

TECNOLOGIA CAR-T NO MANEJO DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T: DESAFIOS E PERSPECTIVAS CLÍNICAS

CAR-T TECHNOLOGY IN THE MANAGEMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA OF T-CELLS: CHALLENGES AND CLINICAL PERSPECTIVES

TECNOLOGÍA CAR-T EN EL MANEJO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T: DESAFÍOS Y PERSPECTIVAS CLÍNICAS

Lucas Zuccolotto Casagrande¹
Fernanda Paiva Yenikomshian²
Gustavo Angelo Medeiros³
Julia Dias Ribeiro Neta⁴
Leonardo Costa Grespan⁵
Leonardo Reinert Hilgert⁶

RESUMO: A leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) é um tipo de neoplasia maligna que afeta a linhagem linfocítica T, e é um dos mais comuns na pediatria oncológica. Consiste na proliferação descontrolada de células progenitoras hematopoiéticas e pode se tornar um tumor bastante agressivo em alguns casos. Entretanto, a utilização da técnica de células CAR-T pode frear a enfermidade e levar à remissão pacientes que não reagiram aos tratamentos convencionais - como quimioterapia e transplante de medula. O presente trabalho busca apresentar a utilização da técnica CAR-T no tratamento da LLA-T em pacientes refratários aos métodos convencionais. Para isso, realizou-se uma revisão da literatura com artigos internacionais datados de 1995 a 2022 encontrados nas plataformas PubMed, MedLine e Scielo. A busca nessas plataformas utilizou-se dos termos “LLA-T”, “LLA-B”, “CAR-T”, “remissão”, “CRISPR” e “edição de genes”, em português ou inglês. Dentre os principais resultados, foi possível observar que a LLA é uma enfermidade que acomete majoritariamente crianças, caracteriza-se por uma abundância de células linfóides imaturas na medula óssea e no sangue, as quais são geradas por uma disfunção genética que desencadeia uma proliferação celular desenfreada e dificulta a produção fisiológica de leucócitos, eritrócitos e plaquetas. O tratamento levou à remissão da LLA-T em uma adolescente no Reino Unido. Foram utilizados linfócitos T de um doador saudável, os quais foram modificados geneticamente para combater a leucemia. Com isso, as células T modificadas combateram os linfócitos tumorais e a paciente atingiu a remissão. Dessa maneira, conclui-se que, uma vez que a utilização da técnica de edição de bases levou a remissão completa da leucemia na paciente, fica claro que essa demonstra ser uma tecnologia com implicações positivas diversas; nesse aspecto, estimula-se o desenvolvimento de mais pesquisas na área que visem aperfeiçoar e possivelmente expandir o uso da tecnologia utilizada para outros tipos de leucemia.

2936

Palavras-chave: Leucemia linfoblástica. LLA. LLAT-T.

¹ Acadêmico de Medicina no Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz.

² Acadêmica de Medicina no Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz.

³ Acadêmico de Medicina no Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz.

⁴ Acadêmica de Medicina no Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz.

⁵ Acadêmico de Medicina no Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz.

⁶ Orientador. Bacharel em Direito pela Universidade de Curitiba (UNICURITIBA); Acadêmico de Medicina no Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz.

ABSTRACT: T-cell acute lymphoblastic leukemia is a type of cancer that affects T-cells and is one of the most common in oncological pediatrics. It basically consists of the uncontrolled proliferation of hematopoietic progenitor cells and can become a very aggressive tumor in some cases. However, the usage of the "base editing" technique can subdue the disease and lead to remission in patients who had no reaction to conventional treatments - such as chemotherapy and bone marrow transplant. This work introduces "CAR-T" therapy in the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia in patients refractory to conventional methods. In that way, this study performed a literature review with international papers dated from 1995 to 2022 found on PubMed, Scielo, and MedLine platforms; the search on this platform used mainly the terms T-cell acute lymphoblastic leukemia, CAR-T, CRISPR, and LLA. As results, ALL is a disease that mostly affects children, characterized by an abundance of immature lymphoid cells in the bone marrow and blood, which are generated by a genetic dysfunction that triggers unbridled cell proliferation and hinders the normalized production of leukocytes, erythrocytes, and platelets. Treatment led to the remission of T-ALL in a teenager in the United Kingdom. T lymphocytes from a healthy donor were used, which were genetically modified to fight leukemia. Therefore, the modified T-cells fought the tumor lymphocytes and the patient achieved remission. In conclusion, since the use of base editing technique led to the total remission of the leukemia in the patient, it becomes clear that it demonstrates to be a technology with several positive implications; in this aspect, the development of further research in the area that aims to improve and possibly expand the use of the technology used for other types of leukemia is encouraged.

Keywords: Lymphoblastic Leukemia. ALL. T-ALL.

RESUMEN: La leucemia linfoblástica aguda de células T es un tipo de cáncer que afecta a las células T y es una de las más comunes en oncología pediátrica. Consiste básicamente en la proliferación descontrolada de células progenitoras hematopoyéticas y, en algunos casos, puede convertirse en un tumor muy agresivo. Sin embargo, el uso de la técnica de "edición base" puede someter la enfermedad y llevar a la remisión en pacientes que no respondieron a tratamientos convencionales, como la quimioterapia y el trasplante de médula ósea. Este trabajo presenta la terapia "CAR-T" en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de células T en pacientes refractarios a los métodos convencionales. Para ello, se realizó una revisión de la literatura con artículos internacionales desde 1995 hasta 2022 encontrados en las plataformas PubMed, Scielo y MedLine; la búsqueda en estas plataformas utilizó principalmente los términos leucemia linfoblástica aguda de células T, CAR-T, CRISPR y LLA. Como resultados, la LLA es una enfermedad que afecta principalmente a los niños, caracterizada por una abundancia de células linfoides inmaduras en la médula ósea y en la sangre, generadas por una disfunción genética que desencadena una proliferación celular desenfrenada y dificulta la producción normalizada de leucocitos, eritrocitos y plaquetas. El tratamiento llevó a la remisión de la LLA en un adolescente en el Reino Unido. Se utilizaron linfocitos T de un donante sano, que fueron modificados genéticamente para combatir la leucemia. Por lo tanto, las células T modificadas combatieron los linfocitos tumorales y el paciente logró la remisión. En conclusión, dado que el uso de la técnica de edición base llevó a la remisión total de la leucemia en el paciente, queda claro que esta tecnología demuestra tener varias implicaciones positivas; en este aspecto, se alienta el desarrollo de investigaciones adicionales en el área que busquen mejorar y, posiblemente, expandir el uso de la tecnología para otros tipos de leucemia.

Palabras clave: Leucemia Linfoblástica. LLA. LLA-T.

INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é caracterizada como uma disfunção na hematopoiese, ou seja, na produção de sangue (ZAGO, 2016; FIGUEIREDO, 2010). (Com isso, há uma proliferação anormal das células progenitoras de linfócitos B e T: os linfoblastos (GUIMARÃES, 2022). Estes linfoblastos preenchem a cavidade medular e passam a apresentar-se, portanto, em grandes concentrações na corrente sanguínea, o que atrapalha a produção fisiológica dos demais tipos celulares hematopoéticos (DANTAS, 2015). Atualmente, as LLAs destaca-se como uma das neoplasias de maior incidência pediátrica e, nesse aspecto, a instituição de novas técnicas e procedimentos para o combate da enfermidade torna-se cada vez mais pertinente (PEDROSA, 2002).

O uso da edição de bases no tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células T fundamenta-se em uma adaptação da tecnologia elaborada por Qasin et al (2017) para o tratamento de outro tipo de leucemia linfoblástica aguda: a de células B (LLA-B). Neste caso, a técnica modifica geneticamente as células para que expressem receptores de membrana específicos contra agentes neoplásicos da LLA-B. A essas células geneticamente modificadas dá-se o nome de “CAR-T”, as quais potencializam o tratamento da enfermidade (QASIM, 2017).

2938

Entretanto, a adaptação dessa técnica para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) esbarrou em adversidades tanto financeiras, quanto tecnológicas. Isso ocorreu principalmente devido aos custos excessivos do procedimento e a demanda de um laboratório adaptado às necessidades dos pesquisadores. Nesse aspecto, devido ao potencial terapêutico atrelado a essa técnica e a possibilidade de novos tratamentos, justifica-se o objetivo deste trabalho, o qual consiste na apresentação da técnica que utiliza células CAR-T viáveis para o combate às células neoplásicas associadas a LLA-T - elaborado no Great Ormond Street Hospital (GOSH), em Londres.

Nesse sentido, a presente pesquisa sobre células CAR-T no tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) é essencial devido à necessidade de desenvolvimento de novas terapêuticas mais eficazes para o manejo dessa patologia. A LLA-T muitas vezes resiste aos tratamentos convencionais, como quimioterapia e transplante de medula óssea. Investigar esse tema pode melhorar tanto a compreensão dessa terapia inovadora quanto potencialmente democratizar e expandir o acesso ao tema, beneficiando pacientes que necessitam de novas opções de tratamento.

MÉTODOS

Este é um estudo de revisão, baseado em uma pesquisa bibliográfica aplicada, de cunho qualitativo e exploratório, cuja fundamentação teórica baseia-se na seleção, no período de novembro e dezembro de 2022, de artigos científicos escritos entre 1995 e 2022. Foram utilizadas as palavras-chave “LLA-T”, “LLA-B”, “CAR-T”, “remissão”, “CRISPR” e “edição de genes”, além do conector “e” entre os termos “LLA-T” e “CRISPR”, “LLA-T” e “remissão” e também entre os termos “LLA-T” e “CAR-T”. Também foram utilizados os descritores “Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma”, “Burkitt Lymphoma”, “Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats”, em inglês e português, nas plataformas PubMed, MedLine e Scielo. Nestas, foram encontrados artigos acadêmicos, periódicos e livros, os quais possuem informações verificadas e confiáveis. Nesse aspecto, são fontes que reúnem informações necessárias para a compreensão da técnica de edição de genes atrelada à terapia de leucemia linfoblástica aguda de células T.

Para isso, como forma de estabelecer uma base teórica nas esferas da genética, imunologia e patologia, as quais compõem as bases desta revisão, foram utilizados os livros consagrados na área da genética.

Em seguida, foi realizada uma busca ativa, nas plataformas PubMed, MedLine e Scielo, por artigos acadêmicos nacionais e internacionais, publicados no período de 1995 a 2022, nas Línguas Portuguesa e Inglesa. Foram incluídos artigos que abordassem especificamente o tratamento de leucemias linfoblásticas por edição genes e excluídos aqueles que não fossem de uso médico ou que usassem terapias alternativas no manejo da LLA. Essa busca resultou em uma base satisfatória para a execução do artigo.

Nas ferramentas de busca on-line, procurou-se sobre a técnica de produção de células CAR-T e atualizações relacionadas a elas, resultando em referências que foram escolhidas pela confiabilidade das informações de instituições renomadas, como a Universidade de São Paulo (USP), o National Health System (NHS) do Reino Unido, e o National Cancer Institute (NCI) dos Estados Unidos.

No que tange à triagem dos artigos científicos usados nesta revisão, os textos foram primariamente selecionados através dos títulos e palavras-chave e, posteriormente, pela leitura dos resumos. Após a identificação de informações possivelmente pertinentes à pesquisa, foram elegidos para leitura integral aqueles cuja abordagem e temática fossem compatíveis com a sua inclusão neste estudo e excluídos os que não fossem, resultando em uma análise adequada à discussão proposta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a análise do tema, foram selecionados e analisados 13 artigos, além de um compilado de portais de divulgação científica e livros renomados na área da hematologia. Diante disso, optou-se pela segmentação da seção em duas porções: o tópico “a leucemia linfoblástica aguda” esclarece sobre o conceito da LLA enquanto o item “Uso da edição de bases na LLA-T” visa explicitar sobre a técnica aplicada.

Leucemia linfoblástica aguda

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a forma mais comum de câncer na infância e compõe, aproximadamente, 33% das neoplasias malignas que se desenvolvem nas crianças. (PEDROSA, 2002) Trata-se de uma doença que pode acometer indivíduos de qualquer idade, no entanto incide, principalmente, na faixa etária de 2 a 5 anos (DANTAS, 2015). Essa doença é caracterizada como uma disfunção na hematopoiese, mais especificamente um distúrbio que acomete os linfoblastos. As células progenitoras dos linfócitos B ou T são afetadas. O acometimento de linfócitos B corresponde a cerca de 85% dos casos dos pacientes, enquanto o de linfócitos T 15% dos casos (GUIMARÃES, 2022). Essa neoplasia é determinada pela proliferação clonal anormal dos linfoblastos, promovendo o acúmulo desses glóbulos brancos imaturos no organismo e possibilitando sua circulação pela corrente sanguínea (DANTAS, 2015; ZAGO, 2016).

2940

Além disso, seu prognóstico é influenciado pelo imunofenótipo (pró-B, B, pré-B ou T), pela citogenética e pela idade (SCHAFFLEL, 2017). O acúmulo dessas células imaturas na medula óssea inibe o crescimento e a maturação normalizada das demais células sanguíneas. Portanto, as células leucêmicas passam a substituir os elementos da medula óssea vermelha. A supressão da expansão das células hematopoiéticas normais gera as manifestações clínicas características da leucemia aguda, ou seja, anemia, infecções e hemorragias. Além disso, as LLAs qualificam-se como neoplasias heterogêneas; Isso significa que o desenvolvimento do distúrbio pode ocorrer em qualquer fase da especificação da célula linfóide (DANTAS, 2015; GUIMARÃES, 2022).

A leucemia linfoblástica aguda possui três subtipos: LLA-L1; LLA-L2 e LLA-L3. Cada um deles se exibe de forma diferente. Na LLA-L1, prevalecem linfoblastos diminutos com núcleo bem definido, nucléolo pouco delimitado ou ausente e cromatina uniforme. Na LLA-L2, o núcleo é numeroso, saliente e o modelo da cromatina variado. A LLA-L3 caracteriza-se por núcleo de variadas formas, porém comumente oval, possui mais de um nucléolo e o modelo de cromatina é variado. Na infância, cerca de 85% dos quadros são do tipo LLA-L1 e 14% do tipo LLA-L2. É importante ressaltar que o diagnóstico da doença é definido quando um quarto das células

detentoras de núcleo, encontradas na medula óssea, são células blásticas de linhagem linfóide (SCHAFFLEL, 2017; GUIMARÃES, 2022).

A fisiopatologia não é plenamente conhecida. Contudo, sabe-se que mutações genéticas estão vinculadas à suscetibilidade, compreendendo aneuploidias e translocações entre cromossomos que envolvem os genes determinantes para o desenvolvimento das células blásticas. Esse fator, associado à multiplicação desenfreada, causa uma aglomeração de células imaturas na medula óssea e na corrente sanguínea. Ademais, as mutações genéticas relacionadas à LLA serão transmitidas para as próximas linhagens de células filhas. O que inclui a habilidade de proliferação ilimitada e a capacidade de estacionamento da diferenciação das células linfóides no estágio de linfoblastos (GUIMARÃES, 2022; FIGUEIREDO, 2010).

Na atualidade, o tratamento mais utilizado contra a leucemia linfoblástica aguda é a quimioterapia. Entretanto, esta afeta não só as células neoplásicas, mas também as células sadias do indivíduo, causando efeitos colaterais. As buscas por novas formas terapêuticas contra essa doença encontraram um tratamento que utiliza células T-CAR. Estas possuem a capacidade de direcionar o combate especificamente para as células neoplásicas. Essa terapia inovadora está propensa a substituir o tratamento com quimioterapia (MARTHO; DEGASPERI; TARSITANO, 2017; ZAGO, 2016; FIGUEIREDO, 2010).

Uso da edição de bases na LLA-T

As células CAR-T, de acordo com o National Cancer Institute (NIH), Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, compreendem a técnica de modificação de receptores quiméricos de antígenos, denominados “CARs”. Essa técnica consiste, basicamente, na modificação laboratorial de células da linhagem T. Nesse processo, essas passam por uma edição genética, a qual adiciona um marcador que codifica um receptor específico para uma proteína ou outros tipos celulares. (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2019; GREAT ORMOND STREET HOSPITAL, 2022; UNIVERSITY COLLEGE LONDON, 2022)

O centro de terapia celular (CTC) da Universidade de São Paulo (USP) deixa ainda mais clara a ideia atrelada ao tratamento por células CAR-T modificadas:

As células CAR T são células produzidas em laboratório derivadas das células mais importantes do nosso sistema de defesa, as células T. Em seu estado natural, as células T, que nos protege (sic) contra infecções e tumores, podem perder a capacidade de “enxergar” as células do câncer. Assim, o processo de produção das células CAR T nada mais é do que modificar as células T para que elas possam readquirir a capacidade de “enxergar” células específicas do câncer e destruí-las, tais como as células das leucemias e dos linfomas. (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (USP), s/d)

A ideia básica desse tratamento consiste em alterar linfócitos T para que esses consigam reconhecer as células cancerígenas e, de tal maneira, combatê-las. Este tratamento é realizado em vários casos da leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B). Isto é, quando utiliza-se células T autólogas modificadas para expressar receptores CARs contra antígenos, no caso o CD19 das células B. (JINEK, 2012; GRUPP, 2013). O marcador CD19 do linfócito B possui importante papel na oncologia clínica. Isso acontece porque ele é expresso apenas nas células B imaturas e sofre repressão de expressão quando o linfócito se torna maturo. Sendo assim, nos pacientes afetados, a expressão de CD19 é mantida na linhagem celular que passou por transformação neoplásica. Portanto, ao combater o marcador CD19, combate-se as células neoplásicas. (SCHEUERMANN, 1995)

A leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) possui um prognóstico mais reservado quando comparado ao da LLA-B. Isso acontece, pois, esse tipo de leucemia coloca empecilhos na utilização das técnicas CAR-T. De maneira geral, na terapia para LLA-B, as células CAR-T são programadas para combater células B, enquanto na terapia para LLA-T as células CAR-T devem ser programadas para combater sua própria linhagem: os linfócitos T - o que pode culminar em efeitos fratricidas. “Abordagens similares para enfrentar malignidades de células T foram mais desafiadoras porque a expressão superficial de antígenos de superfícies como o complexo TCR $\alpha\beta$ /CD resulta em efeitos fratriciais comprometedores durante a produção de células T” (GEORGIADIS, 2021). Existem dois antígenos importantes para a discriminação dos linfócitos T: CD3 e CD7. O antígeno CD3 se trata de um marcador celular permanente em células T, e é amplamente expresso em linfomas de células T; também, afirma que, no tangente às LLA-Ts, são marcadores expressos em diferentes níveis de intensidade. Em relação ao marcador CD7, é uma glicoproteína transmembrana da família das imunoglobulinas que é altamente expresso tanto em células T normais quanto células T malignas. Dessa maneira a utilização de terapias CAR-T esbarrava justamente no reconhecimento desses marcadores pelas células CAR-T modificadas (GEORGIADIS, 2021; RASAIYAAH, 2018).

Com essa constatação, a equipe de Georgiadis et al (2021) passou a trabalhar em técnicas que conseguissem subjugar esse reconhecimento. Através da técnica de eletroporação de nucleases efetoras similares a ativadores transcricionais (ou “transcription activator-like effector nucleases” – TALENs, em inglês), a equipe conseguiu impedir a montagem e expressão do complexo multimérico TCR $\alpha\beta$ /CD em linfócitos T. Com isso, as células modificadas deixaram de ser alorreativas e demonstraram ser insensíveis a células CAR-T, desenvolvidas para lidar

exclusivamente com o marcador CD3. Em outras palavras, os pesquisadores foram capazes de criar linfócitos T que não expressavam o marcador CD3 (GEORGIADIS, 2021).

Em relação ao CD7 outras técnicas estão em desenvolvimento, como, por exemplo, uma técnica de bloqueio de expressão proteica, na qual o uso de fragmentos variáveis de cadeias simples (scFv) anti-CD7 relacionados ao complexo de Golgi e retículo endoplasmático conseguiram ancorar a proteína e impedir sua expressão na superfície celular. “[...] Recentemente, a introdução de estratégias para inibir a expressão em células T permitiram que os domínios de ligação scFv anti-CD7 fossem empregados em abordagens CAR. Gomes-Silva et al relataram uma edição recombinante de CRISPR/Cas9 para eliminar o CD7 em células T expressando CARs anti-CD7 e modelam estratégias em camundongos humanizados contra linfoma de células T e leucemia mielóide aguda. Além disso, uma abordagem alternativa usando 'bloqueio de expressão de proteínas' empregou uma fração anti-CD7 scFv acoplada ao retículo endoplasmático/retenção de Golgi elementos de fixação para ancorar a proteína e evitar expressão” (GEORGIADIS, 2021).

Contudo, em dezembro de 2022 Waseen Qasim e colaboradores conseguiram superar esses obstáculos e atingir completa remissão em uma adolescente de 13 anos. A paciente, que já havia sido submetida a outras terapias convencionais como quimioterapia e transplante de medula, foi submetida a um ensaio clínico em maio de 2022 no Great Ormond Street Hospital, em Londres e, após 28 dias, atingiu remissão. O tratamento desenvolvido pela equipe consistiu em quatro etapas principais realizadas por meio da técnica da edição de bases. Em cada etapa, linfócitos T de doadores saudáveis passaram por modificações genéticas que tornaram a terapia viável. (GREAT ORMOND STREET HOSPITAL, 2022; UNIVERSITY COLLEGE LONDON, 2022). Na primeira etapa, os linfócitos T do doador foram alterados, promovendo a retirada de receptores para evitar uma reação autoimune da paciente. Em seguida, nas etapas dois e três, foram retirados outros dois marcadores celulares e, por fim, na quarta etapa, os linfócitos foram transformados em células CAR-T funcionais. (GREAT ORMOND STREET HOSPITAL, 2022; UNIVERSITY COLLEGE LONDON, 2022)

A segunda etapa consistiu na retirada do marcador CD7 supracitado. Como se trata de um marcador que identifica as células T, sem essa modificação o efeito fratricida seria inevitável, isto é, as células T combateriam elas mesmas; seria “fogo amigo”, tal qual exposto no portal do Gosh Hospital. De acordo com o portal do Gosh Hospital, a terapia genética criou um stop codon que impediu a maquinaria celular de traduzir o marcador CD7. (GREAT ORMOND STREET HOSPITAL, 2022; UNIVERSITY COLLEGE LONDON, 2022)

A terceira etapa compreendeu a retirada de um marcador denominado CD52. “o CD52 é uma glicoproteína existente na membrana celular da maioria das células linfóides. O CD52 está presente em mais de 95% das células linfóides B e T, monócitos, macrófagos, células do tecido reprodutor, porém não é expresso em eritrócitos e stem cells”. (CARRIÇO, 2003)

Esse marcador é o principal alvo do fármaco Alemtuzumab (anti-CD52), e também foi retirado pela técnica de nucleases com efetores do tipo ativador transcricional (TALEN), a qual perturbou o gene CD52 e impediu sua tradução. De acordo com o portal online do GOSH hospital, esse procedimento foi necessário para impedir a inativação dessas células pelos fármacos dispensados para a paciente. O portal cita que essa alteração deixa as células “invisíveis” para determinadas drogas administradas a paciente durante o tratamento. (GREAT ORMOND STREET HOSPITAL, 2022; UNIVERSITY COLLEGE LONDON, 2022; GEORGIADIS, 2021)

Por fim, as células T receberam um receptor de antígeno quimérico (CAR) específico para o CD7 presente nas células leucêmicas. Com isso, as células CAR-T se tornaram hábeis no reconhecimento e na eliminação dos linfócitos T malignos. Após esse tratamento, a adolescente recebeu um segundo transplante de medula óssea para recuperar a depleção realizada em seu sistema imunológico e segue em monitoramento. (GREAT ORMOND STREET HOSPITAL, 2022; UNIVERSITY COLLEGE LONDON, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude do exposto, constata-se a importância da tecnologia de células CAR-T descrita para o tratamento de pacientes afetados pela LLA-T. Observa-se que o uso da edição genética para produção de células CAR-T viáveis demonstrou-se eficaz na remissão da patologia em uma paciente que já havia recorrido aos métodos convencionais.

Ressalta-se que, devido ao ineditismo da técnica, a pequena quantidade de estudos encontrados compreendeu uma limitação do trabalho. Diante disso, verifica-se a necessidade de mais pesquisas relacionadas ao tema, além da expansão e desenvolvimento do procedimento e suas tecnologias atreladas. Sendo assim, estudos futuros devem buscar a compreensão integral da técnica, além do barateamento e democratização da tecnologia.

REFERÊNCIAS

1. CARRIÇO, M. K. da S.; GADELHA, M. I. P. Alemtuzumab (Campath-1H) para tratamento da leucemia linfóide crônica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 49, n. 2, p. 121-125, 2003.

2. DANTAS, G. K. S. et al. Diagnóstico diferencial da leucemia linfóide aguda em pacientes infanto- juvenis. **Revista Da Universidade Vale Do Rio Verde**, v. 13, n. 2, p. 3-18, 2015.
3. GEORGIADIS, Christiana; RASAIYAAH, Julian; GKAZI, S. A.; PREECE, Robert; ETUK, Akudo; CHRISTI, Anne; QASIM, Waseem. Base-edited CAR T cells for combinational therapy against T cell malignancies. **Leukemia**, v. 35, p. 3466-3481, 2021.
4. GREAT ORMOND STREET HOSPITAL. GOSH patient receives world-first treatment for her incurable T-cell leukaemia.
5. GRUPP, S. A. et al. Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 16, p. 1509-1518, 18 abr. 2013
6. FIGUEIREDO, MS; KERBAUY, K; LOURENÇO, DM. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP -EPM**, São Paulo, Ed Manole, 26 outubro 2010.
7. GUIMARÃES, Laís Inês de Souza. Leucemia linfoblástica aguda imunofenótipo T: uma revisão bibliográfica. **Departamento de Enfermagem AGES**, 2022. 56p. Monografia. Repositório Universitário Da Ânima (RUNA).
8. JINEK, M. et al. A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. **Science**, v. 337, n. 6096, p. 816-821, 2012.
9. MARTHO, L. J.; DEGASPERI, G. R.; TARSITANO, C. A. B. Imunoterapia com células T-CAR: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda de células T. **Cuidarte Enfermagem**, v. 11, n. 2, p. 168-173, 2017.
10. NATIONAL CANCER INSTITUTE. **NCI Dictionary of Cancer Terms**.
11. PEDROSA, Francisco; LINS, Mecneide. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 2, n. 1, p. 63-68, 1 abr. 2002.
12. QASIM, Waseem. et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 374, 25 jan. 2017.
13. RASAIYAAH, Jane. et al. TCR $\alpha\beta$ /CD3 disruption enables CD3-specific antileukemic T cell immunotherapy. **JCI Insight**, v. 3, n. 13, 12 jul. 2018. D
14. SCHAFFEL, Rony.; SIMÕES, Belinda. Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, abr. 2008.
15. SCHEUERMANN, R. H.; RACILA, E. CD19 Antigen in Leukemia and Lymphoma Diagnosis and Immunotherapy. **Leukemia & Lymphoma**, v. 18, n. 5-6, p. 385-397, jan. 1995.
16. UNIVERSITY COLLEGE LONDON. **World first use of base-edited CAR-T cells to treat resistant leukaemia**. 2022.
17. UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SÃO PAULO - USP. **O que são Células CAR T - Center for Cell - based Therapy**.

18. HONG, D.; WANG, J.; LIU, X. et al. An overview of the research and clinical application of circulating tumor DNA in breast cancer. **BMC Cancer**, v. 22, n. 1, p. 580, 2022.
19. WANG, X.; RIVIÈRE, I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. **Molecular Therapy - Oncolytics**, v. 3, p. 16015, 2016.
20. ZAGO, MA, FALCÃO, RP, PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. 1a ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2013