CÉLULAS CAR-T NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: resultados e desafios para implementação no Brasil

Hianny Jhosy Martins Marques[1]
Douglas Alexsander Alves[2]

RESUMO

As neoplasias hematológicas, como leucemias, linfomas e mieloma múltiplo, representam um importante desafio de saúde pública no Brasil, com altas taxas de morbidade e mortalidade. A terapia com células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T) tem emergido como uma alternativa inovadora e promissora frente aos tratamentos convencionais, oferecendo respostas eficazes especialmente em casos recidivantes ou refratários. Este estudo, com base em uma revisão sistemática da literatura nas bases SciELO, BVS e PubMed, analisa os avanços, desafios e perspectivas da aplicação da terapia CAR-T em neoplasias hematológicas. As células CAR-T são linfócitos T geneticamente modificados para reconhecer e destruir células tumorais de forma específica, independente da apresentação de antígenos via MHC. Apesar dos resultados promissores em ensaios clínicos, esta terapia ainda enfrenta desafios, como os altos custos de produção, toxicidades significativas (como a síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade), limitações frente a tumores sólidos e recidivas relacionadas à perda de antígenos. Estratégias como a terapia ponte, CARs de múltiplas gerações, CAR-T universais, interruptores de segurança e abordagens *in vivo* têm sido desenvolvidas para superar essas limitações. Além disso, iniciativas nacionais, como as conduzidas pelo INCA, buscam viabilizar essa terapia no contexto do sistema público de saúde brasileiro. Conclui-se que, embora obstáculos ainda existam, os avanços contínuos na biotecnologia e na engenharia celular apontam para um futuro mais acessível e eficaz da terapia CAR-T no tratamento do câncer hematológico, com perspectivas de expansão segura para tumores sólidos.

Palavras chaves: *Neoplasias hematológicas; Células T; Receptor de antígeno quimérico.*

[1] Hianny Jhosy Martins Marques- Acadêmico do curso de medicina do Centro Universitário Atenas.
[2] Prof. Dr. Douglas Alexsander Alves - Professor orientador do Cento Universitário Atenas.

ABSTRACT

Hematological malignancies, such as leukemias, lymphomas, and multiple myeloma, represent a major public health challenge in Brazil due to their high morbidity and mortality rates. Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) therapy has emerged as an innovative and promising alternative to conventional treatments, offering effective responses, especially in relapsed or refractory cases. This study, based on a systematic review of the literature from SciELO, BVS, and PubMed databases, analyzes the advances, challenges, and perspectives regarding the application of CAR-T cell therapy in hematological neoplasms. CAR-T cells are genetically modified T lymphocytes engineered to specifically recognize and destroy tumor cells, independently of antigen presentation via the major histocompatibility complex (MHC). Despite promising clinical trial results, this therapy still faces several challenges, including high manufacturing costs, significant toxicities (such as cytokine release syndrome and neurotoxicity), limited effectiveness against solid tumors, and relapses related to antigen loss. Strategies such as bridging therapy, multi-generation CARs, universal CAR-T cells, safety switches, and in vivo approaches have been developed to overcome these limitations. In addition, national initiatives, such as those led by Brazil's National Cancer Institute (INCA), aim to make this therapy viable within the public healthcare system. It is concluded that, although challenges remain, continuous advances in biotechnology and cell engineering point toward a more accessible and effective future for CAR-T therapy in the treatment of hematologic cancers, with the potential for safe expansion into solid tumor indications.

***Keywords**: Hematological malignancies; T cells; Chimeric Antigen Receptor.*

INTRODUÇÃO

Neoplasias hematológicas se originam de células hematopoiéticas, dentre as quais se encontram mieloma múltiplo, leucemias e linfomas, sendo um grande problema de saúde pública no Brasil, com elevada morbidade e mortalidade. De acordo com estimativas do INCA para o triênio de 2023 a 2025, o Brasil deverá registrar aproximadamente 11.540 novos casos de leucemia por ano, o que corresponde a uma taxa de incidência de 5,33 casos por 100 mil habitantes. Dentre esses, estima-se que 6.250 ocorrerão em homens (5,90/100.000) e 5.290 em mulheres (4,78/100.000). No ano de 2020, foram registrados no Brasil 6.738 óbitos por leucemia, resultando em uma taxa de mortalidade de 3,18 por 100 mil habitantes (Inca, 2023).O tratamento de tais neoplasias por várias décadas se limitou a quimioterapia, radioterapia e abordagens cirurgias, sendo muitas vezes acarretadoras de vários efeitos adversos e comprometimentos a qualidade de vida do paciente, além de causar efeitos colaterais como náuseas e vômitos constantes. Frente a isso foi desenvolvida a inovadora e individualizada terapia de células T receptoras de antígenos quiméricos direcionados ao CD19 (Voordeckers, 2024).

A imunoterapia com células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T) ao longo dos últimos anos tem se mostrado revolucionária no tratamento de neoplasias hematológicas, através de tecnologias geneticamente modificadoras. No entanto, ainda é uma terapia que apresenta vários desafios, devido seu processo de fabricação ser complexo e de múltiplas etapas, persistência *in vivo* limitada das células CAR-T, resistência tumoral, efeitos colaterais (Chen; Hu; Mei, 2025).

As células CAR-T são previamente geneticamente modificadas para reconhecer antígenos tumorais. Sua produção se dá através de várias etapas, inicialmente por meio de leucáferese, são isolados linfócitos T autólogos do sangue do paciente, que serão modificados com vetores virais codificadores de receptor de antígeno quimérico (CAR) na sua membrana celular, multiplicados e infundidos novamente no paciente. As células CAR reconhecem antígenos sem a necessidade de apresentação ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) diferentemente das células T fisiológicas, que para sua ativação completa necessita da ligação de TCR-CD3 aos antígenos em conjunto com MHC das células apresentadoras de antígenos (Miazek-zapala et al., 2021).

Um tratamento de qualidade é essencial para uma boa saúde no paciente neoplásico, frente a isso as células CAR-T estão sendo amplamente pesquisadas atualmente, e já é uma realidade em países desenvolvidos. Utiliza-se de terapias geneticamente modificadoras nas células de defesa autólogas do próprio paciente, revolucionando a temática de imunoterapias contra neoplasias no mundo. Sendo o principal objetivo deste trabalho, analisar resultados e desafios para implementação de células CAR-T no tratamento de neoplasias hematológicas.

METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado com base no perfil de revisão sistemática, possuindo um perfil de análise e levantamento de estudos das bases de dados Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pubmed. A busca foi limitada a publicações dos últimos cinco anos, nos idiomas inglês e português. Utilizando descritores: Terapia CAR com Células T e Neoplasias Hematopoiéticas. Na busca foram encontrados 18 resultados no Scielo, 66 resultados no Pubmed, e 123 na BVS. A partir da leitura completa a autora incluiu 28 artigos nesta revisão, advindo das bases de dados e através de pesquisas em artigos selecionados.

DESENVOLVIMENTO

Função e formação de células CAR-T

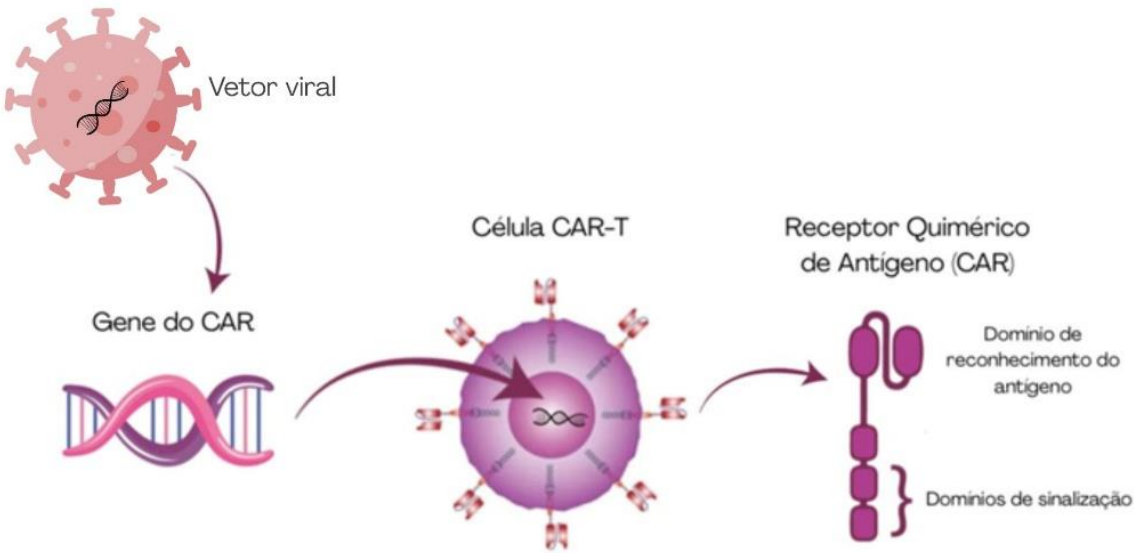
As células T têm a capacidade de reconhecer antígenos tumorais presentes nas células cancerígenas e desencadear a rejeição tumoral no organismo. No entanto, diversas vias imunorregulatórias inibitórias dentro do microambiente tumoral (TME) dificultam a ação efetiva das células T na eliminação do tumor. Com o progresso da biotecnologia, em conjunto com a imunologia e imunoterapia, estratégias estão sendo desenvolvidas para fortalecer as células de defesa do próprio paciente, permitindo que elas reconheçam e destruam o tumor, como a criação das CAR-T, que são menos agressivas e mais

especializadas, apresentando resultados positivos obtidos em ensaios clínicos com pacientes portadores de neoplasias hematológicas recidivantes ou refratárias (Tang et al., 2021; Voordeckers, 2024).

Antes do processo para a formação das CAR-T alguns critérios relacionados ao paciente devem ser avaliados, como comorbidades, fragilidades, funcionamento adequado dos sistemas cardíaco, respiratório e renal. Entre os fatores ligados à doença, destacam-se a estabilidade da progressão, uma expectativa de vida superior a 6 a 8 semanas, a carga tumoral, presença de citogenética de alto risco ou de doença extramedular. Antes da leucaférese, os pacientes elegidos devem realizar exames laboratoriais completos, englobando hemograma, sorologias para hepatites, HIV, CMV, sífilis, HTLV-1, além da triagem para COVID-19. A fabricação de CAR-T ocorre em 4-6 semanas, durante esse período deve ser utilizado uma terapia ponte individualizada, que visa diminuir a carga tumoral e preservar o estado clínico do paciente (Hungria et al., 2023)

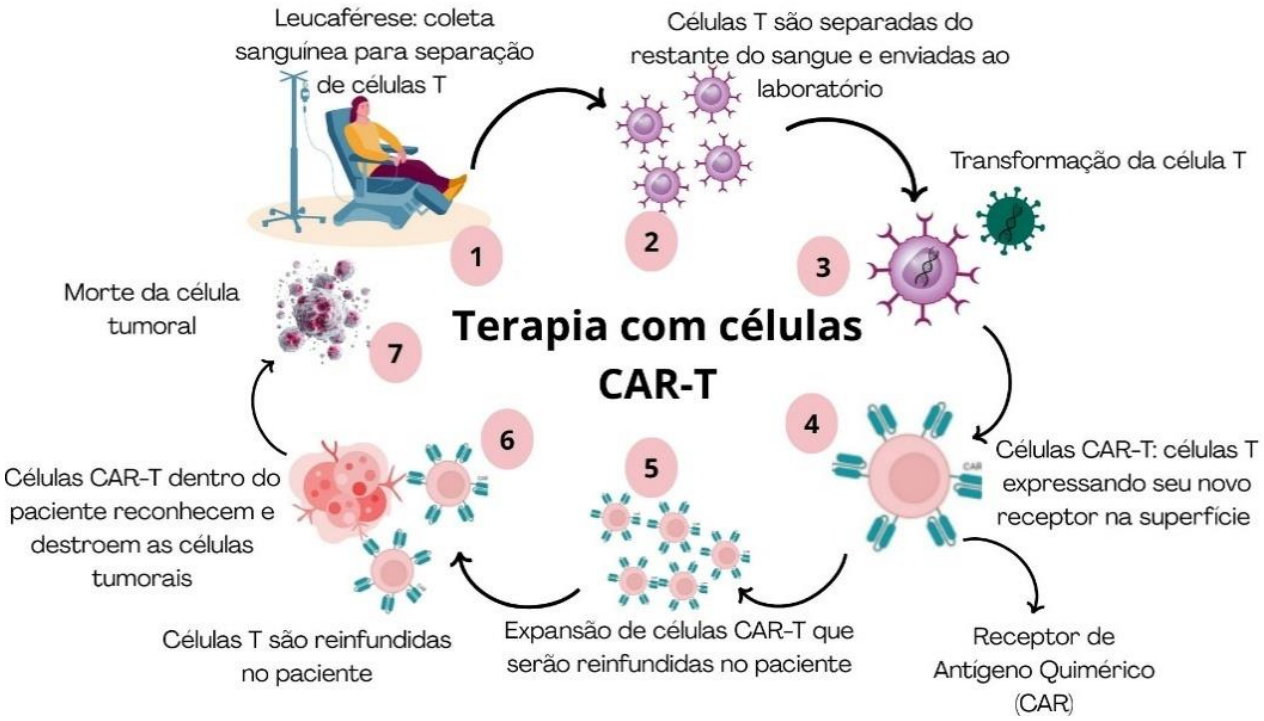
Para a geração de células CAR-T, linfócitos T são isolados de amostras sanguíneas obtidas por aférese ou leucaférese, provenientes de doadores saudáveis (alogênicos) ou do próprio paciente (autólogos). Essas células são geneticamente modificadas para expressar o CAR, por meio da transferência do transgene utilizando vetores virais, como lentivírus (Figura 1), ou não virais. São realizados rigorosos procedimentos de controle e garantia de qualidade, a fim de assegurar que as células CAR-T estejam em conformidade com os critérios estabelecidos de segurança, eficácia e qualidade. Após essa etapa, as células modificadas são infundidas nos pacientes, atuando como uma terapia celular ativa, direcionada a antígenos específicos expressos na superfície das células tumorais, promovendo sua destruição (Figura 2) (Teibo et al., 2025).

FIGURA 1- Transformação da célula T.



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

FIGURA 2- Diagrama do tratamento com células CAR-T



Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

Necessidade de terapia ponte durante a fabricação das CAR-T

Devido esse processo de fabricação durar aproximadamente 4 semanas, uma parte dos pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário apresenta progressão acelerada da doença durante o período de fabricação das células CAR-T. Esse fato pode impedir que alguns pacientes recebam a terapia autóloga dentro do prazo necessário ou até mesmo os faça perder completamente a chance de realizar o tratamento, sendo esse um dos desafios encontrados frente a essa terapia (Zhang et al., 2023).

Nesse contexto, a terapia ponte é muito importante para conter a progressão rápida da doença durante a fabricação das células CAR-T e diminuir a carga tumoral inicial. Essas intervenções são personalizadas conforme o histórico de tratamento e as características do paciente, podendo incluir agentes eficazes como dexametasona, daratumumabe, carfilzomibe, bortezomibe e pomalidomida, além de outras opções como a quimioterapia, terapias alvo, radioterapia ou crioablação localizadas (Munshi et al., 2021).

Gerações de células CAR-T:

Para a ativação completa de linfócitos T fisiológicos precisa ocorrer a ligação do TCR-CD3 ao antígeno apresentado em conjunto com moléculas do MHC nas células apresentadoras de antígenos, a sinalização do TCR é modulada e amplificada por interações de domínios coestimulatórios (DCE). Devido a integração de DCE nas células CAR, o reconhecimento de antígenos independe a apresentação MHC. Após o reconhecimento do antígeno tumoral, a célula CAR-T é completamente ativada por meio de sinalização intracelular e dos DCE. Atualmente, as formulações de células CAR-T aprovadas direcionadas ao CD19, são utilizadas no tratamento de leucemias agudas de origem nas células B e linfomas agressivos, além de um composto direcionado ao antígeno de maturação de células B, empregado no tratamento de mieloma múltiplo (Miazek-zapala et al., 2021).

Os CARs já passaram por cinco gerações de desenvolvimento, cada uma caracterizada por distintas capacidades antitumorais, atribuídas principalmente às variações na composição de seus domínios intracelulares (Bui et al., 2024). As CAR-T de primeira geração são caracterizados pela presença exclusiva do domínio de sinalização intracelular primário. Em contraste, os CARs de segunda e terceira gerações incorporam um ou mais DCE, que potencializam a ativação e a persistência das células T. Já as de quarta geração são projetados para secretar citocinas imunomoduladoras e expressar ligantes coestimulatórios adicionais, promovendo modificações no microambiente tumoral e intensificando sua atividade antitumoral em resposta à ativação antigênica (Teibo et al., 2025).

Resultados em ensaios clínicos

Um ensaio clínico realizado em 2017, com 10 pacientes, com idades entre 5 e 40 anos e diagnosticados com Leucemia Linfoblástica Refratária Aguda, fizeram administração intravenosa das células CAR-T aos pacientes em dois momentos distintos, com a aplicação de 10%, 30% e 60% da dose total de células administradas. O ensaio clínico analisado demonstrou que a terapia celular com células CAR-T apresentou eficácia clínica significativa no tratamento de neoplasias da linhagem B, especialmente na Leucemia Linfoblástica Aguda Refratária. No primeiro mês após a infusão, observou-se uma taxa de remissão completa variando entre 70% e 90%, evidenciando o potencial da imunoterapia, entretanto, recidivas foram identificadas durante o período de acompanhamento. As recidivas foram atribuídas à perda das células CAR-T, essa perda está relacionada à própria estrutura das células CAR-T, aos processos utilizados em seu cultivo e à imunogenicidade, isto é, à indução de uma resposta imune contra as células CAR-T. Buscando melhorar os resultados terapêuticos em pacientes recidivados, a utilização de células CAR-T direcionadas ao antígeno CD19 tem demonstrado respostas favoráveis tanto em pacientes previamente submetidos à quimioterapia quanto naqueles que sofreram recaída após transplante autólogo de células-tronco (Heng et al., 2020).

CAR-T universais:

O êxito dos agentes que atuam sobre o CD19 impulsionou novas iniciativas para incorporar essa forma de imunoterapia ao tratamento de outras neoplasias hematológicas. Apesar das limitações na aplicação da terapia CAR-T direcionada ao CD19 na leucemia mieloide aguda (LMA), estão sendo investigados antígenos alternativos específicos das células leucêmicas, como CD33, CD38, CD56, CD117, CD123, Lewis-Y e Muc-1 (Kulakowska et al., 2025; Maher et al., 2016; Mei et al., 2021; Myburgh et al., 2020; Stevens et al., 2019; Tambaro et al., 2021; Zou et al., 2019).

O desenvolvimento de células CAR-T multiespecíficas, capazes de reconhecer múltiplos antígenos simultaneamente, surgiu como uma estratégia terapêutica promissora, eliminando os tumores de forma rápida e eficaz, enquanto cada uma das células CAR-T monoespecíficas falhou em prevenir a progressão do tumor, devido a regulação negativa ou da perda de antígenos, eventos comumente observados são recidivas frente a perda da expressão do CD19 na leucemia linfoblástica B aguda, sendo raramente relatados em pacientes com linfoma (Miazek-zapala et al., 2021).

O principal conceito por trás do desenvolvimento de células CAR-T universais é a geração de células T alogênicas específicas para antígenos tumorais a partir de doadores saudáveis. Essa abordagem baseia-se na eliminação do risco de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) por meio da edição genética do gene do receptor de células T (TCR) e/ou dos loci HLA de classe I. A desativação da expressão do TCR, por meio da edição das regiões constantes das cadeias α ou β, ou a interrupção do locus HLA-A, impede o reconhecimento de antígenos alogênicos, prevenindo a DECH. As células T modificadas resultantes, desprovidas de TCR e HLA-I, constituem uma plataforma universal para a produção de células CAR-T direcionadas a antígenos tumorais específicos (Zhao et al., 2018).

Sendo assim, a geração de células CAR-T direcionadas ao CD126 (receptor de IL-6), amplamente expresso em diversos tumores hematológicos e sólidos, como mieloma múltiplo, linfoma, LMA, adenocarcinomas pancreático e prostático, câncer de pulmão de células não pequenas e melanoma, tem sido proposta como uma estratégia promissora para contornar os altos custos associados à produção personalizada de CAR-T. Um CAR anti-CD126 poderia funcionar como uma plataforma terapêutica universal, viabilizando produção em larga escala. Estudos pré-clínicos demonstraram citotoxicidade contra diversas linhagens tumorais humanas, com preservação das células imunes normais (B, T e NK). No entanto, a expressão elevada de CD126 em hepatócitos levanta preocupações quanto à hepatotoxicidade, embora modelos murinos tratados com CAR-T CD126 ainda não tenham apresentado evidências desse efeito adverso (Mishra; Kemler; Dingli, 2021).

Utilização de CAR-T em tumores sólidos

Uma área com interesse crescente da aplicação da tecnologia CAR se refere à sua utilização em tumores sólidos, contudo a utilização de células CAR-T em tumores sólidos enfrenta importantes limitações,

como a escassez de alvos antigênicos tumorais específicos, a heterogeneidade celular e a presença de um microambiente tumoral imunossupressor, que compromete a infiltração e persistência das células T. Apesar desses obstáculos, a terapia tem demonstrado resultados promissores em neoplasias específicas, como câncer de pulmão de células não pequenas, mesotelioma, colangiocarcinoma, câncer de ovário epitelial, glioblastoma e sarcomas (Soares et al., 2022).

Embora haja diversos estudos avaliando a eficácia da técnica em tumores sólidos, até o momento não há produtos CAR-T aprovados pela FDA disponíveis para uso clínico em tumores sólidos. Os locais de tumores sólidos exibem um microambiente hipóxico, ácido e com baixo teor de nutrientes, sendo desafios na terapia isolada com células CAR-T. Devido a isso, estudos foram realizados associando biomateriais flexíveis e expansíveis em sua estrutura, de modo a possibilitar modificações direcionadas às superfícies das células CAR-T ou a viabilizar abordagens de terapia combinada, visando potencializar sua eficácia funcional. Além disso, estratégias baseadas em biomateriais têm sido exploradas para modular o microambiente imunossupressor de tumores sólidos, por meio da indução de citocinas inflamatórias, reprogramação de células imunorregulatórias e bloqueio de checkpoints imunológicos (Tang et al., 2024).

Contudo, evidências indicam que diferentes fenótipos de células T contribuem de forma distinta para a eficácia e segurança da terapia CAR-T, sendo a seleção ou modificação de subconjuntos específicos uma estratégia promissora para otimizar sua atividade antitumoral. CAR-T $CD4^+$ promovem citotoxicidade via produção de IFN-γ, enquanto CAR-T $CD8^+CD161^+$ liberam granzima e perforina. Já as CAR-γδT e CAR-NKT atuam por meio da secreção de citocinas e moléculas pró-apoptóticas, e as CAR-TN/SCM contribuem para maior persistência e redução de fenótipos de exaustão (Ai et al., 2024).

Efeitos adversos frente a terapia CAR-T:

A ativação imune exacerbada e a liberação sistêmica de citocinas em níveis tóxicos podem levar a efeitos adversos graves, incluindo: síndrome de liberação de citocinas, associada à produção excessiva de citocinas e expansão intensa de células T in vivo; linfo-histiocitose hemofagocítica e/ou síndrome de ativação macrofágica , uma condição hiperinflamatória severa com manifestações como hiperferritinemia, hemofagocitose, disfunção renal e hepática, esplenomegalia e comprometimento da função de células NK; e síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes, caracterizada por níveis elevados de citocinas no líquor e comprometimento da barreira hematoencefálica (Sterner; Sterner, 2021).

As toxicidades hematológicas representam complicações frequentes e potencialmente graves da terapia com células CAR-T, estando associadas à supressão prolongada da medula óssea e à inflamação sistêmica decorrente da intensa ativação imune. A neutropenia persistente ocorre em uma proporção significativa de pacientes, com taxas superiores a 30%, estando relacionada a liberação exacerbada de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF-α, que comprometem temporariamente a hematopoiese, elevando a suscetibilidade a infecções bacterianas, virais e fúngicas (Lima).

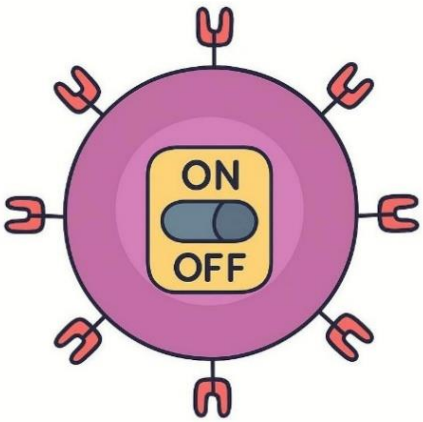
A ativação intensa ou duradoura das células CAR-T pode resultar na liberação exacerbada de citocinas e na hiperativação do sistema imunológico, podendo gerar a síndrome de liberação de citocinas, advinda de uma ativação imunológica intensa, sendo marcada por concentrações elevadas de citocinas como

interferon-γ (IFN-γ), fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 e fator de necrose tumoral-α (TNF-α) (Lee et al., 2014).

Introdução de interruptores de morte celular nas células CAR-T

A atividade das células T no organismo é controlada por mecanismos de ativação e inibição que mantêm o equilíbrio entre eficácia e segurança. Assim, a inclusão de módulos reguladores nas células CAR-T pode permitir uma ativação controlada, aumentando significativamente a segurança do tratamento sem comprometer sua eficácia. Os interruptores de morte celular, são responsáveis por ativação da morte celular programada e cessação permanente da resposta imune, sendo uma estratégia de “desligamento” para melhorar a toxicidade frente as CAR-T (Figura 3) (Sterner; Sterner, 2021). Podem ser divididos em três principais categorias: os baseados no sistema de genes suicidas com caspase-9 induzível (iCas9), os ativados por ganciclovir e aqueles que utilizam citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) (Lu et al., 2024).

FIGURA 3- Introdução de interruptores de morte celular nas CAR-T



Fonte: elaborado pela autora, 2025.

A cascata de sinalização após o envolvimento do CAR é semelhante à sinalização induzida pelo receptor TCR, e envolve a autofosforilação da proteína tirosina quinase específica de linfócitos. O Dasatinibe bloqueia os sítios de ligação do trifosfato de adenosina, interrompendo rapidamente a sinalização do CAR e suprimindo temporariamente a função de células CAR-T $CD8^+$ e $CD4^+$, sem comprometer sua viabilidade. Estudos recentes, indicam que a administração breve de dasatinibe pode prevenir a ocorrência de síndrome de liberação de citocinas fatal após infusão de células CAR-T em camundongos, ressaltando seu potencial como um modulador farmacológico reversível da atividade de células CAR-T, com aplicação no controle funcional e na mitigação de toxicidades em contextos clínicos (Mestermann et al., 2019).

Outro mecanismo de controle das CAR-T são compostos químicos indutores de dimerização (CIDs), como AP1903/rimiducid ou AP20187, que promovem a homodimerização da proteína FKBP12-F36V,

acionando em seguida, a ativação das caspases e o início do sinal apoptótico na célula, além disso, o CID é capaz de eliminar células CAR-T tanto no sangue periférico quanto no sistema nervoso central, proporcionando alívio rápido de efeitos adversos, como a doença do enxerto contra o hospedeiro. Os interruptores acionados por ganciclovir utilizam a enzima timidina quinase do vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-TK) para converter o ganciclovir em um metabólito tóxico, resultando na indução da morte celular, o uso desse interruptor pode levantar preocupações quanto à imunogenicidade, especialmente quando comparado ao sistema iCas9, que apresenta menor risco nesse aspecto (Di Stasi et al., 2011).

Proteínas truncadas, como o polipeptídeo humano truncado do EGFR, que pode ser reconhecido por anticorpos monoclonais, são coexpressas para auxiliar na formação dos interruptores ADCC, que aliviam síndrome de liberação de citocinas, e a síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes (Lu et al., 2024).

Desenvolvimento e estratégias inovadoras

A fabricação das células CAR-T e todo o procedimento terapêutico continuam a envolver custos elevados, devido a esse fato, pesquisadores do INCA estão desenvolvendo um protocolo para agilizar e reduzir os custos de produção das células CAR-T no Brasil, com o intuito de viabilizar a implementação dessa terapia no Instituto, e no futuro em todo o SUS. Esses pesquisadores adotaram um sistema não viral, que consiste em um segmento de DNA que ao ser introduzido na célula, estimula a produção do CAR, gerando células CAR-T em 8 dias. As fases pré-clínicas mostraram excelentes resultados, aumentando as taxas de sobrevida global em animais implantados com células leucêmicas humanas, sugerindo o potencial para o controle da doença a longo prazo (Inca, 2024).

Outra alternativa que vem sendo pesquisada é terapia CAR-T *in vivo*, com custos reduzidos, evitando a utilização de quimioterapia de linfodepleção, aumentando a segurança e eficácia da terapia. Dentre os vetores virais empregados na geração *in vivo* de células T CAR, destacam-se os lentivírus, retrovírus e os vírus adeno-associados. Foi desenvolvido um arcabouço implantável e multifuncional capaz de carregar simultaneamente células T autólogas e vetores retrovirais codificadores de CD19, permitindo a geração *in vivo* de células T CAR em apenas um dia. Após implantação subcutânea, o sistema promove ativação e expansão das células T por meio de estímulos com αCD3, αCD28 e interleucinas, liberando células T CAR funcionais ao longo de cinco dias. O método demonstrou eficácia antitumoral comparável à abordagem *ex vivo*, com maior expansão e persistência celular após a eliminação do tumor (Bui et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia de células CAR-T é um avanço revolucionário na área oncológica, principalmente frente a neoplasias hematológicas recidivantes ou refratárias, e atualmente também com expansão para tumores sólidos. No entanto, a aplicação dessa estratégia ainda enfrenta alguns desafios, como o elevado custo de produção, toxicidades associadas, limitações frente aos tumores sólidos e perda de eficácia em alguns casos de recidiva.

A evolução das gerações de CARs, o desenvolvimento de CAR-T universais e multiespecíficos, bem como a incorporação de mecanismos de controle da atividade celular, como os interruptores de morte, têm buscado ampliar a segurança, eficácia e aplicabilidade clínica. Além disso, iniciativas nacionais, como as lideradas pelo INCA, e inovações tecnológicas buscadas por pesquisadores, como a geração in vivo de CAR-T, apontam para um futuro mais acessível, sustentável e personalizado da terapia, inclusive no contexto do sistema público de saúde.

Dessa forma, embora obstáculos ainda persistam, os avanços contínuos na engenharia celular, no entendimento da biologia tumoral e na integração de novas plataformas biotecnológicas indicam que a terapia com células CAR-T tem potencial não apenas de transformar o tratamento de cânceres hematológicos, mas também de expandir suas aplicações de forma segura e eficiente para tumores sólidos. O progresso nessa área exige esforços colaborativos entre centros de pesquisa, instituições públicas e privadas, para que essa terapia inovadora se torne uma realidade clínica ampla e acessível, favorecendo a qualidade e sobrevida ao paciente oncológico.

REFERÊNCIAS

AI, Kexin *et al.* Optimizing CAR-T cell therapy for solid tumors: current challenges and potential strategies. **Journal of Hematology & Oncology 2024 17:1**, v. 17, n. 1, p. 1–29, 5 nov. 2024.

BUI, Thuy Anh *et al.* Advancements and challenges in developing in vivo CAR T cell therapies for cancer treatment. **eBioMedicine**, v. 106, p. 105266, 1 ago. 2024.

Capítulo 24 EFEITOS COLATERAIS E GESTÃO DA TOXICIDADE NAS TERAPIAS CAR-T MARIA EDUARDA PRYTOLUK LIMA[1] PEDRO PRYTOLUK LIMA 2 HELENA PACHECO HELMS[1] ABRIL CREIXELL[1] MARCUS VINÍCIUS SEHL FERREIRA[2] VITÓRIA PICININI DA SILVA SAUER[2] GEOVANA CERESÉR DOS SANTOS[2] …. *[S.d.]*.

CHEN, Zhaozhao; HU, Yu; MEI, Heng. Harmonizing the symphony of chimeric antigen receptor T cell immunotherapy with the elegance of biomaterials. **Trends in Biotechnology**, v. 43, n. 2, p. 333–347, 1 fev. 2025.

DI STASI, Antonio *et al.* Inducible Apoptosis as a Safety Switch for Adoptive Cell Therapy. **The New England journal of medicine**, v. 365, n. 18, p. 1673, 3 nov. 2011.

HENG, Gang *et al.* Sustained therapeutic efficacy of humanized anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in relapsed/ refractory acute lymphoblastic leukemia. **Clinical Cancer Research**, v. 26, n. 7, p. 1606–1615, 1 abr. 2020.

HUNGRIA, Vania *et al.* CAR-T cell therapy for multiple myeloma: a practical toolkit for treatment in Brazil. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 45, n. 2, p. 266–274, 1 abr. 2023.

INCA desenvolve protocolo para acelerar e baratear terapias com células CAR-T — Instituto Nacional de Câncer - INCA. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2024/inca-desenvolve-protocolo-para-acelerar-e-baratear-terapias-com-celulas-car-t>. Acesso em: 8 nov. 2025.

KULAKOWSKA, Weronika *et al.* Lewis Y antigen as a novel target for CAR (chimeric antigen receptor) T-cell therapy in patients with neuroendocrine prostate cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 43, n. 5_suppl, p. 217–217, 10 fev. 2025.

LEE, Daniel W. *et al.* Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. **Blood**, v. 124, n. 2, p. 188–195, 10 jul. 2014.

LU, Li *et al.* Enhancing the safety of CAR-T cell therapy: Synthetic genetic switch for spatiotemporal control. **Science Advances**, v. 10, n. 8, p. 6251, 1 fev. 2024.

MAHER, John *et al.* Targeting of Tumor-Associated Glycoforms of MUC1 with CAR T Cells. **Immunity**, v. 45, n. 5, p. 945–946, 15 nov. 2016.

MEI, Heng *et al.* A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma. **Journal of Hematology & Oncology 2021 14:1**, v. 14, n. 1, p. 1–17, 9 out. 2021.

MESTERMANN, Katrin *et al.* The tyrosine kinase inhibitor dasatinib acts as a pharmacologic on/off switch for CAR-T cells. **Science translational medicine**, v. 11, n. 499, p. eaau5907, 3 jul. 2019.

MIAZEK-ZAPALA, Nina *et al.* The “Magic Bullet” Is Here? Cell-Based Immunotherapies for Hematological Malignancies in the Twilight of the Chemotherapy Era. **Cells**, v. 10, n. 6, p. 1511, 1 jun. 2021.

Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer. 2023.

MISHRA, Ameet K.; KEMLER, Iris; DINGLI, David. Preclinical development of CD126 CAR-T cells with broad antitumor activity. **Blood Cancer Journal 2021 11:1**, v. 11, n. 1, p. 1–10, 4 jan. 2021.

MUNSHI, Nikhil C. *et al.* Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 705–716, 25 fev. 2021.

MYBURGH, Renier *et al.* Anti-human CD117 CAR T-cells efficiently eliminate healthy and malignant CD117-expressing hematopoietic cells. **Leukemia**, v. 34, n. 10, p. 2688–2703, 1 out. 2020.

SOARES, José Eduardo Palacio *et al.* Terapia com células CAR-T: reprogramação celular para o combate de neoplasias malignas. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 32, n. 1, p. 1–5, 2022.

STERNER, Robert C.; STERNER, Rosalie M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. **Blood Cancer Journal 2021 11:4**, v. 11, n. 4, p. 1–11, 6 abr. 2021.

STEVENS, Brett M. *et al.* CD123 CAR T cells for the treatment of myelodysplastic syndrome. **Experimental Hematology**, v. 74, p. 52- 63.e3, 1 jun. 2019.

TAMBARO, Francesco Paolo *et al.* Autologous CD33-CAR-T cells for treatment of relapsed/refractory acute myelogenous leukemia. **Leukemia 2021 35:11**, v. 35, n. 11, p. 3282–3286, 8 abr. 2021.

TANG, Lu *et al.* T Cell Exhaustion and CAR-T Immunotherapy in Hematological Malignancies. **BioMed Research International**, v. 2021, p. 6616391, 2021.

TANG, Yuxiang *et al.* Elevating the potential of CAR-T cell therapy in solid tumors: exploiting biomaterials-based delivery techniques. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 11, p. 1320807, 2024.

TEIBO, John Oluwafemi *et al.* A Proteomics Outlook on the Molecular Effectors of CAR-T Cell Therapy in Cancer Management. **Journal of Proteome Research**, v. 24, n. 6, p. 2571–2583, 6 jun. 2025.

VOORDECKERS, LB; … LG Balestrini-Brazilian Journal of; 2024, undefined. Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento das neoplasias hematológicas. **ojs.brazilianjournals.com.brLB Voordeckers, LG Balestrini, PN Costa, NW BozBrazilian Journal of Health Review, 2024•ojs.brazilianjournals.com.br**, *[S.d.]*.

ZHANG, Xiaomin *et al.* CAR-T cell therapy in multiple myeloma: Current limitations and potential strategies. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1101495, 2023.

ZHAO, Juanjuan *et al.* Universal CARs, universal T cells, and universal CAR T cells. **Journal of Hematology & Oncology 2018 11:1**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 27 nov. 2018.

ZOU, Fan *et al.* Engineered triple inhibitory receptor resistance improves anti-tumor CAR-T cell performance via CD56. **Nature Communications 2019 10:1**, v. 10, n. 1, p. 1–14, 11 set. 2019.