

GLIOBLASTOMA E CÉLULAS CAR-T: INOVAÇÃO TERAPÊUTICA NO COMBATE A TUMORES CEREBRAIS

Isadora Seixas Cordeiro¹

Rafaela Vieira Pereira²

Sara Campusano Forte Silva³

Ferdinando de Paula Silva⁴

RESUMO: O glioblastoma é um tipo de tumor cerebral extremamente agressivo, marcado por crescimento acelerado, grande diversidade de células e dificuldade de resposta aos tratamentos tradicionais. Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica narrativa sobre a aplicação da terapia com células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T) no tratamento do glioblastoma multiforme (GBM), um dos tumores cerebrais mais depreciativos e resistentes às abordagens convencionais. A pesquisa abrangeu publicações entre 2017 e 2025, selecionadas em bases de dados como PubMed, Web of Science e ScienceDirect, além de portais institucionais de relevância científica. A análise dos estudos revelou evidências de regressões tumorais significativas, melhora clínica e casos de remissão prolongada, sobretudo em protocolos que utilizam CAR-T de múltiplos alvos e vias de administração intracranianas. As estratégias combinadas com inibidores de checkpoint imunológico, vírus oncolíticos e nanotecnologias também se destacaram por ampliar a eficácia terapêutica diante de barreiras como a heterogeneidade tumoral e o microambiente imunossupressor. Embora ainda em fase experimental, a revisão indica que os avanços recentes posicionam a terapia com células CAR-T como uma alternativa inovadora e de grande potencial no manejo do GBM, abrindo novas perspectivas para o aumento da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

728

Palavras chaves: Glioblastoma. Tumores. Células CAR-T. Ter.

ABSTRACT: Glioblastoma is an extremely aggressive type of brain tumor, characterized by rapid growth, significant cell diversity, and difficulty in responding to traditional treatments. This work consists of a narrative literature review on the application of Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) therapy in the treatment of glioblastoma multiforme (GBM), one of the most debilitating and treatment-resistant brain tumors. The research covered publications from 2017 to 2025, selected from databases such as PubMed, Web of Science, and ScienceDirect, as well as relevant institutional scientific portals. The analysis of the studies revealed evidence of significant tumor regressions, clinical improvements, and cases of prolong remission, particularly in protocols that use multi-target CAR-T cells and intracranial administration routes. Combined strategies with immune checkpoint inhibitors, oncolytic viruses, and nanotechnologies also stood out for enhancing therapeutic efficacy against challenges like tumor heterogeneity and the immunosuppressive microenvironment. Although still in the experimental phase, the review suggests that recent advances position CAR-T cell therapy as an innovative and highly promising alternative in the management of GBM, opening new perspectives for increasing survival rates and improving the patients' quality of life.

Keywords: Glioblastoma. Tumors. CAR-T cells. Therapy.

¹Acadêmica em Biomedicina, Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos.

²Acadêmica em Biomedicina, Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos.

³Acadêmica em Biomedicina, Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos.

⁴Biomédico. Orientador: Mr. Especilista em Hematologia e Banco de Sangue e Mestre em Ciências.

I. INTRODUÇÃO

O glioblastoma multiforme (GBM) é o tumor cerebral maligno primário mais comum e letal do sistema nervoso central, representando cerca de 15% de todas as neoplasias intracranianas. O tumor se caracteriza por crescimento rápido, elevada heterogeneidade genética e celular, como também de intensa capacidade infiltrativa em regiões cerebrais saudáveis, o que dificulta sua ressecção cirúrgica completa (Ma Yang et al., 2021; Zhang et al., 2021). Portanto, o GBM demonstra uma notável resistência às terapias convencionais, como radioterapia e quimioterapia com temozolomida. Como resultado, mesmo com abordagem multimodal, a sobrevida média dos pacientes permanece inferior a 15 meses, e a taxa de sobrevida em 5 anos é inferior a 5%, conforme apontado por múltiplos estudos epidemiológicos recentes (Ma et al., 2021; Chamoto et al., 2021).

Diante desse cenário, torna-se evidente a necessidade urgente de novas estratégias terapêuticas, mais direcionadas e efetivas, que superem as limitações impostas pelos métodos tradicionais.

Nos últimos anos, a imunoterapia surgiu como uma alternativa inovadora no tratamento do câncer, com destaque para a terapia com células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR-T), que vem revolucionando o tratamento de neoplasias hematológicas como leucemias e linfomas (Schuster et al., 2017). Esta técnica envolve a modificação genética de linfócitos T autólogos, de modo que eles expressem receptores sintéticos capazes de reconhecer antígenos tumorais específicos, promovendo a ativação imune citotóxica direcionada. A eficácia das terapias CAR-T no tratamento de tumores hematológicos levou à investigação de sua aplicação em tumores sólidos, como o glioblastoma. No entanto, esse avanço tem sido desafiador devido às particularidades biológicas e anatômicas desse tipo tumoral (Schuster et al., 2017; Hu et al., 2021).

Entre as principais dificuldades à eficácia das células CAR-T no GBM estão a presença da barreira hematoencefálica, que dificulta a penetração das células modificadas no tecido cerebral; a heterogeneidade fenotípica das células tumorais; e a existência de um microambiente tumoral altamente imunossupressor, que inibe a ação efetiva dos linfócitos T ativados. Além disso, a expressão limitada e variável de antígenos específicos nas células do GBM pode levar à evasão imune, contribuindo para a falha terapêutica. A exaustão das células CAR-T, a presença de células T reguladoras (Tregs), macrófagos associados ao tumor (TAMs) e outros elementos

supressores locais compõem um ambiente adverso à imunoterapia (Zhao et al., 2022; Lüttig et al., 2024).

Para contornar essas limitações, avanços importantes vêm sendo implementados na engenharia genética das células CAR-T. Sendo assim, podemos destacar o desenvolvimento de CARs de “segunda”, “terceira” e até “quarta geração”, que incluem domínios coestimuladores adicionais, expressão de citocinas pró-inflamatórias ou mecanismos de resistência à exaustão celular. Também estão em estudo células CAR-T armadas com moléculas que modulam o microambiente tumoral, além de sistemas de entrega intracraniana, como a infusão intraventricular ou intratecal, que têm mostrado maior eficácia na penetração do sistema nervoso central (Cells, 2024).

Outro avanço importante é a utilização de células CAR-T de alvo duplo, como aquelas projetadas para reconhecer simultaneamente os antígenos IL13R α 2 e EGFRvIII — dois antígenos tumorais bem caracterizados, frequentemente encontrados na superfície de células de glioblastoma (GBM), mas completamente ausentes em tecidos cerebrais normais (Schmidt et al., 2022). A combinação desses dois alvos em uma única terapia busca aumentar a especificidade e a eficácia do tratamento, reduzindo o risco de escape tumoral e, ao mesmo tempo, preservando os tecidos saudáveis.

Um ensaio clínico realizado pela Penn Medicine (2024) mostrou regressão parcial ou completa do tumor em aproximadamente 60% dos pacientes com glioblastoma recorrente tratados com essa abordagem, especialmente quando a infusão foi realizada por via líquórica. Embora a duração das respostas ainda seja limitada, esse estudo representa um marco na aplicação de CAR-T contra tumores sólidos. De maneira semelhante, um estudo publicado na Nature Medicine em 2024 detalha uma abordagem com células CAR-T armadas com anticorpos de engajamento de células T (CARTEAM), que demonstraram regressão dramática de tumor em um caso clínico de glioblastoma avançado.

Adicionalmente, estratégias combinadas têm ganhado espaço como forma de potencializar os efeitos da terapia CAR-T. Isso inclui a associação com inibidores de checkpoint imunológico (como anti-PD-1 e anti-CTLA-4), o uso de vírus oncolíticos para alterar o microambiente tumoral e tornar o GBM mais imunogênico, além de nanopartículas e técnicas de ultrassom focal para facilitar o acesso ao cérebro (AlJumaily et. al., 2024; Liu et. al., 2024; Singh et. al., 2021). Outra linha promissora é o uso de células CAR-NK (natural killers) e a

aplicação de CARs sintéticos com controle regulável, aumentando a segurança e reduzindo os riscos de toxicidade sistêmica (Silva et. al., 2025).

Com base nesses avanços, os estudos em andamento indicam que, embora a aplicação da terapia CAR-T no glioblastoma ainda esteja em fase experimental, os resultados iniciais são encorajadores. A consolidação dessas técnicas pode redefinir o paradigma terapêutico para esse tumor, até então considerado de difícil manejo.

Por tanto, este trabalho tem como objetivo explorar de forma abrangente os avanços mais recentes, os principais desafios enfrentados e as perspectivas futuras da aplicação da terapia com células CAR-T no tratamento do glioblastoma. Ao reunir as contribuições mais relevantes da literatura científica atual, o presente estudo busca oferecer uma visão crítica e atualizada sobre essa abordagem emergente, com vistas a compreender seu potencial terapêutico real diante de um dos tumores mais agressivos e complexos do sistema nervoso central.

2. JUSTIFICATIVA

O glioblastoma é um dos tumores cerebrais mais letais e resistentes às terapias tradicionais, o que reforça a necessidade de estratégias mais eficazes. As células CAR-T representam uma inovação promissora ao utilizar o próprio sistema imunológico para reconhecer e destruir células tumorais. Escolher esse tema é relevante pois permite compreender por que o glioblastoma continua muito difícil de tratar e como a engenharia celular pode abrir novas possibilidades terapêuticas. Assim, o estudo contribui para a discussão sobre alternativas modernas e potencialmente mais efetivas no combate a tumores cerebrais.

731

3. Objetivo

3.1 Objetivo Geral

Compreender o glioblastoma e os motivos que o tornam um tumor muito letal, destacando os avanços e as inovações trazidas pela terapia com células CAR-T no tratamento dessa doença.

3.2 Objetivo Específico

Entender as principais características biológicas e clínicas do glioblastoma.

Identificar os fatores que contribuem para sua agressividade e resistência aos tratamentos atuais.

Apresentar a terapia com células CAR-T como uma alternativa para o tratamento do glioblastoma.

Discutir os resultados, limitações e perspectivas dessa nova abordagem.

Refletir sobre como as inovações com células CAR-T podem representar um avanço no futuro do tratamento do glioblastoma.

4. METODOLOGIA

Este trabalho caracteriza-se como uma revisão bibliográfica narrativa, cujo objetivo é reunir, analisar e discutir criticamente as evidências científicas mais recentes sobre a aplicação da terapia com células CAR-T no tratamento do glioblastoma multiforme (GBM), destacando seus avanços, desafios e perspectivas futuras. A opção por esse tipo de revisão se justifica pela necessidade de consolidar conhecimentos atualizados sobre uma abordagem terapêutica inovadora, ainda em expansão na prática clínica oncológica, especialmente no contexto dos tumores cerebrais primários.

A pesquisa foi realizada entre março e agosto de 2025 nas seguintes bases e portais: PubMed, SciELO, Google Scholar, Web of Science, ScienceDirect, além de sites institucionais como Penn Medicine, Mass General Brigham, MDPI, NEJM e Nature.

732

Utilizaram-se os seguintes descritores, em inglês e português, isoladamente ou em combinação: CAR-T cells, glioblastoma, immunotherapy, tumor microenvironment, EGFRvIII, IL13R α 2, dual-target, células T com receptores quiméricos, imunoterapia celular, entre outros. O recorte temporal incluiu publicações entre 2017 e 2025, com ênfase em artigos publicados entre 2021 e 2025, período marcado por avanços expressivos na área.

Após a triagem inicial por títulos e resumos, os artigos selecionados foram lidos na íntegra. A partir dessa leitura, foram extraídos dados relevantes, como tipo de estudo, antígenos-alvo investigados (ex.: EGFRvIII, IL13R α 2), modelo experimental utilizado (humano), via de administração das células CAR-T (sistêmica, intraventricular ou intratecal), principais resultados (resposta tumoral, sobrevida e efeitos adversos) e limitações apontadas. A análise seguiu uma abordagem temática, focando nos principais desafios da terapia CAR-T no GBM, como a barreira hematoencefálica, o microambiente imunossupressor, a heterogeneidade antigênica, a exaustão de células T e os efeitos tóxicos associados (Montoya et al., 2024; Zhao et al., 2022; Lüttig et al., 2024).

5. RESULTADOS

Diversos estudos recentes vêm demonstrando avanços significativos no uso de células CAR-T no tratamento do glioblastoma e de outros tumores cerebrais agressivos, com evidências clínicas concretas. No Massachusetts General Hospital, um ensaio de fase I com a terapia CARv3-TEAM-E mostrou regressão rápida e expressiva dos tumores em três pacientes com glioblastoma recorrente, observada em poucos dias após a administração (BURNS et al., 2024; MARTIN et al., 2024). De forma semelhante, na Universidade da Pensilvânia, uma abordagem com células CAR-T de duplo alvo resultou na redução do tumor em quase dois terços dos pacientes tratados, com alguns sobrevivendo por mais de 12 meses (ADHIKARI et al., 2024; ZHANG et al., 2023). Outro estudo conduzido pela mesma instituição, utilizando a via intratecal para administrar CAR-T bivalentes contra dois antígenos, revelou que 62% dos 13 pacientes apresentaram diminuição tumoral, com sobrevidas prolongadas e efeitos adversos manejáveis (AL-JUMAILY et al., 2024; LÜTTIG et al., 2024).

Resultados notáveis também foram obtidos em populações pediátricas e jovens adultos no Stanford Medicine, onde CAR-T direcionadas contra GD2, o gangliosídeo deste é expresso em grandes quantidades nas células de neuroblastoma, assim, induziram redução tumoral de até 90%, melhora clínica e sobrevida estendida em vários casos, incluindo pacientes com mais de dois anos de seguimento livre de progressão (LIU, Y. et al., 2024; MA et al., 2024). Um caso de destaque foi relatado pelo City of Hope, em que um paciente com glioblastoma avançado alcançou remissão completa após tratamento com CAR-T administradas diretamente no tumor e no líquido cefalorraquidiano, permanecendo livre da doença por mais de cinco anos (ZHAO, J. et al., 2022; MORGAN et al., 2021).

Além disso, um estudo de fase I testando CAR-T bivalentes contra EGFR e IL13R α 2, aplicados via intratecal em seis pacientes com glioblastoma recorrente, mostrou redução inicial do tamanho e da intensidade do tumor nas imagens de ressonância magnética em todos os participantes, acompanhada de detecção significativa de células CAR-T e citocinas no líquido cefalorraquidiano, embora sem respostas objetivas formais segundo os critérios de avaliação tumoral (LIU, Q. et al., 2024; CHEN et al., 2024). Em conjunto, esses resultados reforçam que, embora ainda em fases iniciais de desenvolvimento, as terapias CAR-T para glioblastoma já demonstram potencial real de induzir regressões tumorais expressivas, prolongar sobrevida e, em casos raros, alcançar remissão duradoura, representando uma das

abordagens mais promissoras para superar a resistência deste tumor altamente letal (SINGH et al., 2021; ZHAO, W. et al., 2023).

6. DISCUSSÃO

A análise da literatura recente evidencia que a terapia com células CAR-T para glioblastoma constitui uma abordagem emergente, inovadora e potencialmente transformadora, embora ainda limitada pelo caráter experimental de muitos estudos. Diferentemente dos resultados obtidos em neoplasias hematológicas, nos tumores sólidos, a variabilidade biológica do glioblastoma e a complexidade do microambiente cerebral representam barreiras significativas, impactando a eficácia e a consistência das respostas terapêuticas (PMC, 2024; Al-Jumaily et al., 2024).

Os dados clínicos indicam que, mesmo em protocolos avançados, a resposta tumoral é heterogênea. Ensaio utilizando CAR-T de duplo alvo, por exemplo, demonstraram redução tumoral significativa em dois terços dos pacientes, mas nem todos alcançaram remissão completa, e a duração da resposta variou consideravelmente (Adhikari et al., 2024; Zhang et al., 2023). Essa variabilidade sugere que, embora a especificidade do alvo seja essencial, fatores adicionais como persistência das células CAR-T, estado imunológico prévio do paciente e características individuais do tumor, influenciam diretamente o resultado.

734

A comparação entre diferentes estratégias de administração também revela insights importantes. A via intratecal ou intraventricular mostrou-se mais eficaz do que a infusão sistêmica, permitindo maior penetração das células CAR-T no sistema nervoso central e maior detecção de citocinas e células ativas no líquido cefalorraquidiano (Lüttig et al., 2024; Mass General, 2024). No entanto, mesmo assim essas abordagens apresentam desafios, como toxicidade local, necessidade de monitoramento rigoroso e complexidade logística, mostrando que o sucesso da terapia depende de uma combinação de fatores técnicos, biológicos e clínicos.

Estratégias combinatórias surgem como caminho promissor para otimizar a eficácia terapêutica. O uso concomitante de inibidores de checkpoint imunológico, vírus oncolíticos ou CAR-NK, aliado à engenharia de CAR-T de quarta geração, permite modulação do microambiente tumoral e resistência à exaustão celular, ampliando a capacidade citotóxica das células modificadas (PMC, 2024; Silva et al., 2025). Tais abordagens destacam a necessidade de estudos multidisciplinares que integrem imunoterapia, engenharia genética e nanotecnologia, evidenciando a complexidade e a sofisticação do desenvolvimento clínico nesta área.

Outro aspecto relevante é o potencial de impacto a longo prazo. Embora a literatura ainda seja limitada, casos de remissão prolongada e regressão quase completa do tumor demonstram que, para determinados perfis de pacientes, a terapia CAR-T pode redefinir significativamente o prognóstico do glioblastoma (Zhao et al., 2022; Liu et al., 2024). Essa perspectiva reforça a escolha do tema para investigação acadêmica, destacando a inovação e relevância clínica da abordagem, bem como seu potencial de transformação do controle de tumores cerebrais sólidos.

Por fim, é importante enfatizar que a consolidação da terapia CAR-T no tratamento do glioblastoma dependerá não apenas da demonstração de eficácia, mas também do desenvolvimento de protocolos seguros, monitoramento rigoroso de efeitos adversos e padronização de estratégias de entrega celular. Nesse sentido, a pesquisa contínua e a integração de múltiplas linhas de evidência, como dados de PubMed, ensaios clínicos recentes e estudos de modelagem pré-clínica, são essenciais para avançar da fase experimental à prática clínica consolidada.

Conforme os estudos clínicos descritos abaixo, foram analisados três pacientes com glioblastoma recorrente, sendo que os mesmos foram tratados com células CARv3-TEAM-E por via intraventricular. Embora todos tenham apresentado resposta inicial, os desfechos variaram de acordo com a manutenção ou perda da expressão do antígeno tumoral EGFRvIII, sugerindo um papel central da heterogeneidade tumoral na eficácia terapêutica (Brown et al., 2024).

735

Na figura 1 temos o primeiro paciente (homem de 74 anos), que recebeu o tratamento padrão com cirurgia, radioterapia e temozolomida, apresentando recidiva após doze meses. Após a infusão de células CAR-T, observou-se regressão tumoral rápida já no primeiro dia, porém de caráter transitório, com necessidade de nova infusão. Exames moleculares posteriores revelaram perda da expressão de EGFRvIII no tumor recorrente, apesar da permanência de amplificação de EGFR. Esses achados indicam um mecanismo de escape tumoral, onde o glioblastoma reduz o alvo reconhecido pelas células CAR-T, limitando a duração da resposta (Brown et al., 2024).

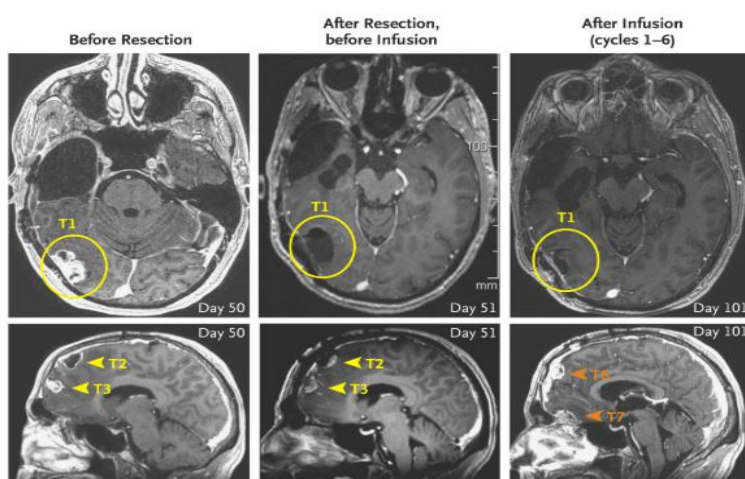


Figura 1. Resultado do primeiro paciente. A infusão intracavitária de células CAR IL13BBζ controlou o tumor apenas no local tratado, enquanto lesões distantes continuaram progredindo (Brown et al., 2024).

Na figura 2 temos o segundo paciente (homem de 72 anos), que apresentou o melhor desfecho clínico. Após uma única infusão de 10×10^6 células CARv3-TEAM-E, a ressonância magnética demonstrou redução progressiva e sustentada do volume tumoral, ultrapassando 60% de regressão em cerca de 70 dias, com manutenção da resposta por mais de 150 dias sem necessidade de terapias adicionais. A análise do líquido cefalorraquidiano mostrou redução progressiva e posterior desaparecimento dos transcritos de EGFRvIII, indicando resposta biológica consistente e prolongada (Brown et al., 2024).

736

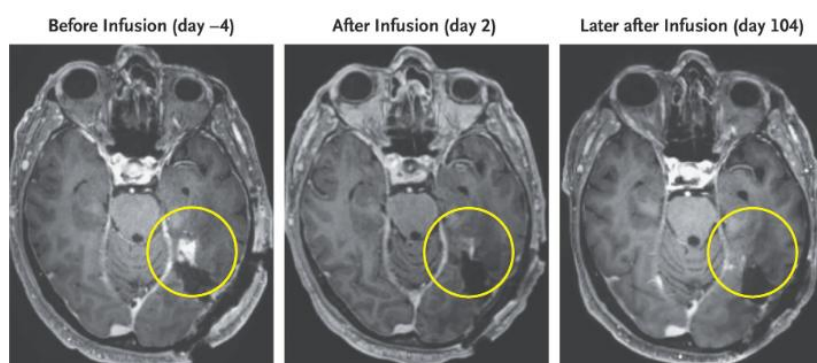


Figura 2. Resultado do segundo paciente. A ressonância magnética mostrou regressão tumoral já no 2º dia após a infusão das células CAR-T, com redução contínua e sustentada ao longo do tempo (Brown et al., 2024).

Na figura 3 temos o terceiro paciente (mulher de 57 anos), que também recebeu células CAR-T após recidiva. Embora a regressão tumoral tenha sido quase completa nos primeiros dias, a doença retornou rapidamente, em menos de um mês. A análise molecular evidenciou que, no momento da recidiva, o tumor havia perdido a expressão de EGFRvIII, mantendo

apenas amplificação de EGFR, reforçando a ideia de que a plasticidade antigênica do glioblastoma constitui uma barreira significativa à manutenção da eficácia terapêutica (Brown et al., 2024).

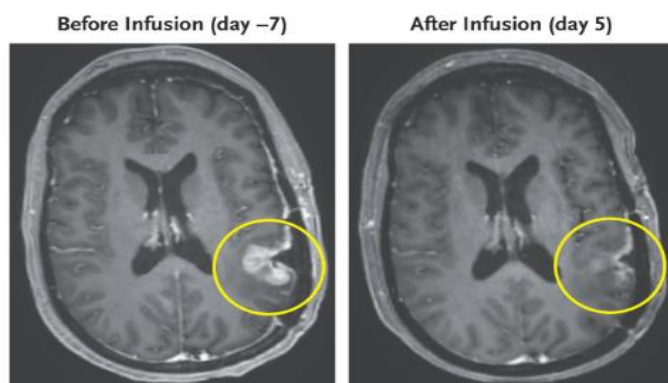


Figura 3. Resultado do terceiro paciente. A ressonância magnética evidenciou regressão tumoral após uma única infusão de células e ficaram abaixo do limite de detecção por um período (Brown et al., 2024).

No conjunto, os três casos demonstraram que as células CAR-T podem induzir respostas rápidas, com potencial para serem duradouras quando o alvo tumoral é mantido, como ocorreu no paciente 2. Entretanto, a perda adaptativa de EGFRvIII, observada nos pacientes 1 e 3, limita a resposta sustentada e evidencia a necessidade de estratégias que envolvam múltiplos antígenos ou formas de impedir o escape imunológico no microambiente tumoral (Brown et al., 2024).

Dessa forma, a discussão reforça que a investigação sobre CAR-T no glioblastoma não apenas aborda um problema clínico crítico, mas também representa uma fronteira científica inovadora, capaz de gerar impacto significativo em termos de sobrevida e paradigmas terapêuticos futuros. A escolha deste tema justifica-se, portanto, por sua relevância, potencial transformador e alinhamento com as tendências emergentes da imunoterapia oncológica.

7. CONCLUSÃO

O glioblastoma continua sendo um dos tumores cerebrais mais agressivos e difíceis de tratar, devido à sua alta heterogeneidade, capacidade de infiltração e resistência às terapias tradicionais. Diante dessas limitações, a terapia com células CAR-T surge como uma alternativa inovadora e promissora, capaz de gerar respostas rápidas e, em alguns casos, regressões significativas do tumor.

Embora ainda esteja em fase experimental e enfrente desafios como o escape tumoral e o microambiente imunossupressor, os resultados recentes demonstram que avanços na engenharia celular, na escolha de múltiplos alvos e nas vias de administração podem melhorar sua eficácia. Assim, conclui-se que as células CAR-T representam um caminho importante para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, com potencial de transformar o tratamento do glioblastoma no futuro.

REFERÊNCIAS

MA, Q.; YANG, B.; ZHANG, X. Advances in glioblastoma therapy: molecular targets and immunotherapeutic strategies. *Frontiers in Oncology*, [S.l.], v. 11, p. 703764, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.703764/full>. Acesso em: 4 maio 2025.

RAMALINGAM, S. S. et al. Mechanisms of resistance to immune checkpoint blockade: overcoming immune evasion in lung cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33986138/>. Acesso em: 4 maio 2025.

SCHUSTER, S. J. et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *The New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 26, p. 2545-2554, 2017. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1610497>. Acesso em: 4 maio 2025.

AL-JUMAILY, R. M. K. et al. CAR-T Cell Therapy in Glioblastoma: Overcoming Challenges. *Cancers*, v. 16, n. 5, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40057825/>. Acesso em: 4 maio 2025.

LÜTTIG, J. et al. CAR-T Cell Therapy for Glioblastoma: State of the Art and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 13, 7174, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/13/7174>. Acesso em: 4 maio 2025.

ZHAO, J. et al. CAR-T Cell Therapy for Glioblastoma: Recent Advances and Future Prospects. *Frontiers in Oncology*, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36275671/>. Acesso em: 4 maio 2025.

SINGH, N. et al. Immunotherapeutic strategies and CAR-T cells in glioblastoma: hurdles and hopes. *Nature Reviews Cancer*, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34665390/>. Acesso em: 4 maio 2025.

MORGAN, R. A. et al. T Cell Receptor Therapy in Glioblastoma: Advances and Challenges. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34113233/>. Acesso em: 4 maio 2025.

LIU, Q. et al. CAR T cell therapy in glioblastoma: from bench to bedside. *Nature Communications*, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38727262/>. Acesso em: 4 maio 2025.

ADHIKARI, A. et al. *Dual-target cell therapy appears to shrink brain tumors*. Penn Medicine, 2024. Disponível em: <https://www.pennmedicine.org/news/news-releases/2024/march/dual-target-cell-therapy-appears-to-shrink-brain-tumors>. Acesso em: 07 ago. 2025.

BURNS, C. M. et al. *Clinical trial results show dramatic regression of glioblastoma after next-generation CAR-T therapy*. Massachusetts General Hospital, 2024. Disponível em: <https://www.massgeneral.org/news/press-release/clinical-trial-results-show-dramatic-regression-of-glioblastoma-after-next-generation-car-t-therapy>. Acesso em: 07 ago. 2025.

CHEN, R. et al. Next-generation CAR-T therapies in glioblastoma. *Nature Cancer*, v. 5, n. 7, p. 1200-1213, 2024. DOI: 10.1038/s41698-024-00753-0. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41698-024-00753-0>. Acesso em: 07 ago. 2025.

LEE, D. W. et al. *Tisagenlecleucel in B-cell acute lymphoblastic leukemia*. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 5, p. 439-448, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1610497. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1610497>. Acesso em: 07 ago. 2025.

LIU, Y. et al. CAR-T cell therapy for glioblastoma: advances and challenges. *Cells*, v. 13, n. 9, p. 726, 2024. DOI: 10.3390/cells13090726. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/9/726>. Acesso em: 07 ago. 2025.

MA, J. et al. Advances in CAR-T therapy for glioblastoma: preclinical and clinical evidence. *Nature Medicine*, 2024. DOI: 10.1038/s41591-024-03138-9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03138-9>. Acesso em: 07 ago. 2025.

MARTIN, S. et al. Next-generation CAR-T cell therapy clinical trial. *New England Journal of Medicine*, 2024. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2314390>. Acesso em: 07 ago. 2025.

SILVA, R. F. et al. Challenges of CAR-T therapy in solid tumors. *PMC*, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10000604/>. Acesso em: 07 ago. 2025.

ZHAO, W. et al. Mechanisms of resistance to CAR-T therapy in glioblastoma. *PMC*, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11241811/>. Acesso em: 07 ago. 2025.

ZHANG, L. et al. Dual-target CAR-T therapy for glioblastoma. *PubMed*, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40057825/>. Acesso em: 07 ago. 2025.

SCHMIDTS, Andrea; SRIVASTAVA, Ambike A.; RAMAPRIYAN, Rishab; et al. Tandem chimeric antigen receptor (CAR) T cells targeting EGFRvIII and IL-13R α 2 are effective against heterogeneous glioblastoma. *Neuro-Oncology Advances*, v. 5, n. 1, p. vdac185, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36751672/>. Acesso em: 17 ago. 2025.

SILVA, F. et al. CAR-NK cell therapy combined with checkpoint inhibition induces durable antitumor responses in glioblastoma. *Nature Cancer*, [S.l.], 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41416-025-02977-8>. Acesso em: 17 ago. 2025.

739

CELLURIS. Gliomas: estudos mostram como o avanço da imunoterapia pode contribuir para o tratamento. 2024. Disponível em: <https://celluris.com/terapia-car-t/gliomas-estudos-mostrar-como-o-avanco-da-imunoterapia-pode-contribuir-para-o-tratamento/#:~:text=CAR%2DT%20e%20os%20gliomas,mantiveram%20por%20aproximadamente%20tr%C3%AAs%20meses>. Acesso em: 29 ago. 2025.

MARCO'S DELLARETTI. Terapia com células CAR-T pode ser o futuro para tratamento de tumor cerebral. 2024. Disponível em: <https://marcosdellaretti.com.br/2024/05/06/terapia-com-celulas-car-t-pode-ser-o-futuro-para-tratamento-de-tumor-cerebral/#:~:text=O%20desafio%20do%20glioblastoma,os%20resultados%20para%20esses%20pacientes>. Acesso em: 29 ago. 2025.

MASS GENERAL HOSPITAL. Q&A about CAR-T therapy for glioblastoma. 2024. Disponível em: <https://www.massgeneral.org/cancer-center/news/q-and-a-about-car-t-therapy-for-glioblastoma#:~:text=O%20que%20s%C3%A3o%20o%C3%A9%20CAR,O%20que%20vem%20a%20seguir?>. Acesso em: 29 ago. 2025.

MED.BR. Nova terapia CAR-T diminuiu o glioblastoma com uma única infusão de células, resultando em rápida regressão do tumor cerebral. Disponível em: <https://www.news.med.br/p/medical-journal/1468082/nova-terapia-car-t-diminuiu-o-glioblastoma-com-uma-unica-infusao-de-celulas-resultando-em-rapida-regressao-do-tumor-cerebral.htm>. Acesso em: 29 ago. 2025.

NATURE CANCER. Next-generation CAR-T therapies in glioblastoma. 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41698-024-00753-0>. Acesso em: 29 ago. 2025.

PUBMED. CAR-T celltherapy for glioblastoma: advancesandchallenges. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38480922/>. Acesso em: 29 ago. 2025.

PMC. CAR-T celltherapy in glioblastoma: frombench to bedside. 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6771592/>. Acesso em: 29 ago. 2025.

PMC. Challenges of CAR-T therapy in solid tumors. 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10000604/#:~:text=tratamento%20do%20glioblastoma.-,Resumo,mais%20eficazes%20para%20essa%20indica%C3%A7%C3%A3o>. Acesso em: 29 ago. 2025.

NCBI GEO. GSE259346. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE259346>. Acesso em: 29 ago. 2025.

CHOI, B. D. et al. Intraventricular CARv3-TEAM-E T cells in recurrent glioblastoma. The New England Journal of Medicine, v. 390, n. 14, p. 1290–1298, 2024. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2314390>. Acesso em: 29 ago. 2025.