENTO & SILVA, 2023).

Por fim, em 2018 foi descrita a quinta geração da CAR-T, a qual buscou desenvolver um receptor CAR que, ao se ligar ao antígeno, seja capaz de proporcionar os três sinais necessários para uma ótima ativação e proliferação das células T: 1. Sinal emitido através do domínio CD3z, que mimetiza o que seria a ativação por meio do TCR; 2. Sinal coestimulatório mediado pelo CD28, principalmente; 3. Sinal fornecido pelas citocinas que, através da inclusão de porções citoplasmáticas de receptores de citocinas, leva à ativação das vias de sinalização da JAK quinase e dos fatores de transcrição STAT3 e STAT5. Essas vias permitem que as células T respondam a sinais do ambiente, se proliferem, sobrevivam e atuem contra os tumores. Tudo graças à inclusão de fragmentos intracelulares de receptores de citocinas, como o IL-2Rb (subunidade beta do receptor da IL-2), que permitem que as CAR-T recebam sinais diretos de citocinas, promovendo a ativação das vias de sinalização intracelular (CATHARINO, 2021). A Figura 3 traz a descrição da evolução da estrutura do CAR com base em suas cinco gerações.

Figura 3. Gerações do receptor de antígeno quimérico (CAR).

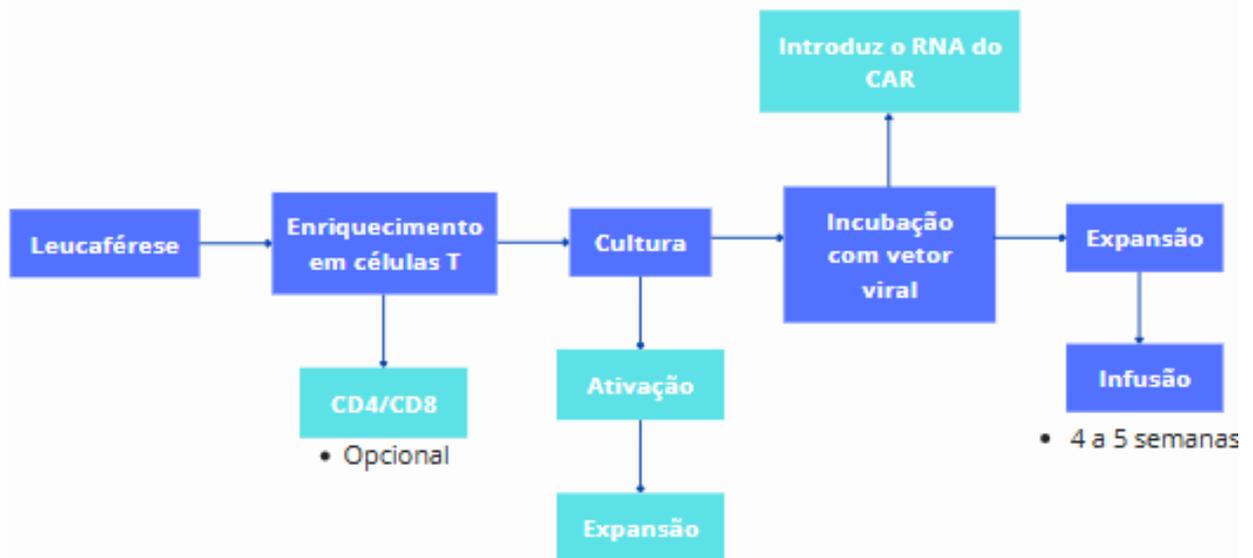


Gerações de receptores CAR, distintas por sua porção intracelular. Receptor TCR é demonstrado para identificação da cadeia CD3z utilizada na estrutura do CAR. A primeira geração possui somente uma cadeia CD3z-ITAM. A segunda geração contém um domínio de sinalização extra, geralmente o CD28, mas podendo ser CD27/CD134/CD137. O receptor de terceira geração tem uma segunda molécula de sinalização a mais, CD137 ou OX-40. Os de quarta geração possuem um transgene independente (NFAT) enriquecedor da liberação de citocinas. A quinta geração adiciona domínio intracelular de fragmento de receptores de citocina como IL-2Rb que é o receptor truncado de IL-2 com fosforilação das enzimas da família JAK quinase e ligação e ativação das moléculas STAT3/5.

Fonte: Adaptado de TANAKA, 2023; TOKAREW et al., 2019. Criado em <https://BioRender.com>.

3.2.2 Manufatura das células CAR-T

Figura 4. Fluxograma referente à produção de células CAR-T e infusão no paciente.



A leucaférese é a etapa inicial, na qual são coletados os leucócitos do paciente. Em seguida o produto é enriquecido em células T, ou seja, a população de linfócitos T é separada, podendo-se separar as subpopulações CD4 e CD8 caso necessário, sendo esta etapa opcional. A cultura é então necessária para ativar e expandir as células. O vetor viral é introduzido na cultura e introduz o RNA do CAR na célula. Após a transfecção gênica as células são expandidas e posteriormente reinfundidas no paciente. O processo, desde a coleta das células até a reinfusão, pode levar em torno de 4 a 5 semanas.

Fonte: Elaboração própria.

Como demonstrado na Figura 4, a manufatura de células CAR-T exige várias etapas minuciosamente executadas, e o teste de controle de qualidade é realizado ao longo de todo o processo. A primeira etapa consiste no isolamento das células T do paciente por meio de técnicas de leucaférese. A coleta via leucaférese é realizada em local certificado, depois as células são criopreservadas e enviadas para a unidade de fabricação de células. Em seguida as células T são enriquecidas, lavadas com tampão de leucaférese que contém anticoagulantes, e centrifugadas de modo a separar as células por tamanho e densidade, sendo possível separar as células T dos leucócitos. Os subconjuntos CD4/CD8 são separados usando marcadores específicos de esferas de anticorpos, essa é uma etapa adicional que pode ou não ser realizada (ITTERSCHAGEN et al., 2019; RAMOS et al., 2024; ZHANG et al., 2017).

A escolha da população celular inicial na fabricação de células CAR-Ts é um passo primordial com um alto impacto no processo de produção e no produto final. A fabricação de CAR-Ts autólogas normalmente começa com células T maduras, seja na forma purificada ou como parte da população de células mononucleares no sangue periférico (PBMC). Células T maduras possuem uma grande diversidade de fenótipos e a escolha da população depende de fatores biológicos, histórico clínico e o estado de saúde do paciente (CEJA et al., 2024). A seleção de células T CD4+ e CD8+ após a aférese tem mostrado aumento na eficácia das CAR-Ts, porém também pode significar um aumento das toxicidades inflamatórias associadas à terapia. Essa associação pode variar muito em função de diversos fatores como a heterogeneidade dos pacientes, a carga tumoral basal e a dose de células CAR-T (CABEDA et al., 2024).

As células T utilizadas podem ser autólogas (oriundas do próprio paciente) ou

alogênicas (oriundas de um doador). A produção de CAR-Ts pela via autóloga é mais vantajosa do ponto de vista imunológico, pois evita o problema de rejeição imunológica, uma vez que está associada à ausência de reações alogênicas, aumentando a durabilidade das células *in vivo*. Sobretudo, o uso da terapia com células autólogas significa maiores custos de produção devido à necessidade de um processo adaptado a cada paciente, além do aumento dos riscos de haver falhas na produção e ainda de um acesso mais tardio à terapia, uma vez que o processo de produção pode levar até 3 semanas, o que pode ser bastante problemático para aqueles doentes com tumores altamente proliferativos (RAMOS et al., 2024; SILVA, 2021).

Após o isolamento dos linfócitos T, a cultura é então necessária para ativar as células, esse processo de ativação requer a purificação por meio de células apresentadoras de antígenos (APCs) autólogas do paciente ou oriundas de um doador, da presença de esferas revestidas com anticorpos monoclonais anti-CD3/anti-CD28, ou de anticorpos anti-CD3 sozinhos ou combinados a fatores de crescimento (como IL-12 que é o mais utilizado devido à indução ao rápido crescimento das células T) (ZHANG et al., 2017). Com base em estudos recentes, um coquetel de citocinas como IL-2, IL-7 e IL-15 foi capaz de melhorar a indução da expansão celular de CAR-Ts (TANAKA, 2023). Em seguida, as esferas ou APCs são facilmente retiradas da cultura por separação magnética (RAMOS et al., 2024).

Ademais, o processo de seleção (*screening*) de scFvs que forneçam melhor afinidade ao antígeno é de suma importância, e consiste na construção de diferentes cassetes gênicos para a expressão da molécula CAR, variando os segmentos gênicos específicos para o scFv. Em seguida, as células T são modificadas com estas diferentes construções e, com isso, são obtidos diferentes grupos de CAR-Ts, os quais são submetidos a testes *in vitro* e *in vivo*, avaliando-se parâmetros como capacidade proliferativa das células, atividade citotóxica contra células tumorais e capacidade de liberação de citocinas. A origem das sequências de scFv pode ser murina ou humana, todavia, o reconhecimento da molécula CAR pelo sistema imune pode contribuir para o desenvolvimento de toxicidades e, portanto, fragmentos oriundos de anticorpos humanizados ou humanos, ao invés de modelos murinos, podem reduzir a imunogenicidade e seu uso pode ser vantajoso (PEREIRA, 2023).

As células são então incubadas com vetores virais, que as penetram e introduzem o RNA do CAR que, neste contexto, é transcrito reversamente em DNA e se recombina no genoma da célula T, resultando na incorporação permanente do gene que codifica o CAR (CABEDA et al., 2024).

A aquisição do vetor viral envolve a produção em lote que demora cerca de duas semanas, no mínimo, e, durante este tempo, são cultivados números adequados de células para produzir boas quantidades de vetor. Essas células são então transfectadas com plasmídeos que contêm o transgene de interesse, com a sequência que codifica o CAR bem como outras sequências necessárias para a transcrição reversa, empacotamento de RNA e integração genômica, gerando um conjunto de células que é capaz de produzir o vetor viral mínimo (RAMOS et al., 2024). Os vetores virais, como o lentivírus e o γ -retrovírus, são considerados a plataforma primária de entrega dos genes CAR, uma vez que conseguem infectar a célula eficientemente e integrar o gene CAR com estabilidade ao genoma do doador, de forma a manter a expressão do receptor por longos períodos. Na sequência, após vários dias em cultura, o vetor viral é removido por diluição e/ou troca do meio (WANG et al., 2024a).

Os vetores mais comumente utilizados nos ensaios clínicos de terapias com CAR-T são os lentivirais, por apresentarem um perfil de integração genômica mais seguro do que os γ -retrovirais. Porém, apesar de os lentivírus serem os vetores com recursos mais atraentes, são

de acessibilidade complicada e de alto custo, dito isso pesquisadores têm procurado por métodos de transferência gênica mais acessíveis, sendo os elementos transponíveis (*transposons*) os que oferecem uma alternativa com amplo potencial para a terapia com CAR-Ts. O *transposon sleeping beauty* (SB) é um dos sistemas de transferência de genes não virais mais explorado, uma vez que ele tem mostrado eficiência comparável à dos vetores virais, oferecendo, assim, uma alternativa válida. No entanto, muitas preocupações permanecem no que se refere ao uso do SB, uma vez que se faz a necessidade de várias rodadas de infusão usando transfeção transitória de mRNA, o potencial de mutagênese insercional ainda é desconhecido e há a possibilidade de ocorrer a remobilização de transposons. Sendo assim, a terapia CAR-T mediada por transposon ainda está em fase pré-clínica e precisa de mais pesquisas antes de ser viável de ser utilizada em ensaios clínicos (SOARES et al., 2022; WANG et al., 2024a; ZHANG et al., 2017).

Depois de realizada a transferência gênica, as células modificadas são expandidas *ex vivo* e preparadas junto a uma solução de infusão intravenosa farmacêutica. Finalizado o processo de expansão das células, a cultura celular, que pode chegar a 5L de volume, deve ser concentrada em um volume ideal para ser infundida no paciente por via intravenosa. As células já lavadas e concentradas são criopreservadas em um meio infusível, e, após liberação, as células são congeladas e então transportadas ao centro em que o paciente será tratado, onde serão descongeladas para serem infundidas no paciente. Geralmente o intervalo de tempo entre a leucaférese e a administração das células CAR-T é de cerca de 4 a 5 semanas, e o processo desde o encaminhamento até a infusão do tratamento no paciente pode levar até 2 meses. Durante esse período, para minimizar a taxa de progressão da doença e preservar a condição geral do paciente, é comum a realização de quimioterapia linfodepletora (RAMOS et al., 2024; SOARES et al., 2022).

De forma geral, o alto custo e o tempo de produção da terapia com células CAR-Ts ainda dificultam a sua popularização. Uma única infusão de Kymriah[®] custa US\$ 475.000, e o custo total do tratamento, tanto com Kymriah[®] quanto com Yescarta[®], beira 1 milhão de dólares por paciente tratado. Já o ciclo de produção das células leva cerca de 2 semanas. Para solucionar esses problemas, novas abordagens estão sob desenvolvimento (LIN et al., 2021).

3.3 Toxicidades associadas à terapia

Apesar de a terapia com CAR-Ts apresentar diversos benefícios terapêuticos, ela está associada com efeitos adversos de toxicidade resultante da proliferação, depleção e exaustão das células infundidas. Dentre os efeitos mais comuns estão a Síndrome de liberação de citocinas (CRS) e a Neurotoxicidade relacionada às células efetoras imunes (ICANS), que são as principais causas de morbidade aguda, transferência para a UTI e hospitalização prolongada. Existem outros acometimentos menos frequentes, como a Aplasia de células B (PEREIRA, 2023; SESQUES et al., 2024).

A CRS, também conhecida como “Tempestade de citocinas”, é a toxicidade mais comum da imunoterapia com células CAR-T, e ocorre, geralmente, dentro dos primeiros dias após a infusão das células, atingindo o seu pico dentro de 1 a 2 semanas, o que coincide com a expansão máxima *in vivo* das células infundidas (CUENCA et al., 2022; SOARES et al., 2022). Consiste nos sintomas variados que ocorrem em decorrência de uma intensa atividade pró-inflamatória desencadeada pelas citocinas liberadas pelas células CAR-T ativas. As proteínas e citocinas envolvidas na CRS incluem: proteína C reativa (PCR), ferritina, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 e IFN- γ (PEREIRA, 2023).

Em suma, as sintomatologias da CRS são variadas, podendo manifestar síndrome febril, fadiga, cefaleia, hipotensão, taquicardia, hipóxia, função cardíaca debilitada, disfunção de órgãos, mialgia, náusea, anorexia, danos hepáticos, coagulação intravascular disseminada (CIVD), síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e até mesmo morte. No geral, a CRS se apresenta na forma leve, no entanto tem a capacidade de evoluir para o estado grave, aumentando o risco de óbito. Dentre os riscos de desenvolvimento de CRS, podemos citar: alta carga tumoral (maior predisposição a sofrer lise tumoral), elevada quantidade de células CD19 positivas na medula óssea, trombocitopenia prévia ao tratamento e altas doses de CAR-T. O manejo indicado, em casos graves, é o tratamento do paciente utilizando anticorpos monoclonais contra o receptor de IL-6, como o Tocilizumab, anticorpos monoclonais quiméricos contra a IL-6 diretamente, como o Siltuximab, proteína antagonista do receptor de IL-1 (Anakinra) e glicocorticóides como a Dexametasona (CUENCA et al., 2022; NASCIMENTO & SILVA, 2023; MITRA et al., 2023).

Entretanto, quando muito severa, pode ser indicada a utilização de vasopressores, ventilação mecânica, antiepiléticos e hemodiálise, e um marcador que auxilia a detectar a severidade da CRS é a proteína C reativa (PCR), mas, de forma geral, os pesquisadores podem controlar a maior parte dos casos de CRS com o anticorpo anti-IL6 (SOARES et al., 2022).

Os casos em que ocorre a ICANS associada à CAR-T são caracterizados pela manifestação de sintomas neurológicos que podem variar desde cefaléia, delírio e desorientação, até afasia, déficit neurológico focal, convulsões e perda de consciência, sendo a ocorrência destes dois últimos mais comum em formas severas. Na maioria dos casos, esses sintomas são reversíveis, no entanto, os pacientes podem, raramente, evoluir para hemorragia ou edema cerebral. Pode ocorrer de forma concomitante à CRS, ou muitas vezes posterior a ela. A fisiologia patológica da ICANS ainda não é totalmente conhecida, mas há duas hipóteses que explicam sua ocorrência: difusão de citocinas no cérebro e tráfego de células T dentro do sistema nervoso central. No que diz respeito aos fatores de risco para o desenvolvimento da ICANS, os mais frequentes são a alta carga tumoral ou dose de CAR-Ts, presença de CRS e a pré-existência de sintomas neurológicos. O manejo é semelhante ao que ocorre na CRS, com o adicional de Levetiracetam (fármaco antiepilético) em caso de convulsões (CUENCA et al., 2022; ZHYLKO et al., 2020).

Foi feito um estudo multicêntrico de “Real World Evidence” (RWE), baseando-se no registro francês DESCAR-T, o qual abrange cerca de mil pacientes tratados com *tisa-cel* (Kymriah®) ou *axi-cel* (Yescarta®) comercial depois de pelo menos duas linhas de tratamento, e foram determinados diversos parâmetros associados a CRS ou ICANS de grau ≥ 3 . Nele foi constatado que, doença volumosa ou não controlada precedente à linfodepleção, e níveis elevados de LDH ou PCR, estão associados a uma incidência significativamente maior de CRS grau ≥ 3 e que uma contagem de plaquetas inferior a 150 G/L, identificada no contexto da doença enxerto contra hospedeiro (DECH), foi significativamente associada a CRS grave e ICANS grau ≥ 3 (SESQUES et al., 2024).

Por outro lado, o aumento dos antígenos-alvo testados para uso com CAR-Ts traz preocupações em relação à segurança do tratamento. O desafio maior deixa de ser redirecionar a citotoxicidade das células T, e passa a ser controlá-la. Terapias aprovadas, como as anti-CD19, podem causar citotoxicidade em células saudáveis, resultando em Aplasia de células B (condição em que a produção de células B é interrompida ou drasticamente reduzida) e hipogamaglobulinemia (níveis anormalmente baixos de imunoglobulinas no sangue), que podem ser controladas com infusão de imunoglobulina (ZHYLKO et al., 2020).

3.4 Desafios relacionados aos tumores sólidos

Apesar de que a imunoterapia CAR-T tenha surgido como uma abordagem promissora e eficaz ao se tratar de malignidades hematológicas, em tumores sólidos ainda permanece um desafio (DENG *et al.*, 2024). Tumores sólidos representam barreiras não encontradas em malignidades hematológicas, dificultando o sucesso da terapia com CAR-Ts. Essas barreiras incluem o tráfego limitado de células T até o tumor, um TME complexo, a presença de fatores de imunossupressão e dificuldade em direcionar precisamente antígenos específicos do câncer preservando tecidos saudáveis (MA *et al.*, 2023).

Diante dos desafios apresentados pelo tumor sólido, os principais são: 1. Efeito “*on-target/off-tumor*”, que consiste na ligação da porção scFv das células CAR-T com proteínas de membrana de células saudáveis, isso ocorre quando as células normais expressam o mesmo antígeno das células malignas; 2. Heterogeneidade do antígeno tumoral, que pode variar devido a diversos fatores, como a individualidade do paciente, o que dificulta o reconhecimento pelas CAR-Ts; 3. TME responsável pela imunossupressão provocada pelas células infiltrantes de tumor, que resulta na ineficiência das células T a partir da produção de fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas (TANAKA, 2023).

Os tumores são capazes de desenvolver mecanismos de evasão e resistência à resposta imune produzida pelo organismo. O mecanismo de escape tumoral às células CAR-T pode ser causado por modificações na expressão do gene SPPL3, responsável por codificar uma protease que cliva enzimas de glicosiltransferase podendo causar escape de antígeno mediado por Glicosilação. Esse mecanismo de resistência tumoral à imunoterapia foi confirmado pois a alteração da Glicosilação do epítipo CD19 afetou o reconhecimento e a ativação das células CAR-Ts (TANAKA, 2023).

A seleção dos antígenos adequados para serem usados como alvo é fundamental para a eficácia da terapia com CAR-T. Em um cenário ideal, esses antígenos devem ser de ampla cobertura, estabilidade e especificidade. Porém, existem duas preocupações principais: a ausência de antígenos tumorais específicos (TSAs) apropriados, que são expressos exclusivamente em células tumorais, e a presença de heterogeneidade antigênica. Devido à escassez de TSAs, a maioria dos alvos atuais das CAR-Ts para tumores sólidos são antígenos associados ao tumor (TAAs) que são expressos também em tecidos normais, como por exemplo o EGFR, o HER2 e o MSLN. Os efeitos tóxicos fora do alvo são inevitáveis devido à especificidade limitada dos TAAs, o que pode, em alguns casos, resultar em efeitos adversos graves ou até fatais (CHEN *et al.*, 2024).

Os tumores geralmente apresentam um nível elevado de heterogeneidade. Nesse contexto, a individualidade de cada paciente é um fator importante, uma vez que as células tumorais podem expressar antígenos distintos entre os indivíduos, mesmo que se trate do mesmo tipo patológico de câncer. Além disso, em um mesmo indivíduo podem haver diferentes lesões tumorais que expressam diferentes antígenos e, mesmo dentro de uma única lesão tumoral, pode haver a coexistência de células que expressam antígenos específicos e células que não expressam estes antígenos (TANAKA, 2023).

As células CAR-T tradicionais são capazes de reconhecer um único marcador de superfície tumoral, o que facilita a fuga de células tumorais que não expressam ou que expressam, mas de forma insuficiente, esse antígeno específico, o que resulta na recorrência do tumor (CHEN *et al.*, 2024). Além disso, a grande vantagem da terapia com células CAR-T, que diz respeito à ligação irrestrita à apresentação do MHC, também significa séria desvantagem pois restringe o conjunto de antígenos alvo àqueles expressos na superfície

celular (ZHYLKO et al., 2020).

O ambiente em que as malignidades sólidas crescem é adequado exclusivamente às células malignas, bloqueando a entrada de outros componentes, inclusive as células T. Se trata de um ambiente hipóxico e com deficiência de nutrientes, além de ser imunossupressor, o que confere vantagens às células cancerígenas e favorece a manutenção desse microambiente tumoral. Tumores com vascularização anormal e matriz extracelular abundante podem formar barreiras e impedir que as células T adentrem no tumor. A anormalidade vascular do TME, representa, não só uma barreira física, mas também afeta o estado metabólico no interior do tumor, uma vez que o suprimento de oxigênio fica escasso, gerando hipóxia. Com a falta de oxigênio e nutrientes, as células T e as células cancerígenas competem em busca de sobrevivência, o que impacta a viabilidade das células CAR-T (CHEN & JIANG, 2021).

As barreiras que protegem o tumor do sistema imunológico incluem: fibroblastos associados ao câncer (CAFs), inflamação crônica persistente, células imunes inibitórias e vasos sanguíneos anormais, que limitam a entrada e ativação das células T. A inflamação crônica no TME resulta na permanência da ativação de 80% dos CAFs, formando uma barreira física para as CAR-Ts. O ácido hialurônico (HA) liberado pelos CAFs contribui para a alta pressão e compressão dos vasos sanguíneos, dificultando a infiltração de células ou medicamentos. Os CAFs também liberam alguns metabólitos que promovem a transdução de sinais do câncer, resultando em proliferação celular, metástase e resistência medicamentosa (WANG et al., 2024b).

Estima-se que apenas 2% das células CAR-T administradas por via intravenosa conseguem entrar com sucesso no TME, devido à alta pressão intersticial causada pelos vasos anormais. Em função disso, em tumores sólidos, provavelmente será necessária uma dose maior de células, porém o aumento das doses terapêuticas significa maior potencial de efeitos colaterais como efeitos fora do alvo e CRS (WANG et al., 2024b).

O TME é caracterizado por uma alta presença de células T reguladoras, macrófagos associados ao tumor (TAMs) e células T auxiliares CD4 (Th2), que secretam citocinas anti-inflamatórias como IL-10, TGF- β e IL-4. Como uma forma de contornar essa imunossupressão, as células CAR-T podem ser configuradas para expressar diferentes moléculas auxiliares, chamadas de CARs “armados” ou “TRUCKS”, que favorecem a infiltração no TME e amplificam a ação antitumoral, reduzindo a imunossupressão. Até o momento, diversos modelos de CARs têm sido desenvolvidos para expressar moléculas auxiliares, como citocinas (IL-7, IL-12, IL-15, IL-18 e IL-21) e outras substâncias (MITRA et al., 2023).

Ademais, as células malignas fazem o recrutamento de células imunes inibitórias, como as células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs) e células T reguladoras (Treg), que são capazes de inibir a citotoxicidade das células T efetoras, e expressam, em suas membranas, ligantes (como PD-L1) que estão relacionados a *checkpoints* imunológicos e inibem a resposta imune (MA et al., 2023). A presença de macrófagos associados ao tumor (ITAMs) também suprime a função das células T por meio da secreção de citocinas e moléculas que auxiliam na promoção da exaustão das células T que é caracterizada pela falta de resposta à reestimulação, diminuição da capacidade proliferativa e regulação positiva dos receptores inibitórios (PD-1, TIM3 e LAG-3, entre outros). A exaustão das células CAR-Ts no TME é um dos motivos críticos para o não rendimento da CAR-T em tumores sólidos (WANG et al., 2024b).

A inibição das células T mediada pelo eixo PD-1/PD-L1 consiste em um desafio significativo para o sucesso da terapia com CAR-Ts. O receptor PD-1 (*Programmed Death 1*) é localizado na superfície das células T e atua como um modulador que, quando ativado, inibe

a função das células T. O PD-L1, por outro lado, é o ligante do PD-1 e é expresso em muitos tumores, o que dificulta a persistência das células CAR-T (SAUMELL et al., 2024).

Sendo assim, para que a terapia com células CAR-T alcance um tumor sólido, ela precisa passar por um processo muito mais complexo quando comparado a outros tipos de cânceres, uma vez que, nesse caso, a célula modificada geneticamente precisa identificar o tumor, adentrar o ambiente tumoral e sobreviver neste local para que, só assim, possa exercer sua atividade. Além disso, por estarem profundamente localizados, os tumores sólidos são de difícil alcance pelas células T. Nesse cenário, portanto, com o intuito de aprimorar a terapia CAR-T para aplicação em tumores sólidos, pesquisadores de diversos países vêm, gradativamente, tentando resolver os problemas estruturais das células CAR-T, realizando testes de remodelamento do microambiente tumoral e aplicando imunoterapia associada à outras práticas anti-tumorais já existentes (MA et al., 2023; TANAKA, 2023).

Segundo Miao et al. (2024), a partir de 2012, as pesquisas sobre células CAR-T para tumores sólidos apresentaram uma tendência crescente e acelerada, mostrando que estão sob fase de rápido desenvolvimento, e, uma vez que as células CAR-T alcancem um avanço substancial neste campo, isso trará enormes benefícios aos pacientes com esses tipos de tumores. Várias estratégias diferentes estão sob desenvolvimento para superar as barreiras impostas pelos tumores sólidos, incluindo melhoria das condições de cultura e protocolos de fabricação, implementação de novos designs de CAR e abordagens inovadoras para engenharia do fenótipo das células T (SRINIVASAN et al., 2024).

3.5 Estratégias para aprimorar a terapia em tumores sólidos

Após o notável sucesso das células CAR-T no campo da hemato-oncologia, a disseminação dessa modalidade terapêutica enfrentou muitos obstáculos e, sendo assim, diversas estratégias estão sob desenvolvimento para ampliar a eficácia e a segurança da terapia (ZHYLKO et al., 2024).

A primeira abordagem adotada para enfrentar o desafio dos tumores sólidos foi o aprimoramento da infiltração das CAR-Ts por meio da modificação dos CARs para que superassem a matriz tumoral. Nesta abordagem, pode ser realizada a co-modificação de células CAR-T para expressarem um receptor de quimiocina (CCR) que faz o papel de guiar as células para o local onde o tumor se encontra (Figura 5-A.A) (ZHYLKO et al., 2020). Essa modificação foi testada pela adição do receptor de IL-8 (CXCR1 e CXCR2) devido à capacidade de aprimorar a migração das células através dos tumores, mantendo a sua sobrevivência (TANAKA, 2023).

Também houveram esforços para remodelar o microambiente tumoral, tornando-o mais receptivo e com capacidade de sustentar um maior número de células CAR-T. Esse remodelamento pode ser alcançado através da terapia associada a métodos físicos, químicos e biológicos, como terapia fototérmica, irradiação e quimioterapia, que reduzem a densidade tumoral, o que proporciona uma alteração na expressão de quimiocinas no tumor, facilitando o recrutamento de células CAR-T e promovendo a liberação de antígenos tumor-específicos, criando um ambiente ideal para a ação dessas células (TANAKA, 2023). Outra estratégia consiste na introdução das células CAR-T diretamente no local do tumor a fim de superar as barreiras que impactam na eficácia contra tumores sólidos (MA et al., 2023).

Dentro do TME há células tumorais e mieloides que expressam a indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO), que é uma molécula responsável pela conversão do triptofano em metabólitos que inibem as células T, agindo como fator de imunossupressão. A terapia de pré

condicionamento com agentes quimioterápicos como ciclofosfamida e fludarabina demonstrou significativa redução deIDO e aumento da eficácia das células CAR-T infundidas posteriormente (Figura 5-A.D) (ZHLYKO et al., 2020).

Depois de chegar ao local do tumor, o próximo desafio que se apresenta é penetrar na matriz extracelular (ECM) do tumor, cuja composição é de variadas proteínas fibrosas, glicoproteínas e proteoglicanos. O desenvolvimento de CAR-Ts contra a proteína de ativação de fibroblastos (FAP), proteinase com papel importante na remodelação da ECM em tumores epiteliais, demonstrou que as células estromais associadas ao câncer (CASCs) foram eliminadas, o que auxilia a inibir o crescimento do tumor e aumenta a infiltração de células imunes do hospedeiro. Em outro estudo, mostrou-se que na expansão *ex vivo* as células CAR-Ts perdem a expressão de heparanase (HSPE), que é a enzima responsável por degradar a ECM, então células projetadas com uma maior expressão de HSPE provaram capacidade de infiltração e eficácia antitumoral (Figura 5-A.B) (ZHLYKO et al., 2020).

Além da co-expressão de fatores estimuladores, reguladores negativos da função das células T estão sendo retirados das células CAR-T através da tecnologia CRISPR/Cas9 para aprimorar a atividade anticâncer, como por exemplo PD-1, Tet2, NR4A e regnase-1. Outra opção diz respeito ao bloqueio dos *checkpoints* imunes que pode reduzir potencialmente a exaustão da célula CAR-T, por meio da administração conjunta com bloqueadores (fármacos como Pembrolizumab e Nivolumab) que consistem em anticorpos monoclonais inibidores da proteína PD-L1 (Figura 5-A.C). Outros *checkpoints* também podem ser o alvo, como o próprio PD-1 e o CTLA-4. Mais uma alternativa para aprimorar o mecanismo das células CAR-T é o bloqueio das vias mediadas pelo receptor FAS, responsável pela morte celular programada, que pode ser essencial para a sobrevivência das CAR-Ts (Figura 5-A.E) (MA et al., 2023; TANAKA, 2023).

De forma semelhante, células CAR-TEAM foram desenvolvidas. As CAR-TEAM são células CAR-T capazes de atingir antígenos tumorais distintos através da secreção de uma molécula de anticorpo de envolvimento de células T (TEAM). Esse modelo obteve resultado animador ao promover regressão drástica de glioblastoma, evidenciada por radiografia (CHOI et al., 2024).

Ainda com intuito de remodelar o TME, os CARs blindados, conhecidos como TRUCKs foram criados (Figura 5-A.F). Como parte da quarta geração de CARs, os TRUCKs são desenvolvidos para secretar citocinas como IL-12, IL-15, 1L-18, 1L-33 e IL-36 que são responsáveis por aumentar a resposta anticâncer das CAR-Ts e também a ativação e a infiltração da massa tumoral pelas células imunes do hospedeiro (ZHLYKO et al., 2020).

A efetividade da ativação das CAR-Ts também pode ser regulada pelo comprimento da região de dobradiça, que é a parte extracelular que liga os domínios de reconhecimento e transmembrana. É uma região fundamental no acesso ao antígeno, sinalização e persistência das células modificadas. Foi demonstrado que ajustes no comprimento da dobradiça devem ser inseridos a depender da localização espacial do antígeno. Epítopos localizados muito próximos à membrana da célula alvo requerem dobradiças mais longas e flexíveis (Figura 5-B.A) (ZHLYKO et al., 2020).

No entanto, um fator crucial que deve ser levado em consideração é que o equilíbrio delicado entre os sinais positivos e negativos nas células T é vital para a manutenção da homeostase imunológica e prevenir reações de autoimunidade e inflamação. Alterações permanentes em reguladores negativos ou a amplificação contínua de sinais positivos podem desequilibrar o sistema e causar efeitos adversos (MITRA et al., 2023).

Em estudo, Andreu-Saumell et al. (2024), investigou como a afinidade do antígeno CAR influencia a suscetibilidade das células T à inibição mediada por PD-L1, comparando células CAR-T com afinidade baixa (LA - *Low Affinity*) e alta (HA - *High Affinity*) em modelos pré-clínicos, e os resultados mostraram que as CAR-Ts LA são mais sensíveis à inibição por PD-L1 do que as HA, assim como que a exclusão via CRISPR/Cas9 aumenta a atividade das LA, melhorando sua resposta antitumoral e diminuindo a exaustão celular, enquanto que as células HA não apresentaram mudanças significativas após a exclusão do PD-1. Outro benefício das LA é a possibilidade de erradicar células cancerosas e poupar células não transformadas, uma vez que os TAAs são, geralmente, expressos em nível significativamente maior em células tumorais em comparação com tecidos não malignos. Logo, ao reduzir a afinidade do scFv, se torna possível eliminar células tumorais e poupar as saudáveis com baixa expressão do antígeno-alvo (Figura 5-B.F) (ZHLYKO et al., 2020).

Em alguns casos, ligantes como o domínio extracelular PD-L1, são preferíveis como domínios de ligação em comparação aos scFvs em função do seu perfil de afinidade mais baixo e melhor identificação correta de células malignas (Figura 5-B.C). Foi demonstrado que a partir da substituição do scFv anti-PD-1 pelo PD-L1 se torna viável a discriminação de alvos PD-1*high* e PD-1*low* (ZHLYKO et al., 2020).

A terapia com células CAR-T combinadas é uma alternativa que envolve o uso simultâneo ou sequencial de múltiplos tipos de células CAR-T, cada uma projetada para um antígeno específico. Essa abordagem resulta no aumento da capacidade das CAR-Ts de identificar e se ligar às células tumorais, reduzindo a resistência tumoral. A combinação de células CAR-T direcionadas ao EGFR e ao CD133, por exemplo, mostrou aumentar a eficácia no tratamento de colangiocarcinoma. Além disso, estudos com aplicação conjunta de CAR-Ts direcionadas aos antígenos PSCA e MUC1 demonstraram sucesso na eliminação das células cancerosas em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) PSCA+ e MUC1+ (CHEN et al., 2024).

Outra proposta, que vem recebendo destaque, é a ideia de criar um receptor CAR universal, que seja possível de se utilizar em diferentes malignidades (Figura 5-B.B). Nesta forma universal, uma das estratégias é o redirecionamento da citotoxicidade do CAR que depende de anticorpos marcados ou de pequenos adaptadores de fluoresceína que reconhecem vários epítomos tumorais. Então as células CAR-T, nesse contexto, são projetadas para reconhecer a etiqueta de fluoresceína e, sendo assim, sua atividade citotóxica limita-se às células revestidas com os anticorpos/adaptadores. Essa estratégia permite o uso do mesmo CAR para diferentes malignidades e o direcionamento de muitos antígenos tumorais simultaneamente (ZHLYKO et al., 2020).

Além disso, para resolver o problema do reconhecimento limitado aos antígenos de superfície, anticorpos semelhantes ao TCR foram criados e integrados como domínio de reconhecimento na molécula do CAR, com intuito de formar o CAR semelhante ao TCR. Dessa forma, o CAR se torna capaz de reconhecer antígenos intracelulares apresentados por complexos de MHC (Figura 5-B.D) (ZHLYKO et al., 2020).

Estratégias booleanas de “*logic-gates*” – “*AND*”, “*NOT*” e “*OR*” – permitem que as células CAR-Ts se ativem apenas na presença de combinações de antígenos específicos (*AND*), minimizam a ativação fora do alvo (*NOT*) ou respondam à múltiplas moléculas (*OR*) (WITTLING et al., 2024). A célula CAR-T controlada pela lógica “*AND*” possui dois ou mais alvos antigênicos, cada um com seu sítio de estímulo, e só pode ser ativada totalmente e exercer o seu efeito antitumoral quando ambos os sítios de estímulo são ativados, ou seja, quando os

antígenos alvo coexistem na célula tumoral, reduzindo a segmentação inespecífica e toxicidade fora do tumor. Os CARs de lógica “OR” também envolvem múltiplos antígenos, mas precisa apenas da ligação a um dos antígenos para a ativação da célula, podendo auxiliar na redução do escape tumoral pela perda de antígenos. A lógica “NOT” geralmente inclui dois tipos de antígenos de reconhecimento, um deles com sinal de ativação de células T e o outro com sinal inibitório que bloqueia essa ativação. Portanto, se as células tumorais expressarem o antígeno ativador irão ativar as células T, ao passo que, se expressarem o antígeno inibitório ao mesmo tempo ou isoladamente, as células T não serão ativadas porque o sinal inibitório é dominante, podendo reduzir às toxicidades associadas à terapia (WANG et al., 2024a).

Baseando-se na lógica “AND”, células CAR-T com receptor Notch sintético (synNotch) foram projetadas (Figura 5-B.I) (WANG et al., 2024a). O receptor Notch vem sendo estudado como possível ferramenta adicional para as CAR-Ts. A via de sinalização Notch natural ocorre em várias etapas: 1. Proteína ligante de uma célula se liga ao domínio extracelular do receptor Notch (NECD) presente na célula vizinha; 2. Indução de clivagem do receptor, resultando na liberação do domínio intracelular do Notch (NICD); 3. O NICD adentra o núcleo da célula e regula a expressão de genes alvo que controlam processos como proliferação celular, diferenciação e apoptose. O receptor Notch sintético (SynNotch) contém o domínio de regulação central do Notch com domínios extracelulares e intracelulares sintéticos. Uma vez que o NECD se liga ao antígeno, o receptor é ativado, libera o NICD que entra no núcleo e inicia a transcrição de genes específicos que permitem a expressão do CAR na superfície das células T. Em suma, o receptor synNocth direcionado ao primeiro TAA, quando ativado, induz a expressão do CAR efetor específico para o outro TAA. Assim, a ativação das células somente ocorre quando as células tumorais expressam dois antígenos específicos, reduzindo a toxicidade fora do alvo. Um exemplo foi a modificação de células CAR-T ROR1 para incluir receptores synNotch específicos para EpCAM ou B7-H3, que resultou em regressão tumoral com menor toxicidade (CHEN et al., 2024; ZHYLKO et al., 2020).

Como alternativa, uma estratégia de lógica “AND-NOT” surgiu propondo cotransduzir uma única célula T com um segundo CAR que possui propriedades inibitórias (iCARs), (Figura 5-B.H). São utilizados dois receptores, um CAR ativador que possui domínios de ativação de células T e um iCAR que contém domínios de sinalização inibitória de células T. O CAR reconhece o antígeno do tumor enquanto o iCAR reconhece tecidos saudáveis e inibe a atividade da célula T. Essa inibição é baseada pela liberação de sinais inibitórios decorrentes dos domínios intracelulares de proteínas como a proteína 4 do linfócito citotóxico (CTLA-4) ou PD-1 (BANGAYAN et al., 2023; ZHYLKO et al., 2020).

Outra estratégia, desta vez baseada na lógica “OR”, diz respeito às CAR-Ts bi-específicas (*dual CAR-T cells*), que são células CAR-T que expressam, em sua membrana, dois CARs distintos e demonstram maior eficácia antitumoral em comparação à utilização de células CAR-Ts combinadas. Em um modelo de glioblastoma, por exemplo, células CAR-T com moléculas CAR para IL13Ra2 e HER2 exibiram capacidade antitumoral mais robusta e menor taxa de escape tumoral. De forma semelhante, um estudo *in vitro* para câncer de mama investigou o uso de células biCAR-T ErbB2 e MUC1, e os resultados demonstraram uma potente atividade antitumoral (CHEN et al., 2024). Atualmente, as células CAR-T duplas com especificidade para CD19 e CD22 estão apresentando taxas de resposta mais alta em comparação com o uso de CAR-Ts clássicas para malignidades hematológicas de células B (WANG et al., 2024b).

Ainda baseando-se na lógica “OR”, os pesquisadores modificaram a estrutura do CAR

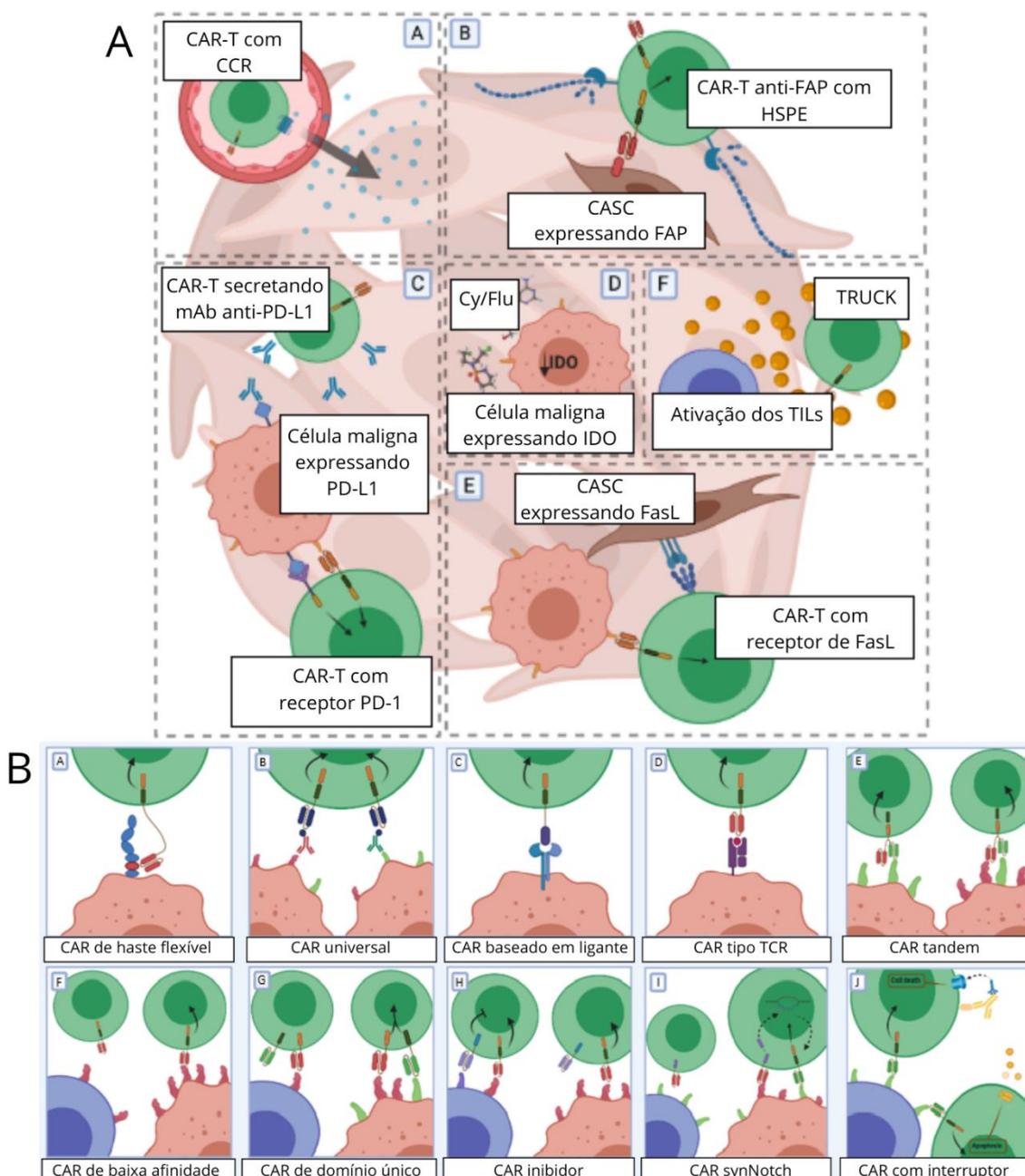
para que as células possam direcionar múltiplos antígenos simultaneamente. Esse direcionamento se dá pela presença de construções de CAR duplo, ou tandem, conectando dois scFvs no mesmo receptor CAR (TanCAR), ou adicionando diretamente diferentes células CAR-Ts no tratamento (Figura 5-B.E). Essa estratégia pode alcançar uma terapia multi-alvo simultânea e inibir o escape tumoral causado pela perda ou expressão enfraquecida do antígeno (WANG et al., 2024a).

O direcionamento simultâneo de antígenos distintos é usado não somente para aumentar a eficácia anti-câncer, mas também para aumentar a segurança da terapia. Por exemplo, uma célula CAR-T com dois CARs, que diferem na especificidade do antígeno, em que o primeiro contém apenas o domínio CD3z e outro contém apenas o CD28 (Figura 5-B.G). Nesse contexto, a citotoxicidade se torna restrita a células-alvo com ambos os antígenos cognatos. No entanto, abre-se uma janela de escape para o câncer, que pode perder um dos epítomos alvo e não ser mais capaz de ativar as CAR-Ts (ZHLYKO et al., 2020).

Em mais uma tentativa de resolver o problema dos efeitos colaterais que podem aparecer após a infusão com CAR-Ts foram criados “controles de segurança” ou “interruptores” que podem eliminar as CAR-Ts sempre que necessário (Figura 5-B.J). Esses interruptores podem ser produzidos pela modificação da membrana das células CAR-Ts com antígenos de superfície, que podem ser alvos terapêuticos para anticorpos como rituximabe (anti-CD20) e cetuximabe (anti-EGFR), por exemplo. No entanto, a toxicidade relacionada à terapia pode apresentar manifestação fulminante, e, nesse caso, a modificação das células CAR-T com caspase 9 induzível (iCasp9) é mais eficiente, uma vez que na presença de uma molécula inerte (rimiducid/AP1903), que pode ser administrada se preciso, dimeriza e induz a apoptose rápida de células T, agindo mais rápido que a mediação via anticorpos (MITRA et al., 2023; ZHLYKO et al., 2020).

No que diz respeito à popularização da terapia, obstáculos como o elevado tempo de produção e alto custo da terapia podem ser enfrentados por meio das terapias com células CAR-T alogênicas ou células CAR-T “*off-the-shelf*”. Baseia-se na utilização de células advindas de um doador saudável, que significa custo reduzido e menor tempo de produção devido ao processo de manufatura industrializada e escalável. Além disso, a partir de um doador é possível produzir um grande número de células CAR-T. A possibilidade de o produto já ter sido preparado previamente e estar pronto para administrar quando necessário, permite o tratamento imediato do paciente, evitando progressão da doença. No entanto, essa abordagem possui um efeito adverso complexo que é a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), que consiste na rejeição das células alogênicas. Para solucionar esse problema, a criação de um banco de células CAR-Ts vem sendo discutido, no qual haverá dados sobre compatibilidade entre doador e receptor (SIMÕES, 2021).

Figura 5. Estratégias para as células CAR-T superarem os desafios impostos pelos tumores sólidos.



Estratégias para aprimorar a terapia com CAR-T. 5.A.A - Modificação da CAR-T com receptor de quimiocina (CCR); 5.A.B - Aumento de heparanase (HSPE) e alvo na proteína de fibroblastos (FAP); 5.A.C - Bloqueio de PD-L1 com anticorpos; 5.A.D - Terapia pré-condicional com ciclofosfamida e fludarabina (Cly/Flu) reduz IDO; 5.A.E - Receptores para FasL; 5.A.F - CAR-Ts armadas (TRUCKs), liberam citocinas para ativar linfócitos infiltrantes de tumor (TILs); 5.B.A - Hastes maiores para epítomos próximos à membrana; 5.B.B - CARs universais direcionadas a epítomos ligados a anticorpos; 5.B.C - Ligantes moleculares para maior especificidade; 5.B.D - CARs tipo TCR para antígenos intracelulares via MHC; 5.B.E - TanCARs para múltiplos antígenos; 5.B.F - Afinidade reduzida; 5.B.G - Ativação dividida entre dois CARs; 5.B.H - iCARs evitam toxicidade em células não malignas; 5.B.I - Receptores synNotch para modular a expressão do CAR; 5.B.J – “Interruptores” como iCasp9 e anticorpos para eliminar CAR-Ts seletivamente.

Fonte: Adaptado de ZHYLKO et al., 2020.

3.6 Testes clínicos para CAR-T em tumores sólidos

Os antígenos mais direcionados na terapia com células CAR-T para os diferentes tipos de tumores sólidos estão listados no Quadro 2. Assim como alguns dos ensaios clínicos atualmente registrados para o tratamento de tumores sólidos em Clinicaltrials.gov estão listados no Quadro 3.

Quadro 2. Antígenos marcados utilizados na terapia com células CAR-T para tumores sólidos.

Tipo de Câncer	Antígenos Marcados
Glioma	HER2, IL13Ra2, EGFR, GD2, MUC1, EphA2, CD276, CD147, NKG2DL, MMP2
Neuroblastoma	CD2, GPC2, CD171
Câncer de Pulmão	PD-L1, CD276, HER2, MSLN, EGFR, FAP, CEA, PSMA, MUC1, ROR1, DLL3, NY-ESO-1, GPC3
Mesotelioma	MSLN, FAP
Câncer de Mama	c-MET, MSLN, HER2, GD2, CD44v6, MUC1, EpCAM, EGFR, CD276, CD70, CD133, ROR1, CEA
Câncer Gástrico	CEA, CLDN18.2, MUC1, HER2, MSLN, CD276, NKG2DL, EGFR, EpCAM, CD44v6, ROR2
Carcinoma Hepatocelular	c-MET, GPC3, CEA, CD276, CD147, CD133, AFP, EGFRv, PD-L1, NKG2DL, EpCAM, DR5, MG7, TGFb, HER2, MSLN
Câncer de Pâncreas	CD276, MUC1, ROR1, EpCAM, MSLN, EGFR, CEA, HER2, PSCA, CLDN18.2, CD133
Carcinoma de células renais	CD70, B7H7, VEGFR-2, GPC3, CAIX, AXL, ROR2, EGFR, MSLN, MUC1
Câncer Colorretal	EpCAM, EGFR, CD133, CD276, GCC, TAG72, CEA, NK2GDL, GUCY2C, DCLK1, CEA, MUC1, MSLN
Câncer de Ovário	FRa, MSLN, MUC1, NKG2D, HER2, CD276, TAG72, MUC16, 5T4, CD70, ALPPL2, CLDN6, GD2, PSMA, PD-L1, CD133
Câncer de Próstata	PSMA, PSCA, F77

Fonte: Adaptado de CHEN et al., 2024; MA et al., 2023; SILVA et al., 2024.

Quadro 3. Ensaios clínicos com CAR-Ts para tumores sólidos

Título do estudo	NCT	Condições	Intervenções
CLDN18.2 e PD-L1 CAR-T de direcionamento duplo para pacientes com tumores sólidos avançados positivos para CLDN18.2	NCT06084286	<ul style="list-style-type: none"> Tumor sólido avançado CLDN18.2+ e PD-L1+ 	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T de alvo duplo anti CLDN18.2 e PD-L1
HER2 e PD-L1 CAR-T de direcionamento duplo para tumores sólidos	NCT04684459	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma peritoneal metastático HER2+ e PD-L1+ 	<ul style="list-style-type: none"> CAR-T de alvo duplo anti HER2 e PD-L1 Infusão em cavidade peritoneal

Terapia com células CAR-T biespecíficas GD2/PSMA	NCT05437315	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores sólidos avançados • GD2+ e PSMA+ 	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T biespecíficas (tandem) para GD2 e PSMA
EGFR/B7H3 CAR-T no câncer de pulmão e câncer de mama triplo negativo	NCT05341492	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer de pulmão avançado, Câncer de mama • EGFR+ e B7H3+ 	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T biespecíficas para EGFR e B7H3 (CD276)
Um estudo clínico de anti-CD70 UCAR-T em tumores sólidos recidivantes ou refratários	NCT06383507	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores sólidos avançados, Carcinoma de células renais, Câncer de ovário, Câncer Nasofaríngeo, Carcinoma de cabeça e pescoço, Câncer de colo de útero • CD70+ 	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T universais anti-CD70 • Linfodepleção com Fludarabina e Ciclofosfamida
Estudo exploratório de células T MSLN-CAR secretando nanoanticorpo PD1/CTLA-4 para o tratamento de tumores sólidos avançados	NCT06248697	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores sólidos avançados • MSLN+ e PD-L1+ 	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T anti MSLN secretando nanoanticorpo de PD1/CTLA-4
Células ALPP CAR-T para tumores sólidos avançados positivos para ALPP	NCT06556108	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores sólidos avançados • ALPP+ 	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T anti ALPP • Linfodepleção com Fludarabina e Ciclofosfamida
Células CAR-T alogênicas P-MUC1C-ALLO1 no tratamento de indivíduos com tumores sólidos avançados ou metastáticos	NCT05239143	<ul style="list-style-type: none"> • Câncer de mama, Câncer de ovário, Câncer de pulmão de células não pequenas, Câncer colorretal, Câncer pancreático, Carcinoma de células renais, Câncer Nasofaríngeo, Carcinoma de cabeça e pescoço, Câncer 	<ul style="list-style-type: none"> • CAR-T anti MUC1 alogênicas • Rimiducid (ativador de interruptor de segurança)

		gástrico <ul style="list-style-type: none"> ● MUC1+ 	
Estudo clínico de CEA visando linfócitos T do receptor de antígeno quimérico (CAR-T) para tumores sólidos malignos avançados positivos para CEA	NCT06126406	<ul style="list-style-type: none"> ● Câncer gástrico, Câncer de cólon, Câncer retal, Câncer de mama ● CEA+ 	<ul style="list-style-type: none"> ● CAR-T anti CEA ● Linfodepleção com Fludarabina e Ciclofosfamida
Células T CAR anti-EphA2/IL-13Ralpha2 (E-SYNC) induzidas pelo receptor synNotch anti-EGFRvIII	NCT06186401	<ul style="list-style-type: none"> ● Glioblastoma ● EGFRvIII+ 	<ul style="list-style-type: none"> ● CAR-T E-SYNC (synNotch) ● Linfodepleção com Fludarabina e Ciclofosfamida
Células TCR-T para o tratamento de tumores sólidos avançados NY-ESO-1-positivos	NCT05648994	<ul style="list-style-type: none"> ● Tumores sólidos ● NY-ESO-1+ 	<ul style="list-style-type: none"> ● CAR-T semelhante ao TCR (TCR-T) ● Linfodepleção com Fludarabina e Ciclofosfamida
Células T CARv3-TEAM-E em Glioblastoma	NCT05660369	<ul style="list-style-type: none"> ● Glioblastoma, Glioma ● EGFRvIII+ 	<ul style="list-style-type: none"> ● CARv3-TEAM-E

Fonte: Elaboração própria a partir de informações coletadas no site [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) acessado em 20 de setembro de 2024.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As células CAR-T possuem características únicas que podem gerar uma eficácia superior em comparação aos tratamentos convencionais contra o câncer. Essas células possuem uma capacidade natural de migrar para o tecido tumoral e de se proliferar de forma contínua, o que as torna uma "medicação viva" e uma solução com potencial duradouro para os pacientes. Contudo, até o momento, seu sucesso tem sido restrito às malignidades hematológicas, em especial as anormalidades de células B, e a aplicação da terapia CAR-T para tumores sólidos ainda apresenta alguns desafios consideráveis. Sendo assim, à medida que as necessidades dos pacientes crescem, é crucial aproveitar as lições aprendidas com o sucesso da terapia em tumores hematológicos e aplicar esses conhecimentos para superar as dificuldades específicas associadas aos tumores sólidos.

Os principais desafios no uso da terapia CAR-T para tumores sólidos incluem a escassez de antígenos tumorais específicos, a ação inibitória do microambiente tumoral, os sinais imunossupressores das células T endógenas e a incerteza quanto à capacidade das células T modificadas de alcançar os tumores. Avanços nas técnicas de manipulação genética têm o potencial de criar novas gerações de células CAR-T, dotadas de diferentes moléculas que

podem ajudar a superar esses obstáculos e promover o sucesso terapêutico.

A contribuição do profissional biomédico é essencial nesse cenário, pois ele desempenha um papel fundamental em diversas fases da pesquisa e aplicação clínica da terapia CAR-T. Desde a identificação de biomarcadores até o desenvolvimento e controle de qualidade das células CAR-T, o biomédico atua no monitoramento dos processos de fabricação, na análise dos resultados dos ensaios clínicos e na gestão dos riscos biológicos e imunológicos. Sua expertise é crucial para garantir que as terapias desenvolvidas sejam seguras e eficazes para os pacientes, além de atuar na personalização do tratamento com base nas características individuais do tumor. Dessa forma, a integração do conhecimento biomédico nas pesquisas e na aplicação clínica será determinante para o avanço da terapia CAR-T, especialmente no tratamento de tumores sólidos.

REFERÊNCIAS

ANDREU-SAUMELL, I. et al. CAR affinity modulates the sensitivity of CAR-T cells to PD-1/PD-L1-mediated inhibition. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, 26 abr. 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-47799-z>. Acessado em: 11/09/2024;

AMORÓS-PÉREZ, B. et al. State of the Art in CAR-T Cell Therapy for Solid Tumors: Is There a Sweeter Future? **Cells**, v. 13, n. 9, p. 725, 1 jan. 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/9/725>. Acessado em: 11/07/2024;

BANGAYAN, N. J. et al. Dual-inhibitory domain iCARs improve the efficiency of the AND-NOT gate CAR T strategy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 120, n. 47, 14 nov. 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10666036/>. Acessado em: 15/10/2024;

BRAY, F. et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A cancer journal for clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229–263, 4 abr. 2024. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834>. Acessado em: 15/12/2024;

CABEDA, R. et al. Terapia com células CAR-T: uma nova perspectiva para o tratamento de neoplasias. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 47, p. e18279, 24 set. 2024. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/384315566_Terapia_com_celulas_CAR-T_uma_nova_perspectiva_para_o_tratamento_de_neoplasias. Acessado em: 03/08/2024;

CAMPANA, D.; SCHWARZ, H.; IMAI, C. 4-1BB Chimeric Antigen Receptors. **The Cancer Journal**, v. 20, n. 2, p. 134–140, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667959/>. Acessado em: 12/05/2024;

CATHARINO, Luana Correia Croda. **CAR-T CELLS: UMA ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER**. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2021. Disponível em: <https://bdta.abcd.usp.br/item/003070539>. Acessado em: 20/08/2024;

CEJA, M. A. et al. CAR-T cell manufacturing: Major process parameters and next-generation strategies. **Journal of Experimental Medicine**, v. 221, n. 2, 16 jan. 2024. Disponível em:

<https://rupress.org/jem/article/221/2/e20230903/276499/CAR-T-cell-manufacturing-Major-process-parameters>. Acessado em: 14/08/2024;

CHEN, T. et al. Current challenges and therapeutic advances of CAR-T cell therapy for solid tumors. **Cancer cell international**, v. 24, n. 1, 15 abr. 2024. Disponível em: <https://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-024-03315-3>. Acessado em: 21/07/2024;

CHEN, Y.-J.; ABILA, B.; MOSTAFA KAMEL, Y. CAR-T: What Is Next? **Cancers**, v. 15, n. 3, p. 663, 21 jan. 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/3/663>. Acessado em: 12/06/2024;

CHEN, J.; JIANG, H. Current Challenges and Strategies for Chimeric Antigen Receptor-T Cell Therapy in Solid Tumors. **Critical Reviews in Immunology**, 2020. Disponível em: <https://www.dl.begellhouse.com/journals/2ff21abf44b19838,0ee61c955bcda170,14d689584257f71c.html>. Acessado em: 14/06/2024;

CHOI, B. D. et al. Intraventricular CARv3-TEAM-E T Cells in Recurrent Glioblastoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 390, n. 14, 13 mar. 2024. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2314390>. Acessado em: 05/11/2024;

CUENCA, J. A. et al. Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos: revisión de la literatura. **Gaceta Mexicana de Oncología**, v. 21, n. 1, 15 fev. 2022. Disponível em: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2565-005X2022000100017&script=sci_abstract. Acessado em: 28/06/2024;

DENG, T. et al. Rapidly-manufactured CD276 CAR-T cells exhibit enhanced persistence and efficacy in pancreatic cancer. **Journal of Translational Medicine**, v. 22, n. 1, 8 jul. 2024. Disponível em: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-024-05462-7>. Acessado em: 02/10/2024;

HUANG, R. et al. Recent advances in CAR-T cell engineering. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 13, n. 1, 2 jul. 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7333410/>. Acessado em: 11/05/2024;

JUNIOR, D. M. L. et al. The Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular seeks the implementation of, and access to, the CAR-T cell treatment in Brazil. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, p. 1–2, 17 dez. 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8606715/>. Acessado em: 15/06/2024;

LIN, H. CHENG, J. MU, W. ZHOU, J. ZHU, L. Advances in Universal CAR-T Cell Therapy. **Front Immunol**. 2021 Oct 6;12:744823. doi: 10.3389/fimmu.2021.744823. PMID: 34691052; PMCID: PMC8526896. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.744823/full>. Acessado em: 05/06/2024;

MA, H. Y. et al. Advances in CAR T Cell Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 45, n. 11, p. 9019–9038, 12 nov. 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10670348/>. Acessado em 10/10/2024;

MAJUMDER, A. Evolving CAR-T-Cell Therapy for Cancer Treatment: From Scientific Discovery to Cures. **Cancers**, v. 16, n. 1, p. 39, 1 jan. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38201467/>. Acessado em: 14/04/2024;

MIAO, L. et al. Global research trends in CAR-T cell therapy for solid tumors: A comprehensive visualization and bibliometric study (2012–2023). **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 20, n. 1, 2 maio 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11073418/>. Acessado em: 17/08/2024;

MILLER, B. C.; MAUS, M. V. CD19-Targeted CAR T Cells: A New Tool in the Fight against B Cell Malignancies. **Oncology Research and Treatment**, v. 38, n. 12, p. 683–690, 2015. Disponível em: <https://karger.com/ort/article/38/12/683/263115/CD19-Targeted-CAR-T-Cells-A-New-Tool-in-the-Fight>. Acessado em: 03/04/2024;

MITRA, A. et al. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. **From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy**, v. 14, 15 maio 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10225594/>. Acessado em: 10/03/2024;

OLEJARZ, W. et al. Advancements in Personalized CAR-T Therapy: Comprehensive Overview of Biomarkers and Therapeutic Targets in Hematological Malignancies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 14, p. 7743–7743, 15 jul. 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/14/7743>. Acessado em: 17/03/2024;

PEREIRA, V. A. C. **Imunoterapia clínica de células CAR-T usadas contra tumores: uma revisão sistemática**. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Biotecnologia da Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/17647>. Acessado em: 04/09/2024;

RAMOS, R. L. B. et al. Boas práticas de fabricação de células car-t: uma revisão abrangente para a imunoterapia do câncer. v. 9 n. 20 (2024): **Revista Faculdades do Saber** v 9, n. 20, 2024. Disponível em: <https://rfs.emnuvens.com.br/rfs/article/view/255>. Acesso em: 13/05/2024;

ROCHA, Maria Clara de Sousa. **Terapia com células CAR-T: Um avanço na imuno-oncologia**. Trabalho de conclusão de curso, Centro Universitário de Brasília – CEUB, Graduação em Biomedicina, Brasília, 2018. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/13081>. Acessado em: 21/04/2024;

ROSELLI, E.; FARAMAND, R.; DAVILA, M. L. Insight into next-generation CAR therapeutics: designing CAR T cells to improve clinical outcomes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 2, 19 jan. 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7810492/>. Acessado em: 19/04/2024;

SADELAIN, M. Chimeric Antigen Receptors: A Paradigm Shift in Immunotherapy. **Annual Review of Cancer Biology**, v. 1, n. 1, p. 447–466, 6 mar. 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/314275430_Chimeric_Antigen_Receptors_A_Paradigm_Shift_in_Immunotherapy. Acessado em: 18/06/2024;

SANTOS, M. DE O. et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, 6 fev. 2023. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700/2681>. Acessado em 15/12/2024;

SESQUES, P. et al. Novel prognostic scoring systems for severe CRS and ICANS after anti-CD19 CAR T cells in large B-cell lymphoma. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 17, n. 1, 6 ago. 2024. Disponível em: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-024-01579-w>. Acessado em: 11/07/2024;

SILVA, Isabela Amorim Pedrosa Canha. **Terapia Celular: Células CAR-T**. Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, 2021. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/52844>. Acessado em: 11/06/2024;

SILVA, Isabele Coelho Canha. FERNANDES, Archangelo Padreca. **Terapia do receptor de antígeno quimérico de células t: funcionamento, progressos e perspectivas**. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 06, Ed. 08, Vol. 01, pp. 59-87. Julho de 2021. ISSN: 2448-0959. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/progressos-e-perspectivas>. Acessado em: 23/05/2024;

SILVA, F. M. DA et al. Tratamento oncológico com células CAR-T: remissão total do câncer de próstata através da terapia celular. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 7, n. 15, p. e151454, 13 out. 2024. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/384885696_Tratamento_oncologico_com_celulas_CAR-T_remissao_total_do_cancer_de_prostata_atraves_da_terapia_celular. Acessado em: 10/11/2024;

SIMÕES, D. A. F. **Células alogénicas CAR-T “Off-the-shelf” como meio para criar um banco de células CAR-T universal: um desafio para o futuro**. Universidade de Coimbra. Monografia. Setembro de 2021. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/98976/1/Documento%20Unico%20Diogo%20Simoes.pdf>. Acessado em: 14/09/2024;

SRINIVASAN, S. et al. Transcriptional rewiring in CD8+ T cells: implications for CAR-T cell therapy against solid tumours. **Frontiers in Immunology**, v. 15, 27 set. 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11466849/>. Acessado em: 14/07/2024;

SOARES, J. E. P. et al. CAR-T cell therapy: cell reprogramming to combat malignant neoplasms. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 32, 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1425697>. Acessado em: 12/06/2024;

TANAKA, J. S. H. **Papel das células CAR-T em tumores sólidos: Desafios e perspectivas para o tratamento de cânceres não-hematológicos**. Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/56300>. Acessado em: 01/10/2024;

TOKAREW, N. et al. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. **British Journal of Cancer**, v. 120, n. 1, p. 26–37, 9 nov. 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41416-018-0325-1>. Acessado em 30/09/2024;

U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **Clinicaltrials.gov**. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>. Acessado em 10/11/2024;

WANGa, M. et al. Advanced strategies in improving the immunotherapeutic effect of CAR-T cell therapy. **Molecular oncology**, v. 18, n. 8, p. 1821–1848, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11306536/>. Acessado em: 17/06/2024;

WANGb, L. et al. The dilemmas and possible solutions for CAR-T cell therapy application in solid tumors. **Cancer letters**, p. 216871–216871, 1 abr. 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383524002647?via%3Dihub>. Acessado em: 15/10/2024;

WITTLING, M. C. et al. Strategies for Improving CAR T Cell Persistence in Solid Tumors. **Cancers**, v. 16, n. 16, p. 2858–2858, 16 ago. 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/16/2858>. Acessado em: 10/10/2024;

ZHANG, C. et al. Engineering CAR-T cells. **Biomarker Research**, v. 5, n. 1, 24 jun. 2017. Disponível em: <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-017-0102-y>. Acessado em: 19/05/2024;

ZHYLKO, A.; WINIARSKA, M.; GRACZYK-JARZYNSKA, A. The Great War of Today: Modifications of CAR-T Cells to Effectively Combat Malignancies. **Cancers**, v. 12, n. 8, p. 2030, 24 jul. 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7466082/>. Acessado em: 26/07/2024;

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer em primeiro lugar ao meu pai Paulo Thompson, que infelizmente não pôde estar presente de forma física para me prestigiar, mas foi a grande inspiração deste trabalho e de muitos outros que farei na vida. E também ao meu irmão Leonardo Thompson que sempre acreditou na minha capacidade e me incentivou e que, infelizmente, veio a falecer este ano. Os dois são minhas estrelas guias e me motivam a continuar todos os dias, mesmo que não estejam mais no mesmo plano que eu. Não posso deixar de agradecer às três mulheres mais importantes da minha vida, minha mãe Salete, minha irmã Roberta e minha cunhada Bruna. Eu não poderia ter exemplos melhores comigo de força, resiliência e amor, e foi principalmente por elas, e pelo meu mais querido sobrinho Daniel que está chegando, que eu consegui chegar até aqui. Por último, mas não menos importante, quero agradecer também às minhas amigas de caminhada, companheiras de curso que hoje tenho o privilégio de chamar de amigas, em especial à Marisa Lobato e à Ana Callai, que foram minhas mais próximas e sem elas definitivamente eu não teria conseguido. Agradeço também a Deus por ter me colocado no caminho correto dentro da Biomedicina, curso que eu escolhi e amo, e, claro, a todos os professores incríveis que fazem parte do corpo docente, em especial minha orientadora Kelly Cristina Rodrigues Simi e ao professor Bruno Milagres.

APÊNDICE

5T4 – Antígeno trofoblástico 5T4

AFP – Alfa-fetoproteína

ALPPL2 – Fosfatase alcalina, semelhante à placenta 2

AXL – RTK da família TAM

B7-H7 – Membro da família B7 de moléculas costimulatórias

CAIX – Anidrase carbônica IX

CD133 – Cluster de diferenciação 133 ou prominin-1 (PROM1)

CD147 – Cluster de diferenciação 147 ou indutor de metaloproteinase de matriz extracelular

(EMMPRIN)

CD171 – Cluster de diferenciação 171 ou molécula de adesão de células neurais (L1)

CD2 – Cluster de diferenciação 2

CD276 – Cluster de diferenciação 276 ou homólogo B7 3 (B7H3)

CD44v6 – Isoforma variante de CD44 que contém peptídeo v6

CD70 – Cluster de diferenciação 70

CEA – Antígeno carcinoembrionário

CLDN18.2 – Isoforma 2 da proteína Claudin-18

c-MET – Fator de transição c-mesenquimal-epitelial

CRISPR/Cas9 – Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Intercaladas /
Proteína Associada à Cas9

DCLK1 – Cinase tipo doublecortina 1

DLL3 – Ligante tipo delta 3

DR5 – Receptor de morte 5 ou receptor 2 de ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF
(TRAIL-R2)

EGFR – Receptor do fator de crescimento epidérmico

EphA2 – Receptor de tirosina quinase (RTK) que interage com a efrina A2

EpCAM – Molécula de adesão de células epiteliais

F77 – Antígeno tumoral de 77 kDa

FRa – Receptor alfa de folato

GCC – Guanilato ciclase C

GD2 – Disialogangliosídeo

GPC2 – Glypican 2

GPC3 – Glypican 3

GUCY2C – Guanilato ciclase 2C

HER2 – Receptor do fator de crescimento epidérmico 2

IL13Ra2 – Subunidade alfa 2 do receptor de interleucina 13

MG7 – Epítopo específico associado a glicoproteínas anormais

MHC – Complexo Principal de Histocompatibilidade

MMP2 – Matriz de metaloproteinase-2

MSLN – Mesotelina

MUC1 – Mucina 1

MUC16 – Mucina 16

NKG2D – Grupo 2 de natural killer, membro D

NKG2DL – Ligante de NKG2D

NY-ESO-1 – Antígeno Nova York de carcinoma de células escamosas esofágicas

PD-1 – Proteína 1 de morte celular programada

PD-L1 – Ligante 1 de morte celular programada

PSCA – Antígeno de célula-tronco prostática

PSMA – Antígeno de membrana específico da próstata

ROR1 – Receptor 1 transmembrana de tirosina-proteína quinase

ROR2 – Receptor 2 transmembrana de tirosina-proteína quinase

TAG72 – Glicoproteína 72 associada ao tumor

TFG β – Fator de crescimento transformador beta

TME – Microambiente Tumoral

VEGFR-2 – Receptor 2 do fator de crescimento endotelial vascular.