

Terapia genética com células CAR-T para leucemia linfocítica aguda**CAR-T cell gene therapy for acute lymphocytic leukemia**

DOI:10.34119/bjhrv3n3-156

Recebimento dos originais: 20/04/2020

Aceitação para publicação: 07/06/2020

Vinicius Gonçalves de Souza

Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Jataí

Instituição: Universidade Federal de Jataí, Campus Jatobá, Cidade Universitária, Rod. BR 364 km, 195, Setor Parque Industrial, Nº 3800, Jataí/Goiás, Brasil, 75801-615

E-mail: vinicius.gon.souza2110@gmail.com**Bianca Dantas Vieira**

Discente do curso de Medicina da Universidade Federal de Jataí

Instituição: Universidade Federal de Jataí, Campus Jatobá, Cidade Universitária, Rod. BR 364 km, 195, Setor Parque Industrial, Nº 3800, Jataí/Goiás, Brasil, 75801-615

E-mail: biancadantas_@hotmail.com**Lucas Ribeiro Tavares**

Discente do curso de Medicina, da Universidade Federal de Jataí

Instituição: Universidade Federal de Jataí, Campus Jatobá, Cidade Universitária, Rod. BR 364 km, 195, Setor Parque Industrial, Nº 3800, Jataí/Goiás, Brasil, 75801-615

E-mail: lucasribeirotavares98@gmail.com**Mariana Severo Takatsu**

Discente do curso de Medicina, da Universidade Federal de Jataí

Instituição: Universidade Federal de Jataí, Campus Jatobá, Cidade Universitária, Rod. BR 364 km, 195, Setor Parque Industrial, Nº 3800, Jataí/Goiás, Brasil, 75801-615

E-mail: mariana.takatsu@gmail.com**Nátaly Caroline Silva e Souza**

Discente do curso de Medicina, da Universidade Federal de Jataí

Instituição: Universidade Federal de Jataí, Campus Jatobá, Cidade Universitária, Rod. BR 364 km, 195, Setor Parque Industrial, Nº 3800, Jataí/Goiás, Brasil, 75801-615

E-mail: natalysouza21@gmail.com**Paula Fernanda Freitas Lima**

Discente do curso de Medicina, da Universidade Federal de Jataí

Instituição: Universidade Federal de Jataí, Campus Jatobá, Cidade Universitária, Rod. BR 364 km, 195, Setor Parque Industrial, Nº 3800, Jataí/Goiás, Brasil, 75801-615

E-mail: paula_fernandafl@hotmail.com**Taís Coelho de Moraes Ponte**

Discente do curso de Medicina, da Universidade Federal de Jataí

Instituição: Universidade Federal de Jataí, Campus Jatobá, Cidade Universitária, Rod. BR 364 km, 195, Setor Parque Industrial, Nº 3800, Jataí/Goiás, Brasil, 75801-615

E-mail: taisdemoraes@gmail.com

Ludimila Paula Vaz Cardoso

Doutora em Medicina Tropical na área de Imunologia pela Universidade Federal de Goiás
Instituição: Universidade Federal de Jataí, Campus Jatobá, Cidade Universitária, Rod. BR 364 km,
195, Setor Parque Industrial, Nº 3800, Jataí/Goiás, Brasil, 75801-615
E-mail: ludimilacardoso@ufg.br; ludimilacardoso@gmail.com

RESUMO

A leucemia linfocítica aguda (LLA) é uma neoplasia maligna que resulta na proliferação e acúmulo de células imaturas da linhagem linfoide (HUNGER & MULLIGHAN 2015). No Brasil, a LLA é o câncer mais comum na infância e os tratamentos convencionais são ainda inespecíficos, pouco eficazes e induzem efeitos colaterais importantes (CAVALCANTE et al, 2017). Nesse sentido, tratamentos específicos baseados em imunoterapia com células do próprio paciente geneticamente modificadas vem sendo desenvolvidos. Dentre os novos tratamentos destaca-se a terapia com linfócitos T modificados do paciente expressando receptores antigênicos quiméricos (*CAR-T*) específicos para o reconhecimento de marcadores de células tumorais (ANNESLEY et al, 2018; BROWN & SHAH 2018). Nesse sentido, a presente revisão objetiva evidenciar as aplicações e avanço do uso das *CAR-T* no tratamento de pacientes com LLA. Esta é uma revisão bibliográfica narrativa, de caráter descritivo, tendo como base de dados a biblioteca virtual “PubMed”, mediante a seleção dos descritores “*CAR-T-cells*” e “*Acute lymphoid leucemia*”. A revisão bibliográfica foi realizada em 19 periódicos especializados recentes da área. A produção das células *CAR-T* baseou-se essencialmente na modificação genética de receptores de linfócitos T para o reconhecimento específico dos marcadores CD5 e CD19 da linhagem tumoral de linfócitos (CRUZ et al, 2013; DAVILA et al, 2014; DOLNIKOV et al, 2015; MAMONKIN et al, 2015; QASIM et al, 2017). O tratamento consiste na depleção específica de linfócitos totais na medula óssea do paciente, por quimioterapia, seguida de sua substituição por infusão das células *CAR-T* específicas (LIU et al, 2017; QIN et al, 2018). As *CAR-T* são capazes de montar respostas citotóxicas específicas contra as células tumorais e induzir a produção de anticorpos específicos (LORENTZEN & STRATEN 2015; HAY & TURTLE 2017). Na maioria dos estudos clínicos revisados, cerca de 90% dos pacientes apresentou remissão completa ou parcial da neoplasia e considerável aumento na taxa de sobrevida (BIONDI et al, 2017; ZHU et al, 2016; LI et al, 2018; MAUDE et al, 2018; PARK et al, 2018; WEI et al, 2018). As principais complicações pelo uso desta nova terapia incluíram a elevada taxa de recidiva de LLA e sintomatologia característica da “Síndrome de liberação de citocinas”, incluindo hipotensão, febre, alterações neurológicas e hipóxia (TANG et al, 2016; TURTLE et al, 2016; VALECHA et al, 2017). Assim, a intervenção terapêutica em pacientes com LLA mediante uso de células *CAR-T* dos estudos clínicos analisados mostrou-se promissora, melhorando o prognóstico dos pacientes. A ocorrência de efeitos adversos mostra a necessidade de mais estudos clínicos e laboratoriais na tentativa de reduzir a toxicidade deste tipo de imunoterapia.

Palavras-chave: Leucemia linfoide, imunoterapia, câncer.

REFERÊNCIAS

- Annesley CE, Summers C, Ceppi F, Gardner RA. The Evolution and Future of CAR T Cells for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):591-598.
- Biondi A, Magnani CF, Tettamanti S, Gaipa G, Biagi E. Redirecting T cells with Chimeric Antigen Receptor (CAR) for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Autoimmun.* 2017;85:141-152.
- Brown PA, Shah B. Emerging Treatment Options for Acute Lymphoblastic Leukemia: Focus on CAR T-Cell Therapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(5S):651-655.
- Cavalcante MS, Santana Rosa IS, Torres F. Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. *Rev Cient Fac Educ e Meio Ambiente.* 2017;8(2):151-164
- Cruz CR, Micklethwaite KP, Savoldo B, et al. Infusion of donor-derived CD19-redirected virus-specific T cells for B-cell malignancies relapsed after allogeneic stem cell transplant: a phase 1 study. *Blood.* 2013;122(17):2965-2973.
- Davila ML, Bouhassira DC, Park JH, et al. Chimeric antigen receptors for the adoptive T cell therapy of hematologic malignancies. *Int J Hematol.* 2014;99(4):361-371.
- Dolnikov A, Shen S, Klamer G, et al. Antileukemic potency of CD19-specific T cells against chemoresistant pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol.* 2015;43(12):1001-1014.e5.
- Hay KA, Turtle CJ. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells: Lessons Learned from Targeting of CD19 in B-Cell Malignancies. *Drugs.* 2017;77(3):237-245.
- Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541-1552.
- Li S, Zhang J, Wang M, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia with the second generation of CD19 CAR-T containing either CD28 or 4-1BB. *Br J Haematol.* 2018;181(3):360-371.
- Liu J, Zhang X, Zhong JF, Zhang C. CAR-T cells and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Immunotherapy.* 2017;9(13):1115-1125.
- Lorentzen CL, Straten PT. CD19-Chimeric Antigen Receptor T Cells for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia and Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Scand J Immunol.* 2015;82(4):307-319.

Mamonkin M, Rouce RH, Tashiro H, Brenner MK. A T-cell-directed chimeric antigen receptor for the selective treatment of T-cell malignancies. *Blood*. 2015;126(8):983-992.

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-448.

Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):449-459.

Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S, et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells [published correction appears in *Sci Transl Med*. 2017 Feb 15;9(377):null]. *Sci Transl Med*. 2017;9(374):eaaj2013.

Qin H, Cho M, Haso W, et al. Eradication of B-ALL using chimeric antigen receptor-expressing T cells targeting the TSLPR oncoprotein. *Blood*. 2015;126(5):629-639.

Tang XY, Sun Y, Zhang A, et al. Third-generation CD28/4-1BB chimeric antigen receptor T cells for chemotherapy relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: a non-randomised, open-label phase I trial protocol. *BMJ Open*. 2016;6(12):e013904.

Turtle CJ, Riddell SR, Maloney DG. CD19-Targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy for B-cell malignancies. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(3):252-258.

Valecha GK, Ibrahim U, Ghanem S, Asti D, Atallah JP, Terjanian T. Emerging role of immunotherapy in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(9):783-799.

Wei G, Hu Y, Pu C, et al. CD19 targeted CAR-T therapy versus chemotherapy in re-induction treatment of refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia: results of a case-controlled study. *Ann Hematol*. 2018;97(5):781-789.

Zhu YM, Wu Z, Tan YP, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Two case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(51):e5676.