

AVANÇOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER: UTILIZAÇÃO DA TERAPIA CAR-T COMO ABORDAGEM PROMISSORA

ADVANCES IN CANCER TREATMENT: USE OF CAR-T THERAPY AS A PROMISING APPROACH

¹MACEDO, Nikoly Franco; LEITE, Ana Beatriz Silva¹; OLIVEIRA, Julia Hernandez¹; VEROLEZI, Maria Luiza¹; VIANA, Nicolle Caroline¹; GATTI, Luciano Lobo¹; SILVA, Douglas Fernandes¹

¹Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

RESUMO

A história da terapia CAR-T teve início nos anos 1950, quando o transplante de medula óssea foi descoberto como outra forma de terapia celular. Os linfócitos T desempenham um papel crucial no sistema imunológico, sendo responsáveis por identificar e combater células infectadas por vírus, bactérias e outros patógenos, assim como células cancerígenas. Por isso, são considerados essenciais na orquestração da resposta contra células doentes ou infectadas. A terapia que utiliza linfócitos T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) representou uma revolução na abordagem da imunoterapia no tratamento do câncer. Demonstrou ser altamente eficaz no combate a vários tipos de câncer do sangue e do sistema linfático. Essa terapia envolve uma alteração genética dos linfócitos T do sistema imunológico, potencializando suas habilidades para detectar e eliminar a forma de células cancerígenas, independentemente do complexo principal de histocompatibilidade. O processo de terapia começa com a coleta de sangue do paciente, que é então processado em laboratório para isolar os linfócitos T. Essas células são posteriormente modificadas geneticamente para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR-T) projetado para se conectar especificamente a um antígeno presente na superfície das células cancerígenas. Nas etapas subsequentes, as células T modificadas são cultivadas e multiplicadas em grande quantidade e, em seguida, reintroduzidas no paciente por meio de uma transfusão intravenosa. Dessa maneira, os linfócitos T circulam pelo corpo do paciente, identificam-se como células cancerígenas que apresentam o antígeno-alvo e as eliminam de forma direcionada.

Palavras-chave: Células CAR T; Antígenos; Imunoterapia; Câncer; Engenharia das células CAR-T; História da Imunoterapia.

ABSTRACT

The history of CAR-T therapy began in the 1950s, when bone marrow transplantation was discovered as another form of cell therapy. T lymphocytes play a crucial role in the immune system, being responsible for identifying and fighting cells infected by viruses, bacteria, and other pathogens, as well as cancer cells. Therefore, they are considered essential in orchestrating the response against diseased or infected cells. Therapy using chimeric antigen receptor T lymphocytes (CAR-T) represented a revolution in the approach to immunotherapy in the treatment of cancer. It has been shown to be highly effective in combating various types of cancer of the blood and lymphatic system. This therapy involves a genetic alteration of the immune system's T lymphocytes, enhancing their abilities to detect and eliminate the form of cancer cells, regardless of the major histocompatibility complex. The therapy process begins with collecting the patient's blood, which is then processed in the laboratory to isolate T

lymphocytes. These cells are subsequently genetically modified to express a chimeric antigen receptor (CAR-T) designed to specifically bind to an antigen present on the surface of cancer cells. In subsequent steps, the modified T cells are grown and multiplied in large quantities and then reintroduced into the patient through an intravenous transfusion. In this way, T lymphocytes circulate throughout the patient's body, identify themselves as cancer cells that present the target antigen and eliminate them in a targeted manner.

Keywords: CAR T Cells; Antigens; Immunotherapy; Cancer; CAR-T Cell Engineering; History of Immunotherapy.

INTRODUÇÃO

A imunoterapia é uma conquista médica muito recente, originada há algumas décadas. No entanto, desde o antigo Egito, há cerca de 3.000 anos, até ao início do século XIX, houve vários relatos anedóticos de tumores que desapareceram espontaneamente ou após uma infecção com febre alta concomitante. As primeiras incursões científicas na modulação do sistema imunológico de pacientes com o objetivo de combater o câncer podem ser atribuídas a dois médicos alemães, Fehleisen e Busch, que independentemente observaram uma notável regressão tumoral após uma infecção por erisipela (DOBOSZ; DZIECIĄTKOWSKI, 2019).

Os pesquisadores citados fizeram suas observações e posteriormente buscaram replicá-las, mas com resultados limitados. Para tanto, Fehleisen conseguiu identificar corretamente a cepa bacteriana responsável pela erisipela e pela redução do tumor como o *Streptococcus pyogenes*. Os avanços subsequentes vieram de William Bradley Coley, hoje conhecido como o "Pai da Imunoterapia", que realizou sua primeira tentativa de utilizar o sistema imunológico para tratar o câncer ósseo em 1891 (DOBOSZ; DZIECIĄTKOWSKI, 2019).

O sistema imunológico humano contém muitas células e cada uma com sua função em específico, dentre estas estão os leucócitos, que possuem função de defesa imunológica. Dessas, um grupo bem específico dentro dessas células de defesa, chamadas de linfócitos B e T são responsáveis pela defesa imunológica adquirida ou específica. Os linfócitos T desempenham um papel crucial no sistema imunológico, identificando e combatendo células infectadas por vírus, bactérias e outros patógenos, bem como células cancerígenas. Desta forma, essas células são classificadas como as principais responsáveis por conduzir a resposta contra células infectadas ou danificadas (ABUL ABUL K. ABBAS, 2019).

O sistema de defesa humano pode identificar com eficiência moléculas próprias e não próprias, incluindo bactérias, vírus e células cancerígenas anormais. A identificação de células tumorais baseia-se na sua antigenicidade e imunogenicidade adquirida através da expressão de antígenos estranhos. No entanto, em alguns casos, as células tumorais conseguem esconder-se das células T, o que dificulta a tarefa de erradicação do câncer realizado pelo sistema imunológico do próprio paciente (HONG; CLUBB; CHEN, 2020a).

A terapia com células CAR-T (Receptores de Antígenos Quiméricos de Células T) é uma abordagem avançada de imunoterapia usada para tratar o câncer (ABUL ABUL K. ABBAS, 2019). Segundo os mesmos autores, essa técnica envolve várias etapas complexas, desde a coleta dos linfócitos T do paciente, modificação genética em laboratório e a infusão destas células no mesmo paciente.

A terapia utilizando células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) transformou significativamente a abordagem terapêutica da imunoterapia no combate ao câncer. Esta tem se mostrado bem eficaz no que diz respeito a tratamento de diferentes tipos de câncer do sangue e sistema linfático. É considerado um medicamento modificado, na qual os linfócitos T que fazem parte do sistema imunológico são submetidos a alterações genéticas, tendo suas funções potencializadas ajudando-as a detectar e eliminar células tumorais de maneira independente do Complexo Principal de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex - MHC*) (HUANG et al., 2023).

O objetivo deste estudo foi investigar através da literatura atualizada a eficácia das células CAR-T (Receptores de Antígenos Quiméricos de Células T) no tratamento de pacientes com câncer e avaliar o papel do profissional biomédico na implementação e acompanhamento dessa terapia inovadora, destacando sua importância no avanço da medicina e na melhoria da saúde da população.

METODOLOGIA

Este estudo foi realizado através de uma revisão da literatura, na qual foram meticulosamente escolhidos estudos após uma pesquisa abrangente realizada em várias bases de dados eletrônicos, incluindo *PubMed* (Biblioteca Nacional de Medicina), *Lilacs* (literatura latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Scielo* (Scientific Electronic Library Online) e Google Acadêmico.

A pesquisa nos bancos de dados foi realizada entre agosto e setembro de 2023 e com o tema central: “*Avanços na imunoterapia do câncer*”. Os termos-chave utilizados para a busca incluíram: “tecnologias genéticas avançadas”, “história da terapia com células CAR-T”, “imunoterapia avançada”, “engenharia das células CART”. As palavras-chave mencionadas foram combinadas com termos relevantes, tais como aplicação clínica, diagnóstico molecular, tratamento de doenças genéticas e genômicas, a fim de fornecer uma visão abrangente das inovações em tecnologias genéticas na área da saúde e sua relação com o campo biomédico.

Para o desenvolvimento da pesquisa foram utilizados artigos selecionados de revistas de acordo com o tema citado anteriormente, publicados em inglês, português e espanhol, de 2019 a 2023. Artigos não relevantes ao tema proposto que abordassem novas tecnologias na área de genética, foram rejeitados.

DESENVOLVIMENTO

O sistema imunológico humano possui resposta às células cancerígenas, porém quando isso não acontece pode desencadear a neoplasia, entre os fatores que podem atuar de forma sinérgica e induzir o câncer, tem-se o não reconhecimento da célula anormal como antígeno, proliferação das células tumorais, ou até as células supressor mieloides, onde a medula óssea começa a soltar células jovens na corrente sanguínea e por estímulo acaba se tornando tumoral.(DO NASCIMENTO; CORINA DA SILVA, 2023).

CÉLULAS CAR-T AO LONGO DA HISTÓRIA

A história da terapia CAR-T começou na década de 1950, com a descoberta do transplante de medula óssea, que é outro tipo de terapia celular (MOON, 2023). Segundo o mesmo autor tem-se o seguinte contexto histórico:

1950: Primeiro transplante de medula óssea: Foi a primeira vez que células vivas foram infundidas em pacientes para o controle do câncer – no caso, a leucemia.

1960: Linfócitos se mostram capazes de eliminar células cancerígenas: Cientistas demonstraram que os linfócitos, células do sistema imunológico que desempenham papel central na resposta imune, eram capazes de eliminar células cancerígenas em camundongos. Mas não se conhecia os tipos de linfócitos que

estavam envolvidos nesse mecanismo. Um possível candidato era o linfócito hoje conhecido como célula T, mas não se sabia onde ele era produzido.

1961: Descoberto o local de produção das células T: Na Universidade de Londres, o imunologista australiano Jacques Miller identificou o local de desenvolvimento das células T: a glândula timo, situada entre os pulmões. Foi um imenso avanço, pois até aquele momento mal se conhecia a função exercida pelo timo no organismo. Na verdade, hoje se sabe que as células T nascem como células-tronco na medula óssea e de lá migram ao timo, onde se desenvolvem até assumir a sua função de defesa.

1973: Células-tronco de medula óssea são injetadas em paciente pela primeira vez: Cientistas injetaram células-tronco da medula óssea de um doador em um paciente que havia sido submetido a uma quimioterapia intensiva. As células do doador mataram as células cancerígenas do paciente e aquela foi considerada uma das primeiras imunoterapias bem-sucedidas.

1977: Reconhecimento da imunoterapia: O americano Lloyd John Old, pioneiro da imuno-oncologia, afirmou na revista *Scientific American* que “existe algo único em uma célula cancerosa que a distingue das células normais, e que essa diferença pode ser reconhecida pelo sistema imunológico”. Desta forma, previu que a imunoterapia seria um quarto tipo de terapia contra o câncer, juntamente com cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

1986: Pacientes são tratados com linfócitos infiltrantes de tumor: Pesquisadores do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos trataram pacientes com linfócitos infiltrantes de tumor – células T e B que migram da corrente sanguínea para combater o tumor. As células foram removidas de um tumor e multiplicadas em laboratório para serem injetadas em grande quantidade nos pacientes. Alguns indivíduos conseguiram se curar de câncer em estágio avançado, mostrando que as nossas próprias células de defesa podem eliminar a doença.

1987: Criado o primeiro receptor quimérico de antígeno: Cientistas desenvolveram em laboratório um receptor quimérico de antígeno (CAR, de chimeric antigen receptor, em inglês). O DNA que codifica esse receptor foi implantado em células T para criar as células CAR-T. Assim, as células modificadas passaram a expressar o receptor específico que as permite identificar e se ligar aos tumores. Descobriu-se então que, uma vez que as células CAR-T se ligam às células tumorais,

elas atraem outras CAR-T em grande número, ajudando a destruir as células do câncer. Além disso, após eliminar os tumores, as CAR-T não desaparecem do organismo. Elas permanecem na circulação sanguínea por anos, tornando-se “guardiões” prontos a chamar outras células CAR-T para destruir novas células tumorais que eventualmente apareçam.

1992: Vetores retrovirais são usados para introduzir genes nas células T:

O imunologista americano Michael Sadelain, do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT), começou a usar ferramentas de engenharia genética, chamadas de vetores retrovirais, para introduzir genes em células T. O objetivo era modificá-las para que atacassem tumores específicos.

1994: Cientistas aprendem a isolar células T: Pesquisadores do Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK), em Nova York, aprenderam a isolar células T específicas para uso em transplantes de células-tronco. Tais células se mostraram capazes de ajudar na prevenção de tumores causados por vírus.

1998: Introdução de uma molécula que estimula as células CAR-T (CD-28):

A equipe de Michael Sadelain, do MIT, mostrou que a introdução de uma molécula coestimuladora (no caso, a CD-28) em células T modificadas (CAR-T) permitiu que elas permanecessem ativas no corpo.

2002: Construídas as primeiras células CAR-T com eficácia in vitro:

Pesquisadores do MSK construíram as primeiras células CAR-T eficazes, direcionadas contra um antígeno específico do câncer de próstata. Essas células se mostraram capazes de sobreviver, proliferar e matar células cancerígenas da próstata em testes em laboratório, estabelecendo a viabilidade da terapia.

2003: Células CAR-T com a molécula CD-19 matam células de leucemia em animais: O grupo de pesquisadores do MIT mostrou que as células CAR-T contendo a molécula co-estimuladora CD-19 conseguiam matar células leucêmicas em camundongos.

2009: Estabelecido o processo de fabricação de células CAR-T: A mesma equipe do MIT foi pioneira no processo de fabricação de células CAR-T com a molécula CD-19 para uso em pacientes com leucemia resistente à quimioterapia e recidiva. Foi comprovado que o processo funcionava e que as células eram eficazes.

2010: Primeiros pacientes com leucemia são curados com CAR-T: Dois pacientes com leucemia linfoblástica crônica em estágio terminal foram voluntários do

primeiro ensaio clínico da terapia CAR-T, realizado na Faculdade de Medicina da Universidade da Pensilvânia. Os pacientes alcançaram remissão completa e continuam livres do câncer até hoje. Após uma década, as células CAR-T ainda são detectáveis no organismo, de acordo com artigo publicado recentemente na Nature.

2012: Primeira criança com leucemia recebe a CAR-T: A primeira criança a receber a terapia foi a americana Emily Whitehead, então com 7 anos, que se encontrava internada com um quadro de leucemia terminal. Ela foi tratada pela equipe de Stephan Grupp, no Hospital Infantil da Filadélfia. As células CAR-T salvaram a sua vida e a remissão dos tumores foi completa. Hoje, passados 10 anos, Emily continua saudável.

2017: Aprovação da CAR-T pela Food and Drug Administration (FDA): Desde os primeiros casos de aplicação bem-sucedida das células CAR-T, diversos outros ensaios clínicos foram realizados nos Estados Unidos, culminando em 2017 com a aprovação da terapia pela FDA, agência reguladora de saúde do país. Atualmente, a FDA já aprovou cinco diferentes terapias CAR-T para casos terminais de leucemia e de linfoma.

2019: Primeiros pacientes recebem a CAR-T no Brasil: O Centro de Terapia Celular do Hemocentro de Ribeirão Preto (CTC-USP) aplicou a terapia de forma experimental em pacientes com cânceres de sangue, especificamente linfoma e leucemia, que não tinham mais alternativas de tratamento. A maioria alcançou remissão.

2022: Criação do Programa de Terapia Celular do Instituto Butantan, USP e Hemocentro: A tecnologia CAR-T agora se difunde no Brasil com os novos centros de produção de terapia celular para câncer criado pelo Instituto Butantan, pela Universidade de São Paulo e pelo Hemocentro de Ribeirão Preto, sediados nas cidades de São Paulo e Ribeirão Preto. As unidades terão capacidade de tratar de 200 a 300 pacientes por ano.

CÉLULAS CAR-T: Terapia e Engenharia genética

As células CAR-T são linfócitos T, autólogos ou alogênicos, geneticamente modificados para expressarem CARs à sua superfície. As moléculas CAR são receptores híbridos formados por diferentes sítios responsáveis por funções específicas no tratamento, sendo eles um domínio citoplasmático, um

transmembrânico e um extracelular. A complexidade estrutural da molécula manipulada confere ao linfócito o sistema de sinalização necessário para a reprogramação do ataque citolítico (GONÇALVES; FINARDI, 2022).

A terapia por células CAR-T é um grande avanço da tecnologia da saúde, pois possuem grandes sucessos nas bancadas clínicas, e sendo aprovada cada vez mais em pacientes promissores, que alcançam remissão total do câncer, apesar do seu alto custo, por se tratar de uma terapia com abordagem imunológica. Essas células específicas são consideradas o melhor meio para tratamento, pois é expressa na maioria dos tumores de linfócitos B, mostrando resultados significativos positivamente em remissão de malignidade dos mesmos.(DO NASCIMENTO; CORINA DA SILVA, 2023).

Para a realização da terapia, segundo os autores (ROCHA, 2018), em um primeiro momento deve ser coletado o sangue do paciente e preparado no laboratório para a separação dos linfócitos T. Essas células são geneticamente modificadas em laboratório para expressar um receptor de antígeno quimérico (CAR-T), que por sua vez é projetado para se ligar especificamente a um antígeno encontrado na superfície das células cancerígenas.

Em etapas posteriores, as células T modificadas são cultivadas e multiplicadas em grande quantidade e infundidas de volta no paciente por meio de uma transfusão intravenosa. Por fim, os linfócitos T circulam no corpo do paciente e reconhecem as células cancerígenas com o antígeno-alvo, destruindo, desta forma, de maneira direcionada (ROCHA, 2018).

Como resultado dos estudos crescentes, a técnica CAR-T evoluiu com o desenvolvimento de novas gerações e metodologias, dotadas de maior eficácia e de menores efeitos adversos, custos e tempo de produção. Agora que este tipo de imunoterapia se aproxima da aplicabilidade clínica, é prioritário discutir se terá lugar no arsenal da terapêutica oncológica (CHAVEZ; LOCKE, 2018).

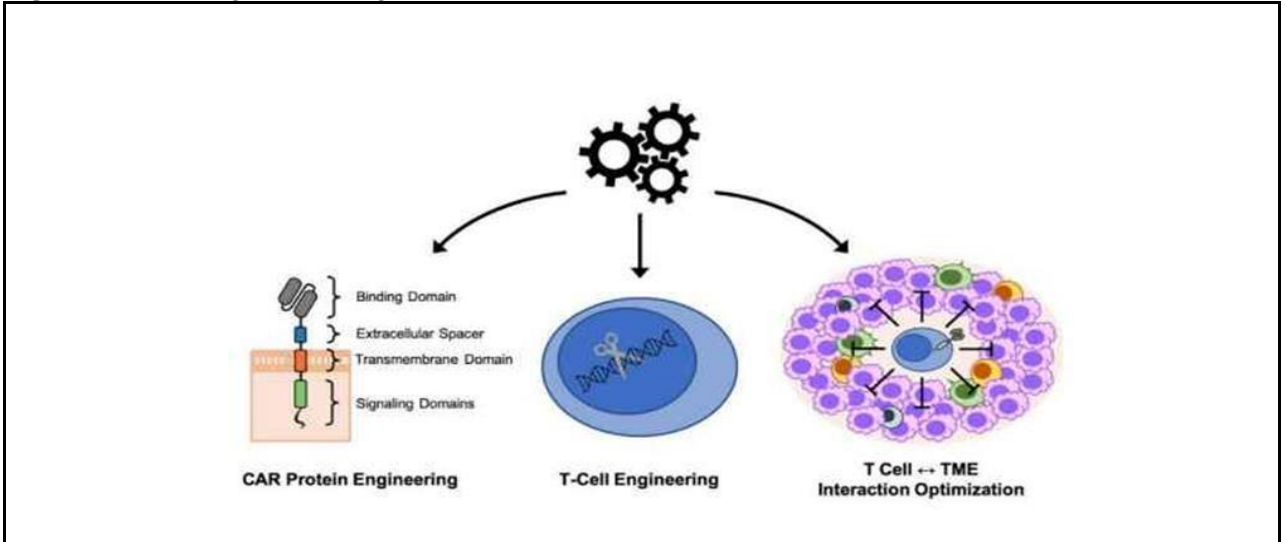
Como destacado neste trabalho, estratégias recentes de engenharia de proteínas e células fizeram grandes avanços no aumento da aptidão intrínseca e da função antitumoral das células T, aumentando a especificidade do alvo do tumor, prevenindo a fuga e recaída do tumor, bem como modificando o TME para melhorar os resultados imunoterapêuticos.

Embora a maioria das estratégias de engenharia relatadas até o momento tenham se concentrado no fornecimento de características individuais desejáveis, os avanços nas metodologias de edição de genoma e no design de circuitos genéticos oferecem a possibilidade de abordagens em múltiplas camadas que podem atender simultaneamente as necessidades críticas no desenvolvimento terapêutico de células T (HONG; CLUBB; CHEN, 2020). A figura 1 apresenta as estratégias para projetar células CAR-T para melhorar a função em tumores sólidos incluso em foco na engenharia CAR, engenharia de células T e otimização de interação TME.

A figura 2, segundo HONG *et al.* 2020 (HONG; CLUBB; CHEN, 2020a) é apresentando estratégias de Engenharia de Proteínas para Melhorar a programabilidade, segurança e Eficácia das células CAR-T, seguindo as seguintes etapas: A) Estratégias como o reconhecimento combinatório de antígenos usando receptores synNotch e lógica AND-NOT com o iCAR podem melhorar a especificidade e a segurança dos antígenos. Além disso, a utilização de CARs biespecíficos em tandem ajuda a evitar a evasão do antígeno, tornando o tratamento mais eficaz; B) Interruptores ON e OFF projetados permitem um controle eficiente sobre a atividade das células CAR-T, permitindo ligar e desligar a resposta conforme necessário; C) Programar CARs para serem ativados somente na presença de um adaptador ou por meio da reconstituição mediada por um zíper de leucina pode aumentar a capacidade de controlar a atividade das células CAR-T.

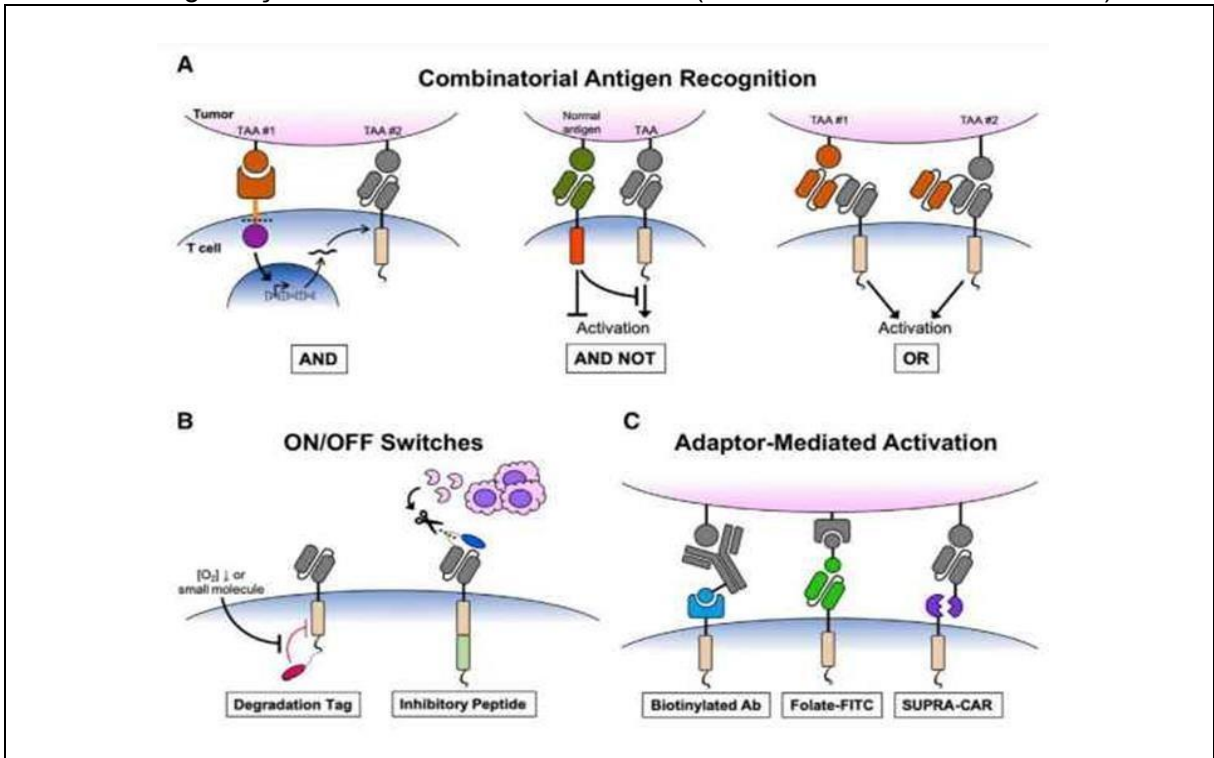
A figura 3 é apresentado em: A) A estratégia envolve a coexpressão de genes suicidas, como HSK TV, iCasp9, CD20 e tEGFR, que possibilita a indução da morte de células T para interromper a terapia em caso de eventos adversos; B) Os sistemas Tet-ON e Tet-OFF possibilitam o controle da expressão do CAR no nível da transcrição.

Figura 1: Abordagens de engenharia de células CAR-T



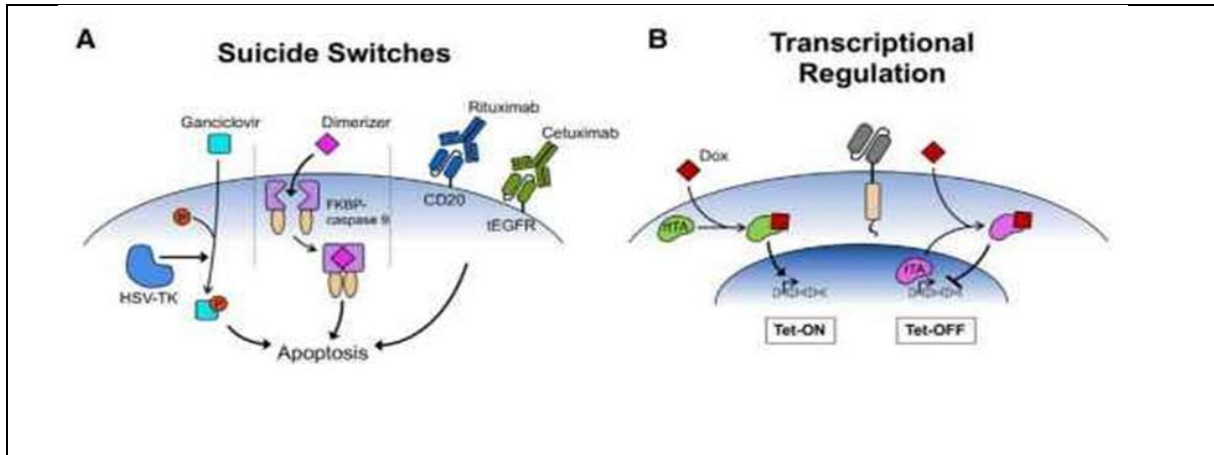
Fonte: HONG; CLUBB; CHEN (2020).

Figura 2: Estratégias de Engenharia de Proteínas para Melhorar a programabilidade, segurança e Eficácia das células CAR-T (HONG; CLUBB; CHEN, 2020a).



Fonte: HONG; CLUBB; CHEN(2020a).

Figura 3: Estratégias de Engenharia para Melhorar Segurança da célula CAR-T (HONG; CLUBB; CHEN, 2020).



Fonte: HONG; CLUBB; CHEN(2020).

TIPOS DE CÂNCER E ANTÍGENOS-ALVO

Segundo Almeida *et al.* (ALMEIDA *et al.*, 2021), a terapia com células CAR-T é aprovada e altamente benéfica no tratamento de leucemia linfoblástica aguda de linfócitos B resistentes ou recidivados, e em outras comorbidades oncológicas como leucemia linfocítica crônica, linfoma, mieloma múltiplo, melanoma, câncer de mama e sarcoma. Nos estudos dos mesmos autores,

Já em 2014, os autores Lee *et al.* (LEE *et al.*, 2014) relataram dados de ensaios clínicos com células CAR-T direcionadas a CD19 para adultos e crianças com Leucemia linfocítica aguda (LLA) de linfócitos B, em seus estudos foi mostrado taxas promissoras de Remissão Completa (RC) e Remissão Parcial (RP). Os autores realizaram estudos clínicos, que após a terapia de condicionamento (ciclofosfamida), células CAR-T anti-CD19 foram infundidas em 16 pacientes, apresentando uma taxa de RC de 88%. Em um dos ensaios clínicos analisados foi apontado uma paciente de 11 anos, que teve uma recaída 6 meses após o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) para LLA-B e se inscreveu em um ensaio clínico de terapia com CD19-CAR; no momento da inscrição, 58% das células mononucleares da medula eram linfoblastos. A paciente recebeu fludarabina e ciclofosfamida para linfodepleção nos dias -4 a -2 e depois 1×10^6 Células T CAR anti-CD19/kg no dia 0. A avaliação no dia 28 revelou Remissão Completa, posteriormente, ela foi

submetida a um TCTH do irmão compatível e permaneceu livre da doença 16 meses depois.

Estudos com células CAR-T anti-CD19, segundo os autores Pehlivan *et al.* (PEHLIVAN; DUNCAN; LEE, 2018) demonstraram remissão completa em pacientes previamente tratados com uma única infusão intravenosa. Taxas de RC de 70 a 90% foram observadas em múltiplos estudos apesar das variações na construção e estrutura celular CAR-T (scFv e domínios coestimulatórios), destacando a viabilidade e alta eficácia dessa terapia. Estes estudos mostram que as células CAR-T têm sucesso em diversos pacientes com recorrências, inclusive após transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

Segundo os autores Zhao *et al.* (ZHAO *et al.*, 2018) a terapia CAR-T, como demonstrado nos estudos clínicos, é altamente específica para eliminar células cancerosas com o receptor alvo e reconhecendo moléculas na superfície celular sem depender da expressão de antígeno leucocitário humano (HLA).

DESAFIOS E LIMITAÇÕES

Segundo Sterner *et al.* (STERNER; STERNER, 2021) a eficácia da terapia com células CAR-T enfrentou várias barreiras severas, que incluem toxicidades graves com risco de vida, uma atividade antitumoral modesta, possibilidade de escape de antígeno, restrições de tráfico e infiltração limitada de células em áreas tumorais. Além disso, as interações entre o microambiente do hospedeiro e do tumor têm um impacto crítico na função das células CAR-T. Além disso, o desenvolvimento e a implementação desses tratamentos requerem uma força de trabalho altamente especializada.

Para superar esses desafios consideráveis, são permitidas estratégias e abordagens inovadoras. Isso envolve a criação de células CAR-T mais potentes, com maior capacidade de combate ao câncer e menor probabilidade de causar toxicidade. É imperativo buscar constantemente melhorias nesses aspectos para tornar essa terapia mais eficaz e segura para os pacientes.

Apesar de obter grandes sucessos, alguns é necessário também destacar alguns dos efeitos colaterais que possa vir a ter, dentre eles a mais comum sendo a síndrome de liberação de citocinas, que desenvolve desde sintomas leves, mas que em casos mais graves leva a falência de múltiplos órgãos, onde o indivíduo vem a

óbito. Além dos efeitos colaterais a imunoterapia por células CAR-T apresenta um alto custo, onde é necessário um investimento maior para a sua realização (STERNER; STERNER, 2021).

PERSPECTIVAS FUTURAS E SUA RELAÇÃO COM O BIOMÉDICO

O papel do biomédico na terapia genética pode ser através da reprogramação das células-tronco é feita pela alteração das mesmas geneticamente. Para o tratamento que busca alterar o DNA, os cientistas precisam inserir um gene no núcleo da célula e fazer com que substitua outro. Elas costumam funcionar em testes com animais e em laboratório, mas quando transferidas para clínica, apresentam problemas (MENEZES et al., 2014).

Segundo o Conselho Federal de Biomedicina (CFBM) o aconselhamento genético é uma das áreas de grande demanda, pois com os avanços dos exames genéticos, esse serviço tem sido importante pré e pós teste. Além disso, é possível trazer esclarecimentos e orientações pré-concepcional, pré-natal, pós-natal, assim como na oncogenética. O biomédico pode atuar na realização, análise e interpretação dos exames genéticos, inclusive sendo responsável técnico por laboratórios especializados nessa área. Além disso, é possível oferecer ainda consultorias e cursos sobre essa temática inovadora para outros profissionais que queiram implantar ou otimizar seus atendimentos e serviços com a genética e as inovações da medicina genômica. Em todos esses casos é importante que a atuação seja de forma multiprofissional para que as informações genéticas sejam utilizadas na prática em diferentes áreas profissionais, proporcionando resultados mais efetivos para o paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As recentes inovações na terapia genética têm o potencial de causar uma revolução na área da medicina, oferecendo uma nova esperança para o tratamento de doenças genéticas e adquiridas. Com base na análise da pesquisa científica, é evidente que a terapia genética está emergindo como um campo altamente promissor na área da saúde e medicina. No âmbito desse contexto, os profissionais da biomédica desempenham um papel vital, conduzindo investigações, aplicando tratamentos e oferecendo aconselhamento para garantir a segurança e eficácia dessas abordagens terapêuticas. Este trabalho buscou o acesso a informações científicas de qualidade, acessível e de fácil compreensão, para beneficiar tanto a comunidade científica quanto os profissionais de saúde.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à UNIFIO pela oportunidade de desenvolver o presente artigo.

REFERÊNCIAS

- ABUL ABUL K. ABBAS. **Imunologia celular e molecular**. 9. ed. [s.l.: s.n.].
- ALMEIDA, S. A. DE et al. Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária. **Revista Médica de Minas Gerais**, 22 set. 2021.
- CHAVEZ, J. C.; LOCKE, F. L. CAR T cell therapy for B-cell lymphomas. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, v. 31, n. 2, p. 135–146, jun. 2018.
- DO NASCIMENTO, M.; CORINA DA SILVA, I. IMUNOTERAPIA BASEADA EM CÉLULAS CAR-T. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 26756218**, v. 4, n. 1, p. e453257, 25 maio 2023.
- DOBOSZ, P.; DZIECIĄTKOWSKI, T. **The Intriguing History of Cancer Immunotherapy**. **Frontiers in Immunology**, Frontiers Media S.A., , 17 dez. 2019.
- GONÇALVES, J.; FINARDI, A. **Imunoterapia vs a tecnologia de CAR-T para tratamento de leucemia linfoblástica aguda**. p. 1–51, 2022.

HONG, M.; CLUBB, J. D.; CHEN, Y. Y. **Engineering CAR-T Cells for NextGeneration Cancer Therapy**. **Cancer Cell** Cell Press, , 12 out. 2020a.

HONG, M.; CLUBB, J. D.; CHEN, Y. Y. **Engineering CAR-T Cells for NextGeneration Cancer Therapy**. **Cancer Cell**. Cell Press, , 12 out. 2020b.

HUANG, S. et al. **Deciphering and advancing CAR T-cell therapy with single-cell sequencing technologies**. **Molecular Cancer** BioMed Central Ltd, , 1 dez. 2023.

LEE, D. W. et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. **Blood**, v. 124, n. 2, p. 188–95, 10 jul. 2014.

MENEZES, A. S. et al. Papel Do Biomédico Na Terapia Genética A Partir Da Reprogramação Das Células-Tronco. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**. [s.l: s.n.].

MOON, P. **A história da terapia CAR-T: 60 anos de evolução e pioneirismo em direção à cura do câncer**.

PEHLIVAN, K. C.; DUNCAN, B. B.; LEE, D. W. CAR-T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Transforming the Treatment of Relapsed and Refractory Disease. **Current Hematologic Malignancy Reports**, v. 13, n. 5, p. 396–406, 17 out. 2018.

ROCHA, M. C. DE S. Terapia com células CAR-T: Um avanço na imuno-oncologia. **Centro Universitário de Brasília**, p. 1–13, 2018.

STERNER, R. C.; STERNER, R. M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. **Blood Cancer Journal**, v. 11, n. 4, p. 69, 6 abr. 2021.

ZHAO, Z. et al. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 8, n. 4, p. 539–551, jul. 2018.