

Terapia Car-T: Revolucionando o Tratamento do Câncer com Células Imunes Modificadas
CAR-T Therapy: Revolutionizing Cancer Treatment with Modified Immune Cells / Terapia
CAR-T: Rivoluzionando il Trattamento del Cancro con Cellule Immunitarie Modificate

GEORGES, Emanuelle; MARQUES, Danyelle;

Prof. Me. Victor França

Professor(a) Doutor(a) do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco;

emanuelle.georges@mail.usf.edu.br

RESUMO. Por infindáveis anos, ao ser diagnosticado com um carcinoma, os pacientes que necessitavam de tratamento tiveram suas opções limitadas apenas à quimioterapia, radioterapia e transplantes. Soluções que em primeira instância parecem boas, mas que trazem muitos efeitos colaterais. Por essa razão, este trabalho tem como objetivo investigar a terapia Car-T, desde o seu desenvolvimento até os avanços mais recentes, destacando seu mecanismo de ação, indicações terapêuticas, desafios enfrentados, e o impacto na medicina e sociedade. Trata-se de uma abordagem inovadora que envolve a reprogramação genética das células do paciente. O sistema imunológico é composto por várias células de defesa, incluindo linfócitos T, que desempenham um papel crucial na proteção do corpo contra ameaças e através do avanço da ciência, pode se fazer o uso de receptores de antígenos quiméricos (CAR) em linfócitos T que os capacitam a reconhecer e eliminar células cancerígenas de forma direcionada como uma abordagem promissora no tratamento do câncer.

Palavras-chave: terapia Car-T, linfócitos T e tratamento do câncer.

ABSTRACT. For countless years, when diagnosed with carcinoma, patients in need of treatment had their options limited to chemotherapy, radiotherapy, and transplants. Solutions that initially seem good, but which bring about many side effects. For this reason, the objective of this work is to investigate Car-T therapy, from its development to the latest advancements, highlighting its mechanism of action, therapeutic indications, challenges faced, and impact on medicine and society. This is an innovative approach involving the genetic reprogramming of patient cells. The immune system is comprised of various defense cells, including T lymphocytes, which play a crucial role in safeguarding the body against threats. Through scientific advancements, the use of chimeric antigen receptors (CARs) in T lymphocytes becomes possible, enabling them to recognize and target cancer cells in a directed manner, representing a promising approach in cancer treatment.

Keywords: Car-T therapy, T lymphocytes, and cancer treatment.

INTRODUÇÃO

Através de um estudo, Mohanty et al., (2019) destacou que uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo está relacionada ao Câncer, devido ao comportamento complexo dos tumores e o envolvimento de fatores genéticos. Estes pesquisadores acreditam que para desenvolver uma imunoterapia promissora, ela precisará atingir as células em níveis tumorais e também genéticos.

De acordo com Langhi Júnior et al., (2021) a terapia CAR-T seria esse promissor tratamento para cânceres hematológicos, devido a sua capacidade de oferecer uma nova



esperança para pacientes com cânceres difíceis de tratar, desde leucemias e linfomas, até tumores sólidos e mieloma múltiplos. Tendo sido desenvolvida para realizar a modificação das células T do sistema imunológico do paciente para atacar as células cancerosas, entre os anos 1990 e 2000, inicialmente usando um receptor chamado CAR de primeira geração, que combinava um fragmento de um anticorpo com um sinalizador interno, pouco depois moléculas co-estimuladoras foram adicionadas buscando melhorar o processo, como o CD28, para ativar ainda mais as células T (Gonçalves e Paiva, 2017).

Ao coletar as células T do paciente, por meio da separação dos glóbulos brancos do sangue, damos início a terapia, em seguida essas células devem ser levadas a um laboratório para serem modificadas, *in vitro*, de forma a isolar e ativar os linfócitos T para posteriormente reprogramá-los e expressar o receptor quimérico de antígeno (CAR). Tudo isso é reintroduzido no paciente após receber um tratamento quimioterápico e as células T, agora modificadas, podem identificar e atacar as células cancerosas do paciente, desencadeando uma resposta imunológica direcionada (Levine et al., 2017).

Mesmo sendo uma terapia inovadora e promissora, ela possui também suas limitações, como por exemplo o início de resistência tumoral contra a cadeia de antígeno, ou seja, há uma perda parcial ou completa da expressão do antígeno alvo que foi feito para combater aquela célula tumoral. Outro ponto é o direcionamento do antígeno, pois os mesmos são produzidos em tecidos normais e sem uma seleção específica eles podem migrar para outras células e não para a célula alvo. Em casos de tumores sólidos pode haver uma certa dificuldade de infiltração das células CAR-T devido a barreira desses tumores. (Stener Roberto e Stener Rosaline, 2021).

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de revisão bibliográfica. Sendo utilizadas as plataformas de pesquisa PubMed, Scielo e Google acadêmico com uma base de dados dos anos de 2017 a 2023, por se tratar de um tema novo e inovador. As palavras chaves que foram utilizadas são: oncologia, carcinoma, terapia Car-T, mecanismo de ação, linfócitos T, tratamento do câncer. Os critérios de inclusão foram: artigos recentes dos anos de 2017 a 2023. Os critérios de exclusão foram: artigos que mencionam o uso da Terapia Car-T em animais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Dr. Yoshikazu Kurosawa mostrou o surgimento do receptor quimérico de células T em 1987. Ele demonstrou que com expressão de receptores quando sensibilizados por algum patógeno podem ativar as células T em resposta a esses antígenos. Dois anos após, novos estudos mostraram a possibilidade de redirecionar as células T para fazerem o reconhecimento dos antígenos. (Mitra et al, 2023).

Além disso, Mitra e et al (2023) destacam que com todo o avanço surge o que é chamado de CAR de primeira geração, ou seja, as células T apresentaram atividade anticancerígena dentro de um experimento com camundongos porém quando o experimento



seguiu para pacientes humanos com diferentes tipos de tumores não houve regressão da carga tumoral e as células T modificadas quase não eram detectáveis, sendo assim, foi necessário aprimorar o CAR de primeira geração, dando origem então ao CAR de segunda geração que nesse modelo foi criado um meio de ativação e estimulação das células T modificadas levando a uma expressão mais estável e de longo prazo, alcançando sucesso em ensaios clínicos com camundongos e humanos, dando origem então a Terapia Car T.

Os CAR's são formados por quatro domínios, sendo eles domínio de ligação ao antígeno extracelular, espaçador ou região dobradiça, domínio transmembrana e domínio de sinalização intracelular. O domínio de ligação ao antígeno determina diretamente a especificidade da ligação. A região dobradiça mostra o domínio da ligação, sendo derivadas de CD8, CD28 ou IgG, ela mostra a localização dos antígenos alvos. O domínio transmembrana tem como principal função ancorar o CAR, ou seja, ajudam a manter sua estabilidade. Já o domínio de sinalização tem sido estudado para produzir células imunes com função antitumoral ativa (Pan e et al 2022).

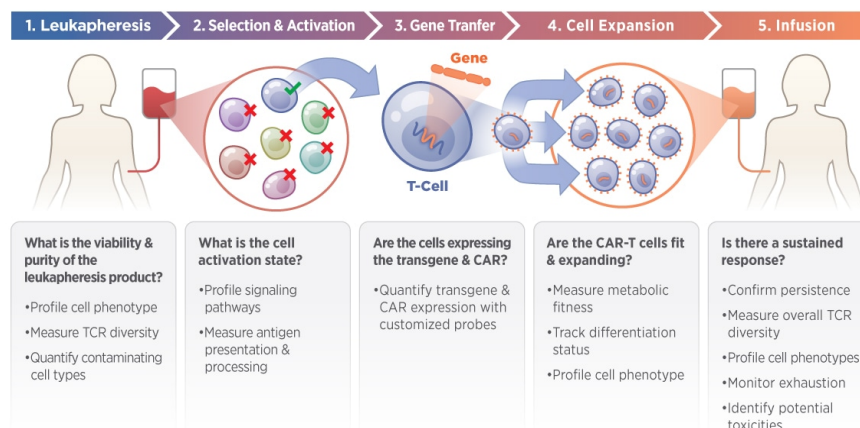
O sistema imunológico desempenha um papel essencial na defesa do corpo contra ameaças que perturbam o equilíbrio interno, desencadeando respostas mediadas por células e moléculas. Na medula óssea, os precursores linfóides originam os linfócitos, que são parte integrante do sistema imunológico. Esses linfócitos podem ser classificados em linfócitos T e B, caracterizados por sua especificidade, capacidade de memória e capacidade de reconhecimento. (Nascimento, Michel & Silva, Isabel. 2023).

O mecanismo de ação da terapia CAR-T envolve a reprogramação das células T do sistema imunológico para que elas possam combater as células do câncer de uma forma eficaz, de tal maneira que coletamos as células T do paciente através de um processo de leucaférese. (Nascimento, Michel & Silva, Isabel. 2023).

A leucaférese é uma técnica onde é retirado leucócitos do paciente doente e inseridos neste mesmo paciente com objetivo terapêutico e neste caso é realizada com o objetivo de retirar apenas os leucócitos do sangue ao conectar o paciente em uma máquina que separa esses glóbulos brancos através de um cateter ou uma agulha inserida na veia deste paciente. (SINARA, M. et al 2015)



Figura 1: CAR-T Characterization Panel - nCounter.



<<https://nanosting.com/products/ncounter-assays-panels/oncology/car-t-characterization-panel/>>. Acesso em: 29 out. 2023.

Nascimento & Silva (2023) também alegam que os linfócitos T possuem receptores de células T (TCR) e co-receptores, conhecidos como CD4⁺ (auxiliares) e CD8⁺ (citotóxicos). Sua função inclui a liberação de citocinas, como interleucinas (IL) e interferon-gama (IFN- γ), para estimular a proliferação, diferenciação e ativação de outras células do sistema imunológico, bem como o reconhecimento de antígenos para sua subsequente eliminação.

Os linfócitos B se transformam em plasmócitos, que produzem anticorpos para neutralizar patógenos e criar memória imunológica. Os linfócitos B têm um receptor chamado BCR. O sistema imunológico detecta patógenos quando as células apresentadoras de antígenos fagocitam os patógenos e exibem fragmentos em sua membrana. Os linfócitos T CD4⁺ reconhecem esses fragmentos por meio do TCR e MHC II, liberando citocinas para ativar outras células imunológicas e produzir anticorpos. Os linfócitos B também ajudam a apresentar antígenos, e os linfócitos T CD8⁺ destroem células infectadas por vírus ou células tumorais com MHC I na superfície. (Nascimento, Michel & Silva, Isabel. 2023).

São cinco etapas comuns que são necessárias para a manipulação de linfócitos T (ou outras células), são elas: seleção do tipo celular, ativação, entrega do gene, expansão celular e formulação do produto final. (Ramos et al, 2021)

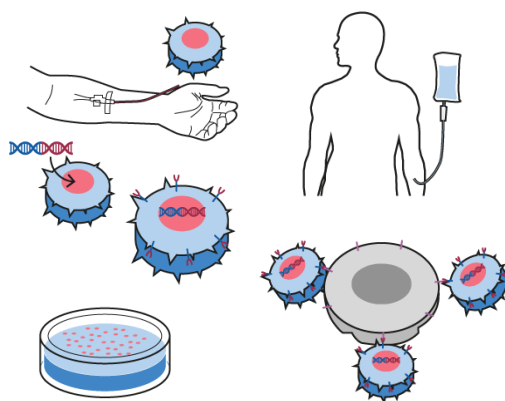
- 1. Seleção do tipo celular:** A primeira etapa envolve a obtenção de linfócitos T do doador ou paciente a partir de células mononucleares do sangue periférico ou um produto de leucaferese.
- 2. Entrega viral do CAR:** Alguns produtos CAR-T usam vetores retrovirais, como o gamma-retrovírus, que se mostraram eficazes em tratamentos, mas também apresentaram riscos de mutações e alto custo. Outros produtos utilizam vetores lentivirais, que são mais seguros e eficientes.



3. **Entrega não viral do CAR:** Uma alternativa aos vetores virais é o uso de sistemas de transposição, que oferecem benefícios como menor risco de mutações. A cultura das células T pode ser otimizada com o uso de citocinas e protocolos de expansão mais curtos.
4. **Entrega ou transferência gênica:** O sucesso da terapia CAR-T depende da escolha de um vetor para transportar o construto CAR para as células T. Atualmente, a maioria dos produtos CAR-T no mercado utilizam vetores virais para introduzir o CAR nas células T.

Após a coleta é realizada a separação das células T das outras células do sangue, por meio de um processo de centrifugação em laboratório. Em seguida, as células CAR-T são alteradas para expressar um receptor que se encaixa no antígeno CD-19, presente nas células cancerígenas. Através do mecanismo de chave-fechadura, a ligação entre elas vai possibilitar o combate a células cancerígenas no organismo. Após o período de edição genética, as novas células são congeladas e vão passar por testes de controle de qualidade para garantir que elas reconheçam o antígeno de maneira específica e eficaz, assim poderá ser evitado as respostas imunológicas excessivas ou os efeitos colaterais prejudiciais. (Shah NN et al, 2020).

Figura 2: Pacientes relatam esperança após remissão de câncer com terapia CAR-T - Folha de São Paulo: <<https://www1.folha.uol.com.br/eqilibrioesaude/2023/08/pacientes-relatam-esperanca-apos-remissao-de-cancer-com-terapia-car-t.shtml>>. Acesso em: 28 out. 2023.



Cada terapia CAR-T é desenvolvida para reconhecer um antígeno específico que é expresso nas células cancerosas do tipo de câncer alvo. Por exemplo, a terapia CAR-T anti-CD19 é usada para tratar certos tipos de leucemia e linfomas, pois o antígeno CD19 é expresso nessas células. Isso cria uma população de células T modificadas que expressam o CAR em suas superfícies (JORGE, J. J. 2019).

E então, essas células são devolvidas ao paciente por meio de uma transfusão intravenosa, onde essas células podem circular pelo corpo e atacar as células cancerígenas que expressam o antígeno-alvo específico. Uma vez que as células T CAR-T se ligam às células

cancerígenas, elas ativam uma resposta imunológica direcionada, resultando na destruição das células cancerígenas. (Ramos et al, 2021)

Ramos et al, (2021) também acreditam que as células T CAR-T liberam citocinas e toxinas que destroem as células cancerígenas. Esse processo é altamente específico para as células que expressam o antígeno-alvo, minimizando o dano às células saudáveis. Elas também podem desenvolver uma "memória imunológica" e mesmo após o tratamento, algumas células T CAR-T podem permanecer no corpo por um período prolongado, capazes de reconhecer e atacar as células cancerígenas se elas aparecerem.

A bioengenharia por outro lado, tem auxiliado nessa busca pela produção de células CAR mais especializadas, com poder de facilitar a infiltração tumoral, evitar exaustão das células T CAR, podendo construir células T CAR em duplas para atingir dois antígenos ao mesmo tempo e buscando diminuir a toxicidade podendo utilizar genes inibitórios, buscando melhorar os efeitos fora do alvo e diminuir a síndrome de liberação de citocinas (Pan e et al 2022).

Como toda terapia ela também tem seus desafios, começando pela manipulação gênica, ao mesmo tempo que essa manipulação salva vidas ela pode destruir, ou seja, ainda não se tem um método seguro para fazer a seleção e manipulação dos genes, além de deixar o organismo fragilizado e o expondo a risco de infecções oportunistas. (Lin et al, 2021)

Lin H e et al, também levavam em conta outro ponto, que requer muito cuidado com a capacidade dessas células de criarem memória, ou seja, em alguns casos essas células não conseguem expandir e manter suas concentrações adequadas, causando a reincidência do câncer em alguns pacientes. Além disso, ainda temos estudos que procuram reduzir a atividade de MHC-I, assim evitando a rejeição e ataque às células T modificadas a fim de aumentar a atividade dessas células levando ao êxito da terapia.

A terapia CAR-T é comumente aplicada em cânceres hematológicos, isto é, que afetam as células do sangue, ou tecidos relacionados. As indicações para a realização da terapia que foram amplamente estudadas e aprovadas, refere-se a: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) células B, Linfoma Difuso de Grandes células B (DLBCL), Linfoma de células do Manto (MCL) e Leucemia Mieloide Aguda (LMA). (Stener Roberto e Stener Rosaline, 2021).

Mohanty et al., (2019) alegam que essa terapia é uma alternativa muito buscada quando os outros tratamentos não atuam de forma eficaz ou quando os pacientes não respondem bem à quimioterapia ou ao transplante de células-tronco hematopoéticas, ela representa um sinal de esperança, já que tem se mostrado eficaz em alguns casos, proporcionando respostas duradouras em alguns pacientes.

Pan e et al (2022), também alegam que a imunoterapia CAR está relativamente atrasada em relação aos tumores sólidos. Os principais obstáculos incluem a fabricação de



células T, falta de antígenos específicos para o tumor, eficiência na migração e infiltração das células CAR-T nos locais tumorais, ambiente tumoral imunossupressor (TME), toxicidade associada à terapia e escape de antígenos.

Sermer D. et al, por outro lado acreditam que a nova Terapia CAR T revolucionou o tratamento contra o câncer, tendo avanços significativos nos pacientes e trazendo a remissão para cerca de 40 a 60% dos casos.

Atualmente há um empenho em estudos e pesquisas para aumentar a eficiência da terapia, baixar seu nível de toxicidade e tornar a mesma eficiente e acessível para todos os tipos de câncer e todos os pacientes. Além da criação de novos CAR's para evitar exaustão das células, diminuir escape do antígeno tumoral, aumentar sua atividade de ativação e citotoxicidade das células T modificadas, essa criação ficou conhecida como CAR de terceira geração, ele foi apresentado e aprovado em 2018 pela Sociedade Americana de Hematologia (ASH) com uma taxa de remissão de 57%. Por fim, houve a criação de CAR's blindados que apresentam atividade antitumoral superior, são três modelos, sendo eles: IL-18, CD40L (ligante CD40) e PD-1 (Sermer et al 2019).

Essa terapia revolucionou completamente o cenário da medicina, trazendo um novo tratamento para os cânceres hematológicos e uma nova opção de tratamento para tumores sólidos, trazendo excelentes resultados para os cânceres hematológicos e uma promissora chance de remissão, por outro lado, os pacientes sofrem com a toxicidade grave, apresentando neurotoxicidade e síndrome de liberação de citocinas. Essa terapia também foi responsável por uma significativa mudança na manipulação dos genes e genética, buscando uma manipulação com excelência, buscando alcançar maior qualidade de vida e segurança dos pacientes. Entretanto, ainda há a necessidade de investigações, investimentos, novos estudos e novos testes para alcançar a excelência em seu nível máximo dessa terapia, baixando os efeitos colaterais, buscando um maior conforto para os pacientes que necessitam dessa terapia (Sermer D & Brentjens, 2019).

Atualmente existe apenas cinco terapias CAR T aprovadas pelo Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, sendo quatro direcionadas ao CD19 e apenas uma direcionada ao antígeno de maturação das células B, porém, registrados já existem mais de setecentos ensaios clínicos com o foco nos tumores sólidos e buscando expandir para doenças autoimunes e infecções virais, entretanto, ainda não se tem registro de nenhuma terapia CAR T aprovada para os tumores sólidos, isso se dá por ela não ter o grau de excelência que a mesma tem para os cânceres hematológicos (Pan e et al 2022).

Pan e et al (2022) define as cinco terapias aprovadas:

1. **Tisagenlecleucel:** foi baseada em um estudo com 75 pacientes pediátricos e adultos jovens, com leucemia linfoblástica aguda (LLA), durante três meses obteve uma taxa de sucesso de 81% e uma taxa de remissão completa de 60% e 21% de recuperação hematológica. A técnica foi aprovada em 2017 para pacientes com idade menor ou igual a vinte e cinco anos;



2. **Axicabtagene ciloleucel:** aprovada também em 2017, porém para linfoma de grandes células B, linfoma mediastinal e linfoma de células B de alto grau, contando com 101 pacientes, obteve uma taxa de sucesso de 82% durando cerca de dezoito meses e em 2021 ela foi aprovada também para linfoma folicular obtendo resposta satisfatória de 91% durando cerca de quatorze meses e meio;
3. **Brexucabtagene autoleucel:** foi aprovada em 2020, ela foi aprovada para linfomas onde os primeiros tratamentos não foram eficazes, durante doze meses apresentou uma taxa de sucesso de 93% com uma taxa de remissão completa de 67%;
4. **Lisocabtagene maraleucel:** é a terapia aprovada mais recente para linfomas de células B que também já passaram por tratamentos anteriores e não foram eficazes, utilizando 192 pacientes apresentou taxa de sucesso de 73% e taxa de remissão completa de 53%;
5. **Idecabtagene vicleucel:** é a única que está voltada para o BCMA, ou seja, células de mieloma múltiplo, foi aprovada em 2021 para pacientes que já passaram por pelo menos quatro linhas de tratamento e não foi eficaz. Utilizando 128 pacientes a taxa de sucesso alcançada foi de 73% com uma taxa de remissão completa de 33%.

Existe também cerca de 24 estudos utilizando células NK (natural killer) nessa terapia, nesse caso, utilizando ativadores específicos para as células NK, porém, a utilização dessas células trás muitas dificuldades, como, por exemplo, a fabricação, o armazenamento, a infiltração e a migração dessas células. Há estudos que buscam melhorar essa nova técnica, buscando também aumentar o tempo de meia vida das mesmas (Pan e et al 2022).

Para buscar a excelência em tumores sólidos, houve a utilização de macrófagos CAR, ou seja, ele necessita do mesmo preparo das células T com antígenos específicos e com os mesmos quatro componentes utilizados para a sua criação, porém apresenta vantagens no caso dos tumores sólidos, pois ele tem uma infiltração melhor do que as células T e NK e eles possuem uma capacidade maior para responder a estímulos ambientais. Entretanto, atualmente, existe apenas um estudo em estágio inicial utilizando um macrófago com um vetor adenoviral que auxilia na diferenciação em um processo inflamatório. Esse estudo foi iniciado em 2021, porém, até o presente momento não há relato de resultados. (Pan e et al 2022).

CONCLUSÃO

A terapia CAR-T representa um avanço significativo no tratamento dos cânceres hematológicos, incluindo as Leucemias e os Linfomas (LLA, DLBCL, MCL e LMA). Desde os primeiros experimentos com receptores quiméricos de células T até a criação de CARs de segunda e terceira geração, bem como CARs blindados. Esses avanços têm aumentado a eficácia e a segurança da terapia CAR-T, proporcionando respostas duradouras em muitos pacientes.



No entanto, é mais indicado realizar a terapia quando outros tratamentos não são eficazes ou quando o paciente não responder bem à quimioterapia ou ao transplante de células troncos hematopoéticas, pois apesar de ter evoluído muito nas últimas décadas a terapia CAR-T não está isenta de desafios e efeitos colaterais, como a síndrome de liberação de citocinas (SLC) e a exaustão das células T modificadas.

Ainda sim, não há como negar que a terapia CAR-T revolucionou o tratamento do câncer e expandir os horizontes para a manipulação genética e a engenharia das células. Ela ofereceu esperança aos pacientes e uma chance promissora de enfrentarem seus cânceres hematológicos mais graves, representando um marco importante na história da medicina e buscando cada vez mais se desenvolver e aprimorar sua eficácia, com foco na segurança e na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

Ahmad A. CAR-T Cell Therapy. **Int J Mol Sci.** 2020 Jun 17;21(12):4303. doi: 10.3390/ijms21124303. PMID: 32560285; PMCID: PMC7352955.

CAR-T Characterization. Disponível em:

<<https://nanosting.com/products/ncounter-assays-panels/oncology/car-t-characterization-panel/>>. Acesso em: 29 out. 2023.

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. DE M. A. **Gene therapy: advances, challenges and perspectives. Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 3, p. 369–375, set. 2017.

JORGE, J. J. Imunoterapia no tratamento do câncer. **Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia**, v. 3, n. 2, 2019.

JUNIOR LANGHI M D, MAIOLINO A, CHIATTONE S CARLOS, SOUZA A C, COVAS T D, COSTA F F, GUERINO-CUNHA L R, PASQUINI R. **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.

Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. **Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. Mol Ther Methods Clin Dev.** 2016 Dec 31;4:92-101. doi: 10.1016/j.omtm.2016.12.006. PMID: 28344995; PMCID: PMC5363291.

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.

Ma S, Li X, Wang X, Cheng L, Li Z, Zhang C, Ye Z, Qian Q. **Current Progress in CAR-T Cell Therapy for Solid Tumors. Int J Biol Sci.** 2019 Sep 7;15(12):2548-2560. doi: 10.7150/ijbs.34213. PMID: 31754328; PMCID: PMC6854376



Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. **From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy.** *Front Immunol.* 2023 May 15;14:1188049. doi: 10.3389/fimmu.2023.1188049. PMID: 37256141; PMCID: PMC10225594.

MOHANTY R, CHOWDHURY CR, AREGA S, SEN P, GANGULY P, GANGULY N. **CAR T cell therapy: A new era for cancer treatment** (Review). *Oncology Reports*, v. 42, n. 6, 24 set. 2019.

NASCIMENTO, MICHEL & SILVA, ISABEL. (2023). **IMUNOTERAPIA BASEADA EM CÉLULAS CAR-T. RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar** - ISSN 2675-6218. 4. e453257. 10.47820/recima21.v4i1.3257.

Pan K, Farrukh H, Chittepu VCSR, Xu H, Pan CX, Zhu Z. **CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy.** *J Exp Clin Cancer Res.* 2022 Mar 31;41(1):119. doi: 10.1186/s13046-022-02327-z. PMID: 35361234; PMCID: PMC8969382.

RAMOS, R. N. et al. **CONSENSO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR SOBRE CÉLULAS GENETICAMENTE MODIFICADAS.** Disponível em: <<https://abhh.org.br/wp-content/uploads/2021/08/VII.-Presente-e-futuro-das-tecnologias-para-producao-de-terapias-celulares-CAR.pdf>>. Acesso em: 29 out. 2023.

Sermer D, Brentjens R. **CAR T-cell therapy: Full speed ahead.** *Hematol Oncol.* 2019 Jun;37 Suppl 1:95-100. doi: 10.1002/hon.2591. PMID: 31187533.

Shah NN, Johnson BD, Schneider D, Zhu F, Szabo A, Keever-Taylor CA, Krueger W, Worden AA, Kadan MJ, Yim S, Cunningham A, Hamadani M, Fenske TS, Dropulić B, Orentas R, Hari P. **Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial.** *Nat Med.* 2020 Oct;26(10):1569-1575. doi: 10.1038/s41591-020-1081-3. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33020647.

SINARA, M. et al. **XIX JORNADA INTERIORANA DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA V Encontro Interiorano de Enfermagem em Hemoterapia e Hemovigilância Hemocentro Regional de Sobral -23 a 25 de setembro de 2015 PRINCIPAIS INDICAÇÕES DE AFÉRESES TERAPÊUTICAS RELATADAS NA LITERATURA CIENTÍFICA** Bruna da Conceição Lima¹ Layanny Teles Linhares Bezerra². [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.hemoce.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/105/2021/04/PRINCIPAIS-INDICA-COES-DE-AFERESSES-TERAPEUTICAS-RELATADAS-NA-LITERATURA-CIENTIFICA.pdf>>.

Sterner RC, Sterner RM. **CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies.** *Blood Cancer J.* 2021 Apr 6;11(4):69. doi: 10.1038/s41408-021-00459-7. PMID: 33824268; PMCID: PMC8024391.

