



Células CAR-T vs CAR-NK: uma revisão integrativa sobre abordagens terapêuticas na imunoterapia

CAR-T vs CAR-NK cells: an integrative review of therapeutic approaches in immunotherapy

DOI: 10.56238/isevjhv3n3-004

Recebimento dos originais: 25/04/2024

Aceitação para publicação: 15/05/2024

Alana da Rocha Nizolli

E-mail: alana.nizolli@hotmail.com

Catia Terezinha Heimbecher

E-mail: catia.heimbecher@unisantacruz.edu.br

RESUMO

As células CAR-T e CAR-NK são células do sistema imunológico modificadas em laboratório para expressar um receptor de antígeno quimérico, que lhes permite reconhecer e atacar especificamente as células cancerígenas, obtendo eficácia no tratamento de certos tipos de câncer, especialmente os hematológicos. O objetivo desta revisão sistemática é relatar a utilização de tratamento através das células CAR-T e CAR-NK, seus prós e contras, descrever seu processo de manipulação e sua aplicação nos pacientes. A metodologia deste estudo trata-se de uma revisão sistemática utilizando as bases MEDLINE, PubMed e CAPES para buscas de artigos que abordaram sobre as células CAR-T e CAR-NK, publicados entre 2020 e 2022, utilizando as palavras-chave células car-t and imunoterapia and neoplasia and receptores de antígenos quiméricos and células matadoras naturais ou car-t cell and immunotherapy and neoplasm and chimeric antigen receptors and natural killer cell. Os principais resultados foram 463 relatos. Destes, 12 preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo. Abordando sobre as diferenças entre as CAR-T e CAR-NK, suas vantagens e desvantagens, o processo de fabricação do CAR, limitações das duas terapias, sua fabricação e aplicação no paciente. Conclui-se que a terapia com as células CAR-NK demonstrou que possuem menos efeitos adversos, possuem uma opção ampla para serem coletadas e são manipuladas mais facilmente em comparação com as células CAR-T.

Palavras-chave: Células CAR-T, Imunoterapia, Neoplasia, Receptores de antígenos quiméricos, Células matadoras naturais.

1 INTRODUÇÃO

A imunologia é a ciência que estuda a defesa do organismo. Essa defesa é chamada de imunidade, que é um conjunto de processos específicos e inespecíficos que ocorre no nosso organismo (AYRES, 2017). Dessa forma, evita a entrada de agentes patogênicos através do reconhecimento do processo infeccioso, atuando na eliminação, regulação e na memória imune. As respostas imunes são mediadas por uma variedade de células e por moléculas que essas células



expressam. Dentre elas, duas são utilizadas na imunoterapia para o tratamento contra o câncer, sendo os linfócitos T e as células Natural Killer (NK) (RODRIGUES, 2022).

Os linfócitos T atuam na resposta imune específica, que segundo Cruvinel *et al* (2010) é ativada através dos antígenos e que produz células de defesa, sendo responsáveis pela imunidade celular devido às diferentes subpopulações de linfócitos T. Eles são chamados dessa forma por passarem por um processo de maturação e mutação no Timo. Dentre os linfócitos mais estudados na área de imunoterapia destaca-se os TCD8+ citotóxicos, que são capazes de causar a morte de células defeituosas, como células infectadas por vírus ou células tumorais. Já as células Natural Killer (NK), tem origem na medula óssea e são responsáveis pela citotoxicidade contra algumas células-alvo atuando principalmente contra células infectadas por vírus, células recobertas por imunoglobulina G (IgG) e células tumorais (RODRIGUES, 2022; BARARDI *et al* 2010; GOUDOURIS *et al* 2017).

A imunoterapia é principalmente utilizada no tratamento contra diversas neoplasias malignas, onde se utiliza o efeito antitumoral do sistema imune, permitindo que as células do corpo reconheçam o tumor e o ataquem, fazendo com que o mesmo regrida, podendo até mesmo ser eliminado. Esta terapia é um tratamento personalizado, focando somente nas células cancerígenas, diferentemente das terapias amplas que não atingem apenas o tumor, mas também células saudáveis. No entanto, a imunoterapia não está isenta de efeitos adversos (BANDARA *et al*, 2023; FREIRE, 2019; BRITO, 2022).

Com o avanço da imunoterapia foram surgindo também novas formas de tratamento, como as células CAR-T, onde sua premissa consiste em reforçar a resposta imune e atacar o câncer através das células T, e mais recentemente as células CAR-NK. (SOUSA *et al*, 2019; GONÇALVES *et al*, 2022).

O objetivo desta revisão sistemática é relatar a utilização de tratamento através das células CAR-T e CAR-NK, seus prós e contras, descrever seu processo de manipulação e sua aplicação nos pacientes.

2 METODOLOGIA

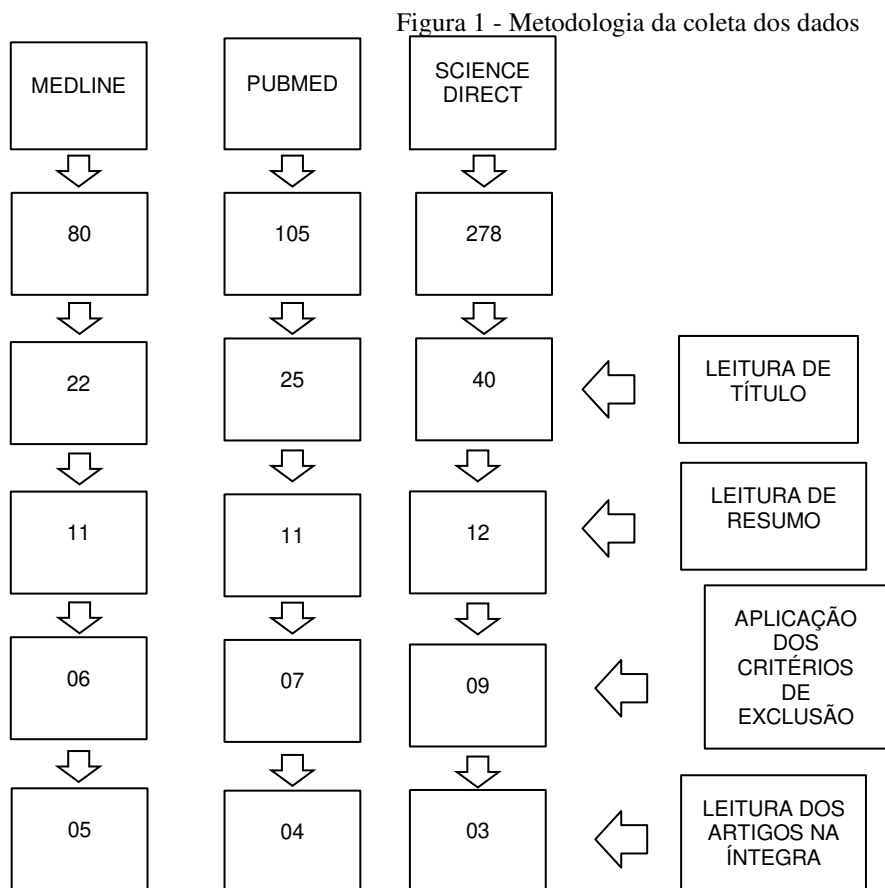
Trata-se de uma revisão sistemática, onde os dados foram obtidos através das bases acadêmicas Medline, Pubmed e ScienceDirect, sendo definida uma janela de tempo de 3 anos (2020 a 2022).

Para as buscas foi utilizado o operador booleando “and” com as palavras-chave car-t cell and immunotherapy and neoplasm and chimeric antigen receptors and natural killer cell para

buscas em inglês; e células car-t and imunoterapia and neoplasia and receptores de antígenos quiméricos and células matadoras naturais para buscas em português.

Foi construída uma metodologia de coleta de dados com o resultado mostrando o processo da seleção dos artigos, contido na imagem abaixo (Figura 1). Sendo realizado a seleção em 3 etapas, onde na primeira foi com a busca das palavras chaves, colocando os filtros “ano de publicação”, “idioma” e a plataforma desejada, depois separando os artigos através dos temas e leitura dos resumos. A segunda etapa foi a leitura na íntegra dos artigos, selecionando somente os que tinham relação com o tema e que faziam sentido com a proposta do artigo. E a terceira etapa foi a eliminação dos artigos que se repetirão e que não aderiram ao tema.

Ao final ficaram 12 artigos no portfólio, sendo todos em Inglês. A apresentação dos resultados se fez utilizando planilhas do Microsoft Excel Office 2019, com dados descritivos, gráficos e tabelas.



Fonte: As autoras, 2024.

3 RESULTADOS

AUTOR/ ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO DO ARTIGO	RESUMO DO ARTIGO
1 - Hongwen Li, Wenting Song, Zhaoming Li e Mingzhi Zhang - Ano 2022	*Estudos pré-clínicos e clínicos de terapias com células CAR-NK para doenças malignas *Preclinical and clinical studies of CAR-NK-cell therapies for malignancies.	As principais diferenças entre as células CAR-T e CAR-NK: CAR-T tem um ótimo progresso com malignidades hematológicas, possuem uma toxicidade neurológica muito alta, além do tempo e fabricação ser demorado prejudicando doenças com avanços rápidos. CAR-NK possuem uma grande vantagem em tumores sólidos, tendo uma menor toxicidade neurológica e mostrando resistência contra infecção viral.
2 - Tamara J. Laskowski, Alexander Biederstädt e Katayoun Rezvani - Ano 2022	*Células natural killer em imunoterapia com células adotivas antitumorais *Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy.	A terapia celular utilizando as células CAR-T é uma abordagem promissora para o tratamento de malignidades hematológicas e sólidas, mas alguns desafios vêm sendo enfrentados. Já as células natural killer não apresentam os mesmos riscos que até o momento demonstram um perfil de segurança favorável.
3 - Junfeng Chu, Fengcai Gao, Meimei Yan, Shuang Zhao, Zheng Yan, Bian Shi e Yanyan Liu - Ano 2022	*Células natural killer: uma imunoterapia promissora para o câncer. *Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer.	Na pesquisa de tumores sólidos as mais direcionadas são as células CAR-NK que expressam antígenos associados a tumores, além de não apresentar associação com a síndrome de liberação de citocinas, neurotoxicidade e DECH. As CAR-NK podem ser adquiridas do cordão umbilical, medula óssea, células tronco embrionárias ou pluripotentes. Alguns estudos estão sendo feitos para utilizar células NK alogênicas ou autólogas.
4 - Ewa Wrona, Maciej Borowiec e Piotr Potemski - Ano 2021	*Células CAR-NK no tratamento de tumores sólidos *CAR-NK Cells in the Treatment of Solid Tumors.	Para a construção das células CAR-NK é necessário a incorporação da fita de DNA com um modelo preparado para a construção do CAR. Para a produção, as CAR-NK podem ser adquiridas de diversas fontes, e dependendo a origem ela pode interferir na eficácia antitumoral, mas conforme se vai modificando e maximizando sua capacidade citotóxica aumenta a persistência no sangue. Além disso, foi mostrado que células CAR-NK de doadores permaneceram no sangue por mais tempo, deixando um incentivo para mais ensaios clínicos.
5 - Michael A. Morgan, Hildegard Büning, Martin Sauer e Axel Schambach - Ano 2020	*Uso de tecnologias de modificação de células e genoma para gerar células CAR T e CAR NK “prontas para uso” melhoradas. *Use of Cell and Genome Modification Technologies to Generate Improved “Off-the-Shelf” CAR T and CAR NK Cells.	A ativação das células T é realizada após o reconhecimento e ligação a peptídeos estranhos, já as células NK são ativadas dependendo do equilíbrio dos sinais de ativação e inibição. Estratégias como superar mecanismos de escape imunológico tumoral e engenharia genômica pode ser aplicadas para gerar terapias celulares CAR pronto para uso. Alguns produtos estão sendo estudados como potenciais produtos celulares prontos para uso.

<p>6 - Mireia Bachiller, Lorena Perez-Amill, Anthony Matthew Battram, Sebastian Ciro Carné, Amer Najjar, Els Verhoeven, Manel Juan, Alvaro Urbano-Ispizua e Beatriz Martin Antônio - Ano 2021</p>	<p>*As células NK aumentam a eficácia antitumoral das células CAR-T, melhorando a formação de aglomerados de células imunes/tumorais e melhorando a aptidão das células CAR-T. *NK cells enhance CAR-T cell antitumor efficacy by enhancing immune/tumor cells cluster formation and improving CAR-T cell fitness.</p>	<p>O estudo em questão demonstra a eficácia na utilização de células CAR-NK e CB-NK com as células CAR-T para alguns tumores em específico, aumentando a sua eficácia sem aumentar a neurotoxicidade e a SRC.</p>
<p>7 - Ying Gong , Roel GJ Klein Wolterink , Jianxiang Wang , Gerard MJ Bo e Wilfred TV Germeraad - Ano 2021</p>	<p>*Projeto e engenharia de células natural killer de receptor de antígeno quimérico (CAR-NK) para terapia de câncer. *Chimeric antigen receptor natural killer (CAR-NK) cell design and engineering for cancer therapy.</p>	<p>Foram descritas recomendações para uso de elementos genéticos para um melhor aperfeiçoamento das CAR-NK, com efeitos adversos menores e o aperfeiçoamento cada vez maior e com uma resposta antitumoral mais forte.</p>
<p>8 - Agisilaos Balatsoukas, Filippo Rossignoli e Khalid Shah - 2022</p>	<p>*Células NK no cérebro: implicações para o desenvolvimento e terapia de tumores cerebrais. *NK Cells in the Brain: Implications for Brain Tumor Development and Therapy.</p>	<p>As células NK utilizadas para tumores cerebrais são mediadas pela quimiocina que agem no receptor das células NK tendo um efeito melhor sobre o tumor. As células CAR-NK oferecem algumas vantagens como a independência da apresentação do antígeno pelas moléculas do MHC, segurança para uso alogênico sendo adequados para uso imediato, além da redução de risco de DECH, síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade.</p>
<p>9 - Guozhu Xie , Han Dong , Yong Liang , James Dongjoo Ham , Romee Rizwan e Jianzhu Chen - Ano 2020</p>	<p>*Células CAR-NK: uma imunoterapia celular promissora para o câncer. *CAR-NK cells: A promising cellular immunotherapy for cancer.</p>	<p>A imunoterapia celular é um novo tratamento que visa se aproveitar do sistema imunológico para eliminar o câncer, como a utilização das células CAR-NK. Primeiramente a segurança na utilização das células CAR-NK são melhores que as células CAR-T. Em segundo lugar, as células CAR-NK podem eliminar tumores independente da CAR. E em terceiro lugar as células CAR-NK podem ser produzidas e retiradas de diversas fontes. Recentemente estão construindo CAR específicas para as células NK, onde estão exibindo efeitos variados relacionados à citotoxicidade e na produção de citocinas.</p>
<p>10 - Ahmet Yilmaz, Hanwei Cui, Michael A. Caligiuri e Jianhua Yu - Ano 2020</p>	<p>* Células natural killer projetadas por receptor de antígeno quimérico para imunoterapia contra o câncer. *Chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for cancer immunotherapy.</p>	<p>O estudo de células CAR-T para outros tipos de tumores tem aumentado, mas após relatos de efeitos colaterais graves com essa terapia os estudos foram parados. Já as células NK oferecem algumas vantagens contra o câncer, como não precisar de correspondência completa, causa pouco ou nenhuma doença do enxerto versus hospedeiro, imunológica entre o doador e o paciente e com isso gerando um potencial de produtos pronto para uso.</p>

<p>11 - Urvi A Shah, Sham Mailankody - Ano 2020</p>	<p>*Células CAR T e CAR NK no mieloma múltiplo: expandindo os alvos. *CAR T and CAR NK cells in multiple myeloma: Expanding the targets.</p>	<p>Embora os estudos estejam sendo muito promissores sobre as células CAR-T e CAR-NK deve ter cautela, pois, a maioria teve remissão, mas sem cura e eventualmente recaídas. Muitas pesquisas ainda precisam ser feitas pois existem muitos obstáculos, como o custo, efeitos adversos e competitividade com outros tipos de imunoterapias que podem ter outros benefícios e facilidades.</p>
<p>12 - Anahid Jewett, Janko Kos, Kawaljit Kaur, Tahmineh Safaei, Christine Sutanto, Wuyang Chen, Paul Wong, Artin Keshishian Namagerdi, Changge Fang, Yuman Fong, Meng-Wei Ko - Ano 2020</p>	<p>*Células assassinas naturais: diversas funções na imunidade tumoral e defeitos nos estágios pré-neoplásicos e neoplásicos da tumorigênese. *Natural Killer Cells: Diverse Functions in Tumor Immunity and Defects in Pre-neoplastic and Neoplastic Stages of Tumorigenesis.</p>	<p>A anergia das células NK é definida através da perda seletiva ou diminuição da citotoxicidade quando ocorre o aumento da secreção de citocinas e quimiocinas. Já as anergia das células T suas funções são inibidas. Já está bem estabelecido que em pacientes com câncer ocorre uma supressão da função das células NK, só que não se sabe ao certo se essa supressão ocorre por causa da indução e progressão do câncer ou se a função das células NK aconteceu antes do estabelecimento do câncer. Uma estratégia que está sendo muito estudada é a utilização de tratamentos conjuntos contra o câncer como imunoterapias misturando estratégias quimioterápicas para a erradicação completa do câncer.</p>

Fonte: As autoras, 2023.

4 DISCUSSÃO

A composição dos resultados foi formada por um portfólio com 12 artigos. Eles apresentam as células CAR-T e CAR-NK como técnicas bastante promissoras no tratamento de alguns tipos de câncer. Os artigos de 01 ao 08 coletados nesta revisão, apresentam os aspectos gerais desta tecnologia e apontam as principais diferenças entre as células CAR-T e CAR-NK, além de explorar as principais vantagens, principalmente em se tratando das células CAR-NK. Os efeitos colaterais e reações adversas também encontram destaque nestes artigos.

Nos artigos 09 e 10 são tratados a fabricação do Receptor de Antígeno Quimérico (CAR). Por fim, os estudos 11 e 12 tratam sobre as limitações e os cuidados na utilização dessas terapias.

Diante desse quadro geral, os resultados foram categorizados para melhor apresentação dos mesmos.

4.1 RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR)

As células T e NK que são projetadas para expressar o CAR continuam eliminando as células alvos com o mesmo mecanismo que as células não modificadas, porém sua ação citotóxica é aumentada. Assim como Yilmaz *et al.* (2020) descreve, o receptor de antígeno quimérico é



híbrido, possuindo uma região de anticorpo com uma região de receptor de células T, contendo um sítio extracelular projetado para se ligar ao antígeno, uma região de dobradiça, um domínio transmembranar, que podem possuir um ou mais coestimuladores, e um de sinalização, para a indução de citotoxicidade após se ligar com um antígeno. Um ligante de antígeno tumoral pode ser utilizado em alguns CARs (MORGAN *et al.*, 2020; LU *et al.*, 2022).

Ademais, Xie *et al.* (2020) apontam que os primeiros testes com as células CAR-NK foram realizados utilizando o CAR projetado para as células T. No entanto, nos dias atuais já estão sendo realizados CAR específicos para as células NK, essa modificação faz com que se obtenha resultados mais eficazes, como o aprimoramento da sua potência e sua citotoxicidade (MAROFI *et al.*, 2021).

Silva *et al.* (2021) descrevem que para realizar a modificação da célula são utilizadas técnicas virais como o método retro ou lentivirais. Nos dois casos ocorre uma transferência de genes codificadores do CAR para a célula em questão, onde vai ser realizada a ação de traduzir, transcrever e transferir para a sua membrana citoplasmática. E a técnica não viral, é um método que integra o transposon alvo da mesma forma que ocorre no método viral, porém sendo uma alternativa mais acessível, rápida e eficaz. Assim, após a modificação ser bem-sucedida, as células podem ser expandidas *in vitro* e passar pelo controle de qualidade para serem selecionadas.

Por outro lado, Ramos *et al.* (2021) especificam que existe uma pequena diferença entre os vetores retrovirais e lentivirais, os vetores lentivirais podem inserir o material genético em células que não realizam a divisão, enquanto os vetores retrovirais repassam o material apenas para células em divisão. E em relação ao CAR não viral é utilizada uma sequência de DNA chamada de transposon que possui a capacidade de mudar o DNA de posição dentro de um genoma através da extirpação e introdução do material genético.

4.2 CÉLULAS CAR-T

O tratamento com as células CAR-T está inserido no grupo de terapias contra o câncer que fazem parte da imunoterapia e envolve a manipulação e reprogramação dos linfócitos T antitumoral autólogas, ou seja, do próprio paciente ou alogênicas, sendo está de um doador, onde expressão a superfície de receptores de antígenos quiméricos (CARs), permitindo direcionar a ação antitumoral para o reconhecimento e a eliminação do tumor (ABREU, 2018; GONÇALVES *et al.*, 2017).

As células CAR-T estão trazendo ótimos resultados em relação a tumores hematológicos, assim trazendo outras opções de tratamento, atacando essas células tumorais através da



coestimulação citoplasmática, secreção de citocinas, proliferação de células T e citólise de células tumorais (NARDO *et al*, 2021). A terapia com as CAR-T trouxe resultados empolgantes, mas, as células CAR-T utilizadas em tumores sólidos já não apresentam os mesmos resultados, principalmente por sua alta complexidade molecular, clonal e diferentes localizações anatômicas, sendo suas principais dificuldades a infiltração do tumor sólido e a duração dessas células por tempo suficiente no organismo para gerar uma resposta eficiente (SILVA *et al*, 2005). Suas maiores vantagens incluem baixos índices de recaída justamente por sua eficácia durar por anos, a infusão ser realizada apenas uma vez por conta da intervenção brusca que ocorre no organismo (ZILIG *et al*, 2018).

Ela contém alguns efeitos colaterais graves e desvantagens que ocorrem durante a terapia, incluindo a síndrome de liberação de citocinas (CRS), onde é observado um processo inflamatório por causa de níveis muito elevados de citocinas induzida pelas células CAR-T e o antígeno alvo (CLÉ *et al*, 2021). A síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes (ICANS) onde apresentam alucinações, cefaleias, afasia, ataxia, dimetria, paresia, sonolência, convulsões e em casos mais graves pode ocorrer evolução em encefalopatia. Hipogamaglobulinemia devido ao efeito citotóxico fora do tumor. A síndrome de lise tumoral (SLT) que ocorre após a destruição de células malignas e o seu conteúdo é liberado no espaço extracelular, podendo levar a uma lesão renal aguda. E a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) que se caracteriza pela hepatite, dor abdominal e diarreia (DARMON *et al*, 2008; YILMAZ *et al*, 2020; MORGAN *et al*, 2020; SOARES *et al*, 2022; MARQUES *et al*, 2022).

Para Huang *et al*. (2022), a terapia com as células CAR-T foi revolucionária para a imunoterapia mesmo existindo limitações, vários estudos estão sendo realizados para resolvê-los. No mesmo sentido, Morgan *et al*. (2020) citam que mesmo com essas pesquisas de aprimoramento, as células CAR-T abriram caminho para outras células que podem ser utilizadas com o CAR, como por exemplo as células Natural Killer.

4.3 CÉLULAS CAR-NK

A descoberta de outros tipos de células que também podem atacar células tumorais despertou um grande interesse, principalmente as células NK que já possuem a capacidade de eliminar células tumorais sem a necessidade de modificação. Ao utilizar as células NK expressando o CAR deixou todos muito esperançosos, em virtude da utilização das células NK terem trazido bons resultados (SCHMIDT *et al*, 2021).



Li (2022) comenta que as células NK têm se tornado uma alternativa para as células T justamente por causa das suas vantagens em relação a diminuição da citotoxicidade, da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e de eventos adversos, tornando a terapia com as CAR-NK promissora. Já Laskowski *et al.* (2022) afirmam que as, células NK reconhecem seu alvo independente do antígeno leucocitário humano, pois sua função é controlada por um conjunto de receptores ativadores e inibitórios que ajudam a distinguir entre células saudáveis e estressadas, sendo emitido um sinal de “matar” ou “não matar”, assim reduzindo os danos ao DNA ou mutação maligna.

Segundo Schmidt *et al.* (2021), as células NK podem ser retiradas de diversos lugares do corpo, sendo eles do sangue periférico que são mais fáceis de isolar, porém mais difícil de manipular; Através das células-tronco e por meio do cordão umbilical sendo mais facilmente manipuláveis (CB-NK). Bachiller *et al.* (2021) abordam que as CB-NK estão definidas para se obter células NK “pronta pra uso”, além das CB-NK demonstrarem uma ação antitumoral melhorada, podendo ser utilizada também para melhorar a eficácia das células CAR-T. Corroborando com este entendimento, Balatsoukas *et al.* (2023) afirmam que a placenta também pode ser utilizada como fonte de células NK, sendo possível utilizar a mesma como fonte “pronta para uso”.

No mesmo contexto Teng *et al.* (2023) descrevem que, em comparação com células CAR-T, as CAR-NK, não acarretam toxicidades graves, não causam citotoxicidade, seu tempo de preparo é menor, tem um potencial maior para serem produzidas pronto pra uso, assim reduzindo o tempo de fabricação e custos, além de ser possível congelar, armazenar, descongelar e administrá-las sem prejudicar as células NK (WRONA *et al.*, 2021).

Por outro lado, SCHMIDT *et al.* (2021) também abordam que mesmo que as células CAR-NK sejam fáceis de lidar e possuem menos efeitos adversos, ainda existem dificuldades e características complicadas de se resolver, como a introdução do material genético nas células NK, e após a introdução do material genético é preciso realizar a expansão, mas também ocorre uma dificuldade de conseguir essa expansão.

4.4 PROCESSO DE PRODUÇÃO E INFUSÃO

Antes de realizar a infusão no paciente é necessário realizar cinco etapas para a produção, tanto das células CAR-T como das células CAR-NK. Ramos *et al.* (2024) esclarecem que na primeira etapa, inicialmente, é necessário que seja realizada a coleta de leucócitos não estimulados do paciente, através da leucaférese em grande volume. Na segunda etapa após a coleta, ocorre a



separação das células T, podendo ser através da remoção de glóbulos vermelhos, divisão das células por tamanho e densidade ou a eliminação de monócitos e o isolamento de linfócitos. Então na terceira etapa, são enviadas para um centro de processamento celular onde as células T ou as células NK são isoladas e ativadas com vetores virais que codificam o CAR e introduzem o RNA, que é transcrito em DNA, que se recombina com o genoma da célula T ou NK sendo incorporado permanentemente o gene CAR. Na quarta etapa ocorre a reprogramação para expressar o CAR, onde o vetor, que possui o material genético, vai se ligar à célula e assim introduzir esse material genético.

Após a etapa de modificação gênica, na última etapa as células já contendo o CAR, são expandidas *in vitro*, que a própria célula vai se dividir e a expressão do CAR é mantida. Ao final desse processo elas são congeladas e entregues para serem transfundidas no paciente. Esse processo de produção até a entrega ao paciente demora em torno de 2 meses, o que dificulta o tratamento para pacientes que possuem uma progressão rápida da doença, sendo necessário a utilização de outras terapias até a chegada das células CAR-T (SOARES, 2018; SOARES et al, 2022).

Para a realização da infusão CLÉ et al. (2021) explicam que será necessário a internação do paciente e realizar o monitoramento dos sinais vitais. Possuir materiais de emergência disponíveis caso necessário. Deve ser utilizado equipamentos de transfusão que não possuam filtro de leucócitos, ser administrado ao paciente uma pré-medicação, de paracetamol e anti-histamínico, em até 60 minutos antes da infusão, em momento algum é permitido a infusão de outras medicações em conjunto com as células CAR-T ou CAR-NK, sendo recomendada a infusão rápida, em torno de 30 minutos. Realizar o acompanhamento do paciente dentro do ambiente hospitalar por pelo menos duas semanas e após esse período ele é liberado para partir do hospital contanto que fique até duas horas de distância por no mínimo um mês para monitoramento.

5 CONCLUSÃO

A imunoterapia com células CAR-T E CAR-NK mostram-se promissoras no tratamento do câncer, destacando-se pela eficácia na eliminação de células tumorais e suas vantagens sobre as terapias convencionais. Enquanto as células CAR-T demonstram sucesso em certos cânceres hematológicos, enfrentam desafios em tumores sólidos, devido à complexidade molecular e dificuldades de infiltração. Por outro lado, as células CAR-NK sugerem como uma alternativa atrativa, oferecendo eficácia na eliminação de tumores sólidos, com menor citotoxicidade e efeitos adversos reduzidos. Embora o processo de produção seja complexo, as CAR-NK mostram



potencial para reduzir custos e tempo de fabricação, no entanto, desafios persistem, como sua segurança e eficácia a longo prazo. Assim é crucial continuar com as pesquisas e desenvolvimento dessas terapias para proporcionar opções de tratamento mais eficazes e personalizadas para os pacientes com câncer.



REFERÊNCIAS

AYRES, A.R.G. Noções de imunologia: sistema imunológico, imunidade e imunização. In: SILVA, M.N., FLAUZINO, R.F., GONDIM, G.M.M., eds. Rede de frio: fundamentos para a compreensão do trabalho [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2017, pp. 239-256. ISBN: 978-65-5708-091-7. <https://doi.org/10.7476/9786557080917.0011>.

BANDARA V, FOENG J, GUNDSAMBUU B, et al. Pre-clinical validation of a pan-cancer CAR-T cell immunotherapy targeting nfP2X7. *Nat Commun.* 2023;14(1):5546. Published 2023 Sep 8. doi:10.1038/s41467-023-41338-y

FREIRE, D. Imunoterapia: uma virada do sistema imunológico contra o câncer. *Ciência. Culto.*, São Paulo, v. 4, pág. 13 a 15 de outubro de 2019. Disponível em <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252019000400006&lng=en&nrm=iso>. acesso em 06 de maio de 2024. <http://dx.doi.org/10.21800/2317-66602019000400006>.

BRITO, M.H de. Eventos adversos neurológicos da imunoterapia contra o câncer. *Arquivos Neuropsiquiátricos*, v. 80, não. 17h. 270–280, maio de 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S116>

YILMAZ A, CUI H, CALIGIURI MA, YU J. Chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):168. Published 2020 Dec 7. doi:10.1186/s13045-020-00998-9

LU J, JIANG G. The journey of CAR-T therapy in hematological malignancies. *Mol Cancer.* 2022 Oct 8;21(1):194. doi: 10.1186/s12943-022-01663-0. PMID: 36209106; PMCID: PMC9547409.

MAROFI F, RAHMAN HS, THANGAVELU L, et al. Renaissance of armored immune effector cells, CAR-NK cells, brings the higher hope for successful cancer therapy. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):200. Published 2021 Mar 22. doi:10.1186/s13287-021-02251-7

SILVA, I. C. C. FERNANDES, A. P. Terapia do receptor de antígeno quimérico de células t: funcionamento, progressos e perspectivas. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento.* Ano 06, Ed. 08, Vol. 01, pp. 59-87. Julho de 2021. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/progressos-e-perspectivas>

RAMOS, RN et al.. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consenso sobre células geneticamente modificadas. VII. Presente e futuro das tecnologias para produção de terapias celulares CAR. *Hematologia, Transfusão e Terapia Celular*, v. 43, p. 46–53, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.09.007>

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, jul. 2017. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082017RB4024>

NARDO, M. et al.. Associação Brasileira de Hematologia, Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. Review article: Cell therapy in solid tumors. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, v. 43, p. 78–83, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.09.011>



SILVA, M. DE M.; BOUZAS, L. F. S.; FILGUEIRA, A. L.. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 80, n. 1, p. 69–80, jan. 2005. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000100010>

CLÉ DV, HIRAYAMA AV, ALENCAR AJ, et al. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. I: Structuring centers for the multidisciplinary clinical administration and management of CAR-T cell therapy patients. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43 Suppl 2(Suppl 2):S3-S12. doi:10.1016/j.htct.2021.09.001

MORGAN MA, BÜNING H, SAUER M, SCHAMBACH A. Use of Cell and Genome Modification Technologies to Generate Improved "Off-the-Shelf" CAR T and CAR NK Cells. *Front Immunol*. 2020;11:1965. Published 2020 Aug 7. doi:10.3389/fimmu.2020.01965

DARMON, M. et al.. Síndrome de lise tumoral: uma revisão abrangente da literatura. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 20, n. 3, p. 278–285, jul. 2008. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2008000300011>

HUANG J, HUANG X, HUANG J. CAR-T cell therapy for hematological malignancies: Limitations and optimization strategies. *Front Immunol*. 2022;13:1019115. Published 2022 Sep 28. doi:10.3389/fimmu.2022.1019115

SCHMIDT P, RAFTERY MJ, PECHER G. Engineering NK Cells for CAR Therapy-Recent Advances in Gene Transfer Methodology. *Front Immunol*. 2021;11:611163. Published 2021 Jan 7. doi:10.3389/fimmu.2020.611163

LI H, SONG W, LI Z, ZHANG M. Preclinical and clinical studies of CAR-NK-cell therapies for malignancies. *Front Immunol*. 2022;13:992232. Published 2022 Oct 24. doi:10.3389/fimmu.2022.992232

LASKOWSKI TJ, BIEDERSTÄDT A, REZVANI K. Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(10):557-575. doi:10.1038/s41568-022-00491-0

BACHILLER M, PEREZ-AMILL L, BATTRAM AM, et al. NK cells enhance CAR-T cell antitumor efficacy by enhancing immune/tumor cells cluster formation and improving CAR-T cell fitness. *J Immunother Cancer*. 2021;9(8):e002866. doi:10.1136/jitc-2021-002866

BALATSOUKAS A, ROSSIGNOLI F, SHAH K. NK cells in the brain: implications for brain tumor development and therapy. *Trends Mol Med*. 2022;28(3):194-209. doi:10.1016/j.molmed.2021.12.008

TENG KY, MANSOUR AG, ZHU Z, et al. Off-the-Shelf Prostate Stem Cell Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor Natural Killer Cell Therapy to Treat Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1319-1333. doi:10.1053/j.gastro.2021.12.281

WRONA E, BOROWIEC M, POTEMSKI P. CAR-NK Cells in the Treatment of Solid Tumors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5899. Published 2021 May 31. doi:10.3390/ijms22115899



RODRIGUES, C.P.F. Imunologia básica: Uma revisão aplicada a estudantes. Teófilo otoni/mg: núcleo de investigação científica e extensão, 17.05.2022. ISBN: 978-65-84869-05-9. Disponível em:

<https://unipacto.com.br/storage/gallery/files/nice/livros/IMUNOLOGIA%20B%C3%81SICA%20-%20UMA%20REVIS%C3%83O%20APLICADA%20A%20ESTUDANTES.pdf>

BARARDI, C.R.M; CAROBREZ, S.G; PINTO, A.R. Imunologia. Florianópolis: 2010. ISBN:07.007.007-7. Disponível em:

<https://antigo.uab.ufsc.br/biologia/files/2020/08/Imunologia.pdf>

ABREU, T.R.T.D. As células CAR-T como uma Terapia Anti-Cancerígena: Desafios Atuais e Oportunidades Futuras. Coimbra, 09.2018. Disponível em:

<https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/84667/1/PDF%20Final.pdf>

CRUVINEL, W.M; JÚNIOR, D.M; et al. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. Rev Bras Reumatol 2010;50(4):434-6. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbr/a/QdW9KFBP3XsLvCYRJ8Q7SRb/?format=pdf&lang=pt>

SOUZA, L.T.S.F.; MOURA, M.C.L.; et al. Imunoterapia Oncológica: Uma Revisão Integrativa. Master Editora, PiauÍ, V.27, N° 2, 13.06.2019. ISSN online: 2317-4404. Disponível em:

https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190705_092912.pdf

SOARES, J.E.P; GUERRA, L.A.; JÚNIOR R.R.; PERREIRAS, F.C. Terapia com células CAR-T: reprogramação celular para o combate de neoplasias malignas. Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte, 18.08.2022 DOI: <https://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.2022e32210>

SOARES, W.F.S. Tratamento convencional e a imunoterapia de células CAR-T na remissão de neoplasias linfóide e mieloide. Brasília, 2018. Disponível em:

<https://repositorio.uniceub.br/jspui/retrieve/37215/21507627.pdf>

RAMOS, R.L.B.; MELO, D.M.; MELO, A.L.; MELO, L.A.; MELO A. Boas práticas de fabricação de células car-t: uma revisão abrangente para a imunoterapia do câncer. REVISTA FACULDADE DO SABER, V.09, N°20: 25-38, 2024. ISSN: 2448 – 3354. Disponível em: <https://rfs.emnuvens.com.br/rfs/article/view/255/189>

GOUDORIS, E.S.; SILVA, A.M.R.; et al. II Consenso Brasileiro Sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias. Rio de Janeiro, 04.01.2017, DOI: 10.1590/S1679-45082017AE3844 Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/eins/a/YkdwTg3JVVTjzHB49mNVWdC/?format=pdf&lang=pt>

ZILIG, G.R.; OLIVEIRA, P.A.F., Análise Comparativa Entre os Tratamentos de CAR-T CELL e de Quimioterapia para a Leucemia Linfoblástica Aguda de Células B em Crianças, Hematology, Transfusion and Cell Therapy, Volume 45, Supplement 4, 2023, ISSN 2531-1379, <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.945>. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/sdfe/arp/cite?pii=S2531137923011215&format=text%2Fplain&withabstract=true&__cf_chl_tk=pF8QAuBwZt8wQkkfORanQd5VmgQgi4hnj2pCLQTItkc-1715286090-0.0.1.1-1471



GONÇALVES, J.; DASTOLI, A. Imunoterapia vs a Tecnologia CAR-T para Tratamento de Leucemia Linfoblástica Aguda. São Bernardo do Campo, 2022-12-16T22:01:13Z. Disponível em: <file:///C:/Users/Alana/Desktop/C%C3%93PIA%20TCC/TCC%20FINAL%20-%20BIO-SB7.pdf>