

IMUNOTERAPIA COM CÉLULA T-CAR NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA

Nayara dos Santos Nogueira da Silva¹

Felipe Mactavisch da Cruz²

Amanda Maria da Silva Santos³

Resumo

A Imunoterapia com células T-CAR é uma terapia gênica inovadora que têm sido utilizada no tratamento da Leucemia Linfóide Aguda (LLA). A LLA é uma neoplasia hematológica que tem como característica o crescimento desordenado na medula óssea de células de origem linfóide. A presente pesquisa teve como objetivo levantar dados a respeito da Imunoterapia com células T-CAR no tratamento da LLA. Foi descrito como essa neoplasia age no sistema imunológico, como funciona a bioengenharia dessas células (modificação genética de linfócitos T) e quais são os principais efeitos tóxicos desse tratamento. Dados a respeito da aplicação dessa terapia gênica e sua eficácia em comparação com as terapias convencionais também foram levantados. Para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico utilizando 79 referências, sendo artigos científicos, monografias, sites científicos e governamentais em português, inglês e espanhol publicados durante os anos de 2012 a 2022. Foi possível observar que a Imunoterapia com células T-CAR é um grande avanço no tratamento contra a Leucemia linfóide Aguda, o estudo dos receptores antigênicos quiméricos é inovador e considerado superior a tratamentos como quimioterapia e radioterapia por manipular o sistema imunológico, no caso as células T, para atacar e destruir exatamente as células neoplásicas malignas que estão se multiplicando. Embora seja uma técnica que possua alguns efeitos colaterais, ela ainda é considerada o melhor caminho no tratamento da Leucemia Linfóide Aguda.

Palavras-chave: Células T-CAR. Imunoterapia. Leucemia Linfóide Aguda

Introdução

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia ocasionada por uma disfunção na medula óssea vermelha de células tronco de origem linfóide, que leva a um crescimento desordenado dessas células pós maturação no sangue periférico,

¹ Graduanda em Biomedicina do UGB/FERP.

² Doutor em Microbiologia (UFRJ), Docente do UGB-FERP.

³ Mestranda em Biociências (UERJ).

podendo estar presentes também em quantidades consideráveis no Timo e em alguns gânglios linfáticos (DE MORAIS et al., 2014. NORONHA et al., 2011). O primeiro caso de leucemia foi descrito por Velpeau em 1827, porém somente em 1913 que a leucemia foi classificada em quatro tipos: leucemia linfocítica crônica, leucemia mielóide crônica, leucemia linfocítica aguda e leucemia mielóide aguda (THOMAS, 2013).

De acordo com o *National Cancer Institute* a estimativa para 2022 de novos casos de leucemia são de 60.625, que é o equivalente a 3,2 % de todos os novos casos de câncer, estimando cerca de 24 mil mortes, podendo ter uma porcentagem de 3,9% do total de mortes por câncer, a taxa de novos casos e mortes por 100.00 habitantes foi de 14,1 por 100.000 homens e mulheres por ano.

Considerando apenas a LLA, os dados fornecidos pela *American Cancer Society* apontam que a previsão para 2022 é que sejam notificados cerca de 6.660 novos casos sendo 3.740 em homens e 2.920 em mulheres, com uma estimativa de morte de 1.560, onde 880 são homens e 680 mulheres, o risco de desenvolver esse tipo de leucemia é maior em crianças de até 5 anos, esse risco diminui lentamente até meados dos 20 anos de idade e começa a aumentar novamente após os 50 anos.

Em 2017, foi aprovada pela *Food and Drug Administration (FDA)* a primeira terapia gênica com células T-CAR nos EUA para pacientes com um tipo de Leucemia Linfoblástica Aguda que podem ser a de Células B Recidiva ou Refratária. Os receptores de antígeno quimérico (CARs) são receptores sintéticos que foram projetados para captar sinais e otimizar a capacidade destrutiva dos linfócitos T (FDA, 2017).

No atual cenário terapêutico, as células T-CAR são um dos principais métodos utilizados contra a Leucemia Linfóide Aguda, elas combatem as células cancerígenas através do reconhecimento de receptores antigênicos quiméricos usando o mecanismo de receptor de célula (TCR), embora seja promissora, ocasionalmente pacientes que são tratados com esse procedimento apresentam alguns sintomas adversos, como a aplasia de células B, toxina neurológica e uma síndrome de liberação de citocinas, porém quando comparadas com os efeitos das

terapias convencionais, eles são considerados brandos e também são reversíveis, fazendo com que essa alternativa ainda seja superior as outras (WEI et al., 2017).

Visto isso, o objetivo geral do presente estudo é demonstrar como a aplicação da imunoterapia baseada em células T-CAR representa uma nova e emergente ferramenta no tratamento contra a Leucemia Linfóide Aguda. E como objetivos específicos elucidar o que é a Leucemia Linfóide Aguda com um breve enfoque em sua fisiopatologia, explicar como funciona a bioengenharia das células T-CAR, abordando seus fundamentos teóricos, sua estrutura geral, as gerações de CARs existentes e seus principais efeitos tóxicos, esclarecendo essa terapia gênica da sua aplicação aos resultados clínicos.

Metodologia

A elaboração das pesquisas teve como meio embasador artigos, monografias, dissertações e sites governamentais. As publicações utilizadas, contando os dados epidemiológicos, foram encontradas a partir de sites relacionados, tais como Portal de Periódicos da CAPES, *Google Academic*, *PubMed*, *Food and Drug Administration (FDA)*, Instituto Oncoguia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), *NATIONAL CANCER INSTITUTE* e *AMERICAN CANCER SOCIETY* onde as últimas cinco fontes citadas são sites institucionais e foram utilizadas para a busca de dados específicos como: a eficácia das terapias genéticas, a classificação e diagnóstico das leucemias linfóides agudas, incidência de casos de LLA por ano e estimativa de mortes. Utilizando o meio embasador citado anteriormente, foram encontrados aproximadamente 2.956.720 trabalhos com base nas palavras chaves: Leucemia Linfóide Aguda, Imunoterapia, Terapia com células T-CAR.

Resultados e Discussão

A primeira aplicação clínica de células T-CAR foi feita pela primeira vez no ensaio clínico de fase I do National Cancer Institute (NCI), seguido por University of Pennsylvania (UPenn) e Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), tendo todos esses estudos destacados a obtenção de taxas de remissão completa da população pediátrica e da população adulta, com Leucemia linfóide Aguda de células-B recidivante e/ou refractária (BRENTJENS. DAVILA; RIVIERE, 2013).

De acordo com Brentjens et al, (2013) foram alcançadas em cinco pacientes com LLA-B recidiva remissões completas da doença residual mínima negativa, em estudos mais recentes, Davila e colaboradores., (2014) reportaram 16 pacientes tratados com a terapia T-CAR, verificando-se uma taxa de remissão completa de 88%.

Fazendo uma revisão da maioria dos estudos sobre imunoterapia no tratamento da leucemia linfóide aguda publicados até agora, as taxas de remissão completa ficam entre 70 a 90% seja em casos pediátricos ou adultos, fazendo uma comparação com as terapias convencionais (quimioterapia e radioterapia), onde a taxa de sobrevivência em 5 anos é de 40% e as taxas de remissão completa ficam entre 40 a 50%, é possível constatar que o tratamento com células T-CAR são extremamente promissoras e possuem um prognóstico melhor. Porém é importante destacar que ao analisar os dados, mostra-se que os resultados publicados, na grande maioria dos ensaios clínicos realizados, os períodos de seguimento foram de curta duração. A variabilidade desses estudos é baseada nas diferenças entre as células T CAR utilizadas, histórico de tratamento anterior e regime de condicionamento, tamanhos das massas tumorais existente anteriormente e também as populações que são infundidas com este tratamento (WHILDING; MAHER, 2015. FREY, 2017).

Considerações Finais

Com base na revisão bibliográfica é possível mostrar que a imunoterapia no tratamento da Leucemia Linfóide Aguda é uma inovadora terapia gênica com grande

potencial terapêutico, o estudo com essas células T-CAR no tratamento de neoplasias de origem linfóide vem crescendo nos últimos anos e apresentado resultados significativos nos ensaios clínicos, com taxas satisfatórias na remissão completa da doença. A presente pesquisa reforça que o uso das células T-CAR é apresentada como uma promissora terapia celular com estudos cada vez mais seguros e estáveis para a LLA, é pretendido que no futuro a aplicação desse tratamento deixe de ser exclusivo de neoplasias linfóides e se concentre em tumores sólidos, podendo contribuir para descobertas em relação a sonhadora cura do câncer.

Referências

AMERICAN CANCER SOCIETY. **What Is Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)?**.

Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/what-is-all.html>>.

BRENTJENS, R.J; DAVILA ML, RIVIERE I, et al. **CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia**. *Sci Transl Med*. 2013;5(177):638–643.

DAVILA, M. L., RIVIÈRE, I., WANG, X., BARTIDO, S., PARK, J., CURRAN, K., et al. (2014). **Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia**. *Science Translational Medicine* 6(224):224ra25.

DE MORAIS, E. F. et al. **Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia**. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 80, n. 1, p. 78–85, 2014.

EMENS, A. L; JAFFEE, E. M. **Immunotherapy and Cancer Therapeutics: A Rich Partnership**. In: PRENDERGAST, C.G; JAFEE, M. E. *Cancer Immunotherapy: Immune Suppression and Tumor Growth*, Elsevier, 2007. p. 415- 432.

FREY, N. **The what, when and how of CAR T cell therapy for ALL**. *Best Practice and Research: Clinical Hematology*, 2017 30(3):275-281.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Key Statistics for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)**. Disponível em :< <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html#:~:text=The%20American%20Cancer%20Society's%20estimates,male%20and%20680%20in%20females>>

NORONHA, E. P. et al. **Immunophenotypic characterization of acute leukemia at a public oncology reference center in Maranhão, northeastern Brazil.** Sao Paulo Med J, v. 129, n. 6, p. 392–401, 2011.

THOMAS, X. **First contributors in the history of leukemia.** World J Hematol. France: Lyon, 2013; 2(3): 62-70.

WEI G, DING L, WANG J, HU Y, HUANG H. **Advances of CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in refractory/relapse acute lymphoblastic leukemia.** Exp Hematol Oncol. 2017 Apr 14; 6:10.

WHILDING, L. M., MAHER, J. **CAR T-cell immunotherapy: The path from the by-road to the freeway?** Molecular Oncology, 2015. 9(10):1994-2018.