

# AVANÇOS EM IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR-T: APLICAÇÕES E DESAFIOS

## *Advances in CAR-T Cell Immunotherapy: Applications and Challenges*

Leidiane de S.R do Nascimento  
Orientador: Prof. Geaneth Martins

### RESUMO

A imunoterapia com células CAR-T (Receptor Quimérico de Antígenos) representa uma inovação significativa no tratamento de cânceres hematológicos refratários, como leucemias e linfomas. Essa abordagem utiliza linfócitos T geneticamente modificados para expressar receptores quiméricos (CARs), os quais são projetados para reconhecer e destruir células tumorais. Os CARs são compostos por um fragmento variável de cadeia única de um anticorpo (ScFv) para o reconhecimento específico do antígeno tumoral, juntamente com um domínio de ativação de células T. A eficácia dessas células CAR-T tem sido aprimorada ao longo das gerações, cada uma com melhorias específicas para aumentar a resposta antitumoral. Apesar dos avanços promissores, a terapia não está isenta de desafios significativos. A síndrome da liberação de citocinas (SLC), por exemplo, pode representar um risco sério para os pacientes, podendo até ser fatal. Além disso, os altos custos e os efeitos adversos limitam sua aplicação, geralmente reservada para casos em que outras opções terapêuticas se mostraram ineficazes. No entanto, iniciativas como as desenvolvidas pelo Instituto Butantan, USP e Hemocentro de Ribeirão, visando estabelecer centros especializados no Brasil, prometem tornar essa tecnologia mais acessível.

**Palavras-chave:** imunoterapia, células CAR-T, câncer hematológico

### ABSTRACT

CAR-T cell immunotherapy (Chimeric Antigen Receptor) represents a significant innovation in the treatment of refractory hematological cancers, such as leukemias and lymphomas. This approach uses genetically modified T lymphocytes to express chimeric receptors (CARs) designed to recognize and destroy tumor cells. CARs consist of a single-chain variable fragment of an antibody (ScFv) for specific antigen recognition, along with a T cell activation domain. The efficacy of CAR-T cells has been enhanced over generations, each with specific improvements to increase the anti-tumor response. Despite promising advances, the therapy is not without significant challenges. Cytokine release syndrome (CRS), for instance, can pose a serious risk to patients and can even be fatal. Additionally, high costs and adverse effects limit its application, typically reserved for cases where other therapeutic options have proven ineffective. However, initiatives such as those developed by the Butantan Institute, USP, and the Hemocentro de Ribeirão, aiming to establish specialized centers in Brazil, promise to make this technology more accessible.

**Keywords:** CAR-T cell therapy, hematological cancer, cytokine release syndrome

## 1. INTRODUÇÃO

A história da terapia com células CAR-T evoluiu ao longo de décadas, resultando em uma revolução no tratamento do câncer. A trajetória começou nos anos 1950 com os primeiros transplantes de medula óssea e continuou com a descoberta do papel dos linfócitos na eliminação de células cancerígenas na década de 1960. A imunoterapia gradualmente se estabeleceu como uma abordagem promissora. Um marco importante foi a criação dos primeiros receptores quiméricos de antígenos em 1987, permitindo que células T fossem geneticamente modificadas para reconhecer e atacar especificamente células tumorais. Nas décadas seguintes, avanços como o uso de vetores retrovirais para modificar células T e a demonstração de eficácia *in vitro* e em modelos animais consolidaram a viabilidade das células CAR-T (Hemocentro de Ribeirão Preto, janeiro de 2023).

Em 2017, a aprovação pela FDA (Food and Drug Administration) marcou um ponto de virada, validando a eficácia clínica das células CAR-T para leucemias e linfomas refratários. No Brasil, o início das aplicações clínicas em 2019 e a criação de centros especializados, como os do Instituto Butantan e da Universidade de São Paulo (USP), evidenciam a expansão global desta terapia (Portal Butantan, 2023).

Com o avanço da ciência e da biotecnologia, as imunoterapias surgiram como uma nova opção para ampliar o espectro de tratamento do câncer, podendo ser aplicadas em diversos tipos de tumores. Essa abordagem fortalece o sistema imunológico do paciente para que ele possa atacar o corpo estranho (NIH, 2017).

Os linfócitos T possuem receptores de células T (TCR) e co-receptores conhecidos como CD4+ (auxiliares) e CD8+ (citotóxico). Estes linfócitos liberam citocinas como interleucinas (IL) e interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) para a proliferação, diferenciação e ativação de outras células do sistema imune, além do reconhecimento de antígenos para sua posterior destruição. Os linfócitos B, ao se diferenciarem em plasmócitos, sintetizam imunoglobulinas (anticorpos), desempenhando papel fundamental na neutralização de antígenos e na criação de memória específica para patógenos. Os linfócitos B também possuem o receptor de antígeno da célula B (BCR), produzido a partir da diferenciação e ativação das células plasmáticas. O reconhecimento de um antígeno pelo sistema imune inicia-se com o estímulo de patógenos, que, ao serem fagocitados pelas células apresentadoras de antígenos (APCs), expõem fragmentos desse patógeno em sua membrana para apresentação aos linfócitos TCD4+ por meio da interação do TCR do linfócito com MHC II (complexo principal de histocompatibilidade classe II), expresso na membrana das APCs. Inicia-se uma cascata de reações, sendo que a sinalização bioquímica para ativar outras células do sistema é mediada pelo CD3.

O reconhecimento do antígeno pelos linfócitos TCD4+ leva à liberação de citocinas que induzem a proliferação dos próprios linfócitos TCD4+, ativam outras células do sistema imune e estimulam a síntese de anticorpos. Além disso, os linfócitos B, ao se diferenciarem em plasmócitos que secretam anticorpos, também atuam como células apresentadoras de antígeno, juntamente com macrófagos e células dendríticas. A função dos linfócitos TCD8+ está relacionada ao reconhecimento e destruição de células nucleadas que foram parasitadas por vírus ou células tumorais que expressam MHC I na sua superfície (Mesquita Júnior et al., 2010).

As terapias modernas contra o câncer estão cada vez mais utilizando abordagens imunoterapêuticas, como os inibidores do ponto de controle imunológico e a terapia celular adotiva (TCA). A TCA inclui linfócitos infiltrantes de tumor (LITs), células T modificadas por receptores de células T (RCT) e células T de receptores de antígenos quiméricos (CAR), que são inovadoras no tratamento do câncer. As células CAR combinam a funcionalidade das células T com a especificidade do antígeno de um anticorpo, podendo se ligar diretamente ao antígeno tumoral sem a necessidade de processamento pelo sistema HLA. A terapia com células CAR-T direcionadas especificamente para CD19 tem demonstrado resultados altamente promissores em malignidades de células B, como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crônica (LLC) e linfoma não-Hodgkin (LNH), devido à expressão generalizada desse antígeno nos tumores de linfócitos B. Por outro lado, a terapia com células CARs pode desencadear reações adversas, como síndrome de liberação de citocinas (SLC) e síndrome de neurotoxicidade (Portal Butantan, 2023).

Este estudo discute o papel das células CAR-T como um avanço significativo no tratamento de doenças hematopoiéticas devido à sua alta especificidade, oferecendo esperança para pacientes que não respondem às terapias convencionais. A CAR-T é geralmente considerada como uma opção terapêutica de última instância, utilizada após outras opções terem sido esgotadas. Desde o início dos estudos, houve avanços na estrutura das CAR-T, tornando-as mais eficazes contra tumores. Há expectativas de que, no futuro, essa terapia possa ser aplicada também em tumores sólidos, embora enfrente desafios devido ao microambiente tumoral que dificulta sua chegada ao local específico do tumor

## **2. DESENVOLVIMENTO**

### *2.1 Compreensão da Estrutura das Células CAR-T: Implicações e Avanços*

Atualmente, existem quatro gerações de receptores CAR-T, cada uma diferenciada pela especificidade na ativação dos linfócitos T. As células T reconhecem e eliminam células infectadas através da detecção de antígenos microbianos, mediada pelo complexo de

histocompatibilidade. A interação do TCR com um complexo específico de histocompatibilidade e peptídeos desencadeia uma cascata de sinalização, iniciando com a fosforilação de ITAM nos domínios de ativação baseados em tirosina das proteínas acessórias CD3 $\zeta$ , CD3 $\gamma$ , CD3 $\delta$  e CD3 $\epsilon$  (CARTELLIERI et al., 2010).

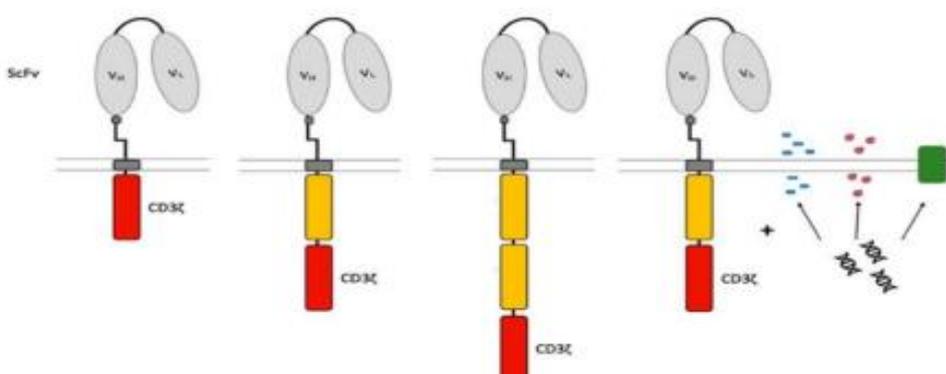
A estrutura básica de um CAR-T compreende três domínios comuns em suas quatro gerações: um domínio extracelular contendo um scFv para ligação ao antígeno tumoral, uma região transmembranar com CD8, e um domínio intracelular de sinalização com a cadeia zeta da molécula CD3. A primeira geração de CAR-T utiliza um scFv com especificidade para antígenos de células tumorais e possui CD3 zeta como domínio de sinalização, ativando os linfócitos T independentemente do MHC. No entanto, esta geração enfrenta limitações na capacidade proliferativa a longo prazo e na citotoxicidade insuficiente contra células-alvo (CARTELLIERI et al., 2010) e (Portal Butantan, 2023).

A segunda geração CAR-T introduziu moléculas coestimulatórias como CD28, melhorando a capacidade proliferativa e aumentando a citotoxicidade, especialmente contra células B expressando CD19. A terceira geração CAR-T utiliza múltiplas moléculas coestimulatórias, como CD28 e CD137, enquanto a quarta geração (TRUNKs) combina características da segunda geração com liberação de citocinas, como a interleucina-12, para reduzir a imunossupressão em tumores sólidos (CARTELLIERI et al., 2010)

Atualmente, no Brasil, a terapia CAR-T é direcionada ao tratamento de leucemia linfoblástica aguda de células B, linfoma não Hodgkin de células B e mieloma múltiplo, com produtos aprovados pela ANVISA como Kymriah, Carvykti, Yescarte e Tecartus.

Além disso, existem quatro produtos CAR-T direcionados especificamente à proteína CD-19 para tratamento de leucemia linfoblástica aguda de células B ou linfoma não-Hodgkin, aprovados pela FDA (Portal Butantan, 2023).

Figura 1: Gerações quiméricas de receptores de antígenos



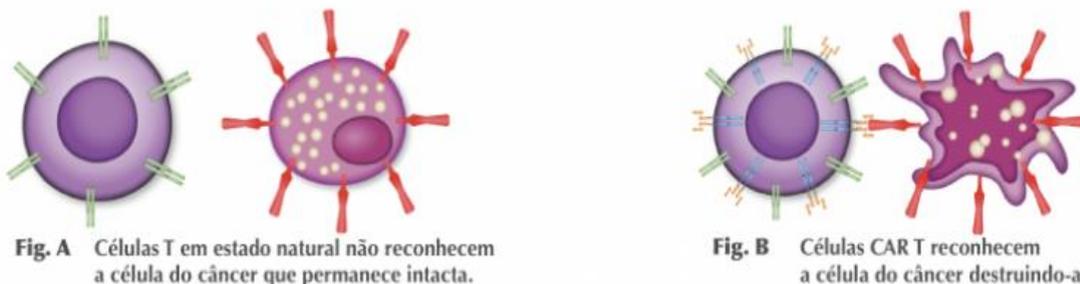
Fonte: Adaptado de CARTELLIERI (2010).

## 2.2 Produção das Células CAR-T: Aplicações e desafios

A manufatura das células CAR-T inicia-se com o isolamento de linfócitos T do paciente (autólogo) ou de um doador saudável (allogênico) por meio de leucaférese. Esse procedimento separa os leucócitos do sangue, os quais são enriquecidos em linfócitos T e lavados com anticoagulantes. Subconjuntos de células T CD4/CD8 são separados utilizando marcadores específicos como conjugados ou esferas de anticorpos (Alnefaie, 2021; Levine, 2017; Zhang, 2021).

Após esta etapa, as células T são cultivadas e ativadas com células apresentadoras de antígenos autólogas ou com anticorpos monoclonais anti-CD3 ou anti-CD28, frequentemente combinados com citocinas como a IL-12 para promover rápida proliferação celular. Vetores virais ou não virais são utilizados para entregar material genético estranho (RNA ou DNA) às células T. Vetores virais, como retrovírus geneticamente modificados, são eficazes na transferência genética, mas podem apresentar riscos de tumorigênese e toxicidade. Vetores não virais, como os baseados em transposons como o "sleeping beauty" (SB), oferecem uma alternativa mais precisa e segura para entrega genética (Alnefaie, 2021; Levine, 2017; Zhang, 2021).

Figura 2 – Receptor de superfície



Resumo em forma de figura que mostra o receptor de superfície capaz de identificar e destruir a celular especificar. (Fonte: Centro de terapia celular, disponível em: <https://ctcusp.org/celulas-t-car/o-quesao-celulas-car-t/>).

A etapa subsequente envolve a expansão celular em biorreatores até que as células atinjam o volume desejado para re-infusão no paciente. Antes da re-infusão, o paciente recebe uma quimioterapia de linfodepleção nas 48 a 96 horas anteriores para criar um ambiente imunológico propício à proliferação e função ideal das células CAR-T. É essencial que os testes de contaminação sejam negativos para bactérias, fungos, micoplasmas e endotoxinas,

e que a expressão de CD19 seja confirmada por citometria de fluxo. Após esses cuidados, as células geneticamente modificadas são re-infundidas e o paciente é monitorado para detectar possíveis efeitos adversos da terapia imunológica tais como a síndrome de liberação de citocinas (SLC) ou a neurotoxicidade.

A SLC é uma resposta inflamatória sistêmica que pode ocorrer após a infusão de células CAR-T, a ativação das células CAR-T leva à liberação rápida e em grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e outras. Características mais comuns dos sintomas podem variar de febre e calafrios a hipotensão, taquicardia, dificuldades respiratórias e, em casos severos, disfunção de múltiplos órgãos uma série de sintomas sistêmicos por conta desse sistema imunológico super ativado, nestes casos ocorre o suporte sintomático, controle da febre e, em casos graves, terapia imunossupressora com corticosteroides ou bloqueadores de citocinas, como tocilizumabe (anti-IL-6) (Portal Butantan, 2023).

Neurotoxicidade (Encefalopatia relacionada a CAR-T): é uma complicação neurológica associada à terapia com células CAR-T, podendo variar de leve confusão a encefalopatia grave. A causa exata não é totalmente compreendida, mas acredita-se que a ativação excessiva de células CAR-T e a liberação de citocinas possam desempenhar um papel. Os sintomas podem incluir confusão, delírio, tremores, dificuldades de fala, convulsões e em casos graves, coma. O tratamento envolve monitoramento cuidadoso, controle dos sintomas com corticosteroides e, em alguns casos, atraso na infusão de células CAR-T ou tratamento com tocilizumabe para controlar a resposta inflamatória. Ambas as condições são complicações potenciais importantes das terapias com células CAR-T e requerem manejo multidisciplinar para minimizar riscos e maximizar os benefícios terapêuticos. Todo o processo de produção da terapia CAR-T pode levar aproximadamente três semanas, sendo esta a etapa mais demorada (Alnefaie, 2021; Cappel, 2023; Ramos, 2021; Seber, 2021) e (Portal Butantan, 2023).

Figura 3 – Função efetora do linfócito T CD8+ contra a célula tumoral

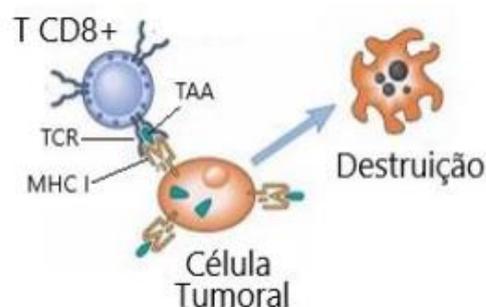


Figura 4 – Produção das CAR-T



Resumo em forma de figura que retrata o processo da realização e aplicação da terapia CAR-T Cell. (Fonte: Centro de terapia celular, disponível em: <https://ctcusp.org/celulas-t-car/o-quesao-celulas-car-t/>).

Os resultados e discussão da pesquisa clínica com terapia celular CAR-T no Brasil demonstram um avanço significativo no tratamento de cânceres hematológicos, especialmente no linfoma não Hodgkin de células B e na leucemia linfóide aguda. Inicialmente conduzidos em pacientes através de testes compassivos, os quais são autorizados como último recurso médico, nove pacientes foram tratados, resultando na remissão total ou parcial do câncer em grande parte dos casos (Portal Butantan, 2023).

O estudo avançará para a fase 1 de ensaios clínicos no primeiro semestre de 2023, envolvendo um grupo de 20 pacientes com linfoma não Hodgkin de células B e 20 pacientes com leucemia linfóide aguda do tipo B. Estes pacientes, com idades entre 18 e 70 anos, apresentaram recidiva da doença após tratamentos convencionais e não são candidatos a transplante de medula óssea (Portal Butantan, 2023).

A fase inicial dos ensaios clínicos focará na segurança do tratamento, monitorando os efeitos adversos a curto e longo prazo, além da avaliação da resposta clínica aos 30 e 90 dias após a infusão das células CAR-T. O estudo também investigará a duração da resposta terapêutica e a sobrevida geral dos participantes, sendo acompanhados por um período de 12 anos para verificar a ausência da doença, critério para considerar a cura (Portal Butantan, 2023).

Este estudo clínico é crucial para subsidiar a aprovação da terapia CAR-T pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e eventual inclusão no Sistema Único de Saúde (SUS). Embora a terapia já seja aprovada em outras regiões como nos Estados Unidos desde 2017, seu custo elevado a torna inacessível para muitos pacientes, chegando a US\$ 500 mil por pessoa. A iniciativa entre Butantan, USP e Hemocentro visa disponibilizar o tratamento de forma gratuita, caso aprovado (Portal Butantan, 2023).

A expansão dos ensaios clínicos para as fases 2 e 3 será fundamental para avaliar a eficácia do tratamento em uma amostra maior de pacientes, consolidando ainda mais sua aplicação e benefícios no contexto nacional (Portal Butantan, 2023).

### **3. METODOLOGIA**

#### *3.1 Tipo de estudo*

Com o objetivo de explorar a terapia celular utilizando tecnologia de células CAR-T, realizou-se uma revisão bibliográfica de artigos científicos obtidos nas plataformas PubMed, Scielo e Google Scholar. Os termos de busca utilizados foram: Imunoterapia, Receptor quimérico de antígeno, CAR-T, CD19, Reações adversas, assim como seus correspondentes em língua inglesa.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: publicações nas línguas portuguesa e inglesa, acesso livre, abordagem da temática de revisão integrativa, e indexação nos bancos de dados mencionados. Foram excluídas publicações não pertinentes ao tema proposto.

A revisão bibliográfica foi realizada com foco em artigos publicados entre 2019 a 2023, identificados nas bases de dados mencionadas. As palavras-chave utilizadas foram: leucemia linfoblástica aguda do tipo B, CAR-T cell, type B acute lymphoblastic leukemia.

Foram identificadas 15 publicações, entre artigos e revista Científica, sendo selecionados para análise final 6 artigos e 2 revistas Científica. Os critérios de inclusão consideraram a relevância dos conteúdos para as palavras-chave definidas, a acessibilidade dos materiais e a extensão do período inicial de busca. Os critérios de exclusão incluíram a falta de informações relevantes e dificuldades de acesso aos textos na íntegra

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos dados obtidos na revisão bibliográfica sobre a terapia com células CAR-T revelou avanços significativos, tanto em termos de eficácia quanto de desafios associados à aplicação clínica dessa abordagem no Brasil. Os resultados são discutidos a seguir, com base em estudos e ensaios clínicos realizados, incluindo aqueles conduzidos pelo Instituto Butantan, USP e Hemocentro de Ribeirão Preto.

Os estudos revisados demonstram que a terapia CAR-T, especificamente direcionada ao antígeno CD19, tem mostrado eficácia promissora no tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) e linfoma não-Hodgkin (LNH). De acordo com o Portal Butantan (2023), a introdução da terapia CAR-T no Brasil tem proporcionado remissões completas e parciais em uma proporção significativa de pacientes que não responderam a tratamentos convencionais. Em ensaios clínicos iniciais, como o mencionado no estudo de fase 1, 20 pacientes com LNH e 20 pacientes com LLA participaram, com resultados encorajadores quanto à remissão da doença.

Além disso, a revisão revelou que os produtos CAR-T aprovados pela ANVISA, como Kymriah, Carvykti, Yescarte e Tecartus, têm sido utilizados para tratar leucemia linfoblástica aguda, linfoma não-Hodgkin de células B e linfoma de células do manto (LCM), recidivado ou refratário. Estes produtos têm demonstrado alta eficácia, comprovado por resultados clínicos positivos e aprovação em outros países, como os Estados Unidos (Portal Butantan, 2023).

Os dados obtidos estão em concordância com a literatura existente sobre a eficácia e os desafios da terapia CAR-T. A eficácia na leucemia e linfomas hematológicos é amplamente reconhecida, como evidenciado pelos resultados positivos dos ensaios clínicos descritos por Keats (2020) e Silva et al. (2021). A melhoria contínua das gerações de CAR-T, desde a primeira até a quarta geração, é consistente com as observações de Cartellieri et al. (2010), que destacam a evolução das moléculas coestimulatórias e a integração de citocinas para enfrentar desafios como a imunossupressão em tumores sólidos.

O impacto da terapia CAR-T no tratamento de neoplasias hematológicas representa um avanço significativo, especialmente para pacientes que não têm opções terapêuticas eficazes. Os ensaios clínicos em andamento no Brasil e a possível inclusão dessa terapia no Sistema Único de Saúde (SUS) são passos importantes para aumentar a acessibilidade e potencialmente melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

No entanto, a alta complexidade e custo da terapia CAR-T, como mencionado, ainda são barreiras significativas. A inovação contínua e a redução de custos são necessárias para tornar essa terapia mais acessível globalmente. A expansão para tumores sólidos e a abordagem personalizada na terapia CAR-T são áreas promissoras, mas exigem mais pesquisa e desenvolvimento para superar os desafios atuais, como a dificuldade de acesso aos microambientes tumorais (Silva, E. V. de Set al., 2021).

A terapia CAR-T representa um avanço notável no tratamento de neoplasias hematológicas, mostrando uma eficácia significativa em leucemias e linfomas. Contudo, a gestão de efeitos adversos e a produção complexa das células CAR-T continuam a ser desafios importantes. A pesquisa em andamento no Brasil é promissora e pode levar a uma maior acessibilidade e melhorias na terapia, mas a inovação contínua é essencial para enfrentar os desafios existentes e expandir a aplicação da terapia para tumores sólidos.

## **1. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Nas últimas décadas, a imunoterapia tem sido extensivamente estudada, especialmente no contexto das doenças oncológicas. A terapia com células T modificadas geneticamente para expressar receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) surge como uma abordagem inovadora no tratamento de neoplasias hematológicas. O sistema imunológico possui naturalmente a capacidade de reconhecer e combater microrganismos e células anormais por meio de células efetoras que respondem a estímulos. No entanto, diversos mecanismos tumorais conseguem evadir essa resposta imune, permitindo o estabelecimento e crescimento dos tumores.

A terapia CAR-T representa uma promissora alternativa terapêutica, potencializando a resposta das células T para a eficaz eliminação de tumores. Pesquisadores têm dedicado esforços significativos para aprimorar sua eficiência, especificidade e minimizar os efeitos colaterais adversos. A infusão das células CAR-T desencadeia uma resposta imunológica intensa contra as células tumorais, o que pode resultar em reações adversas graves se não controladas adequadamente, podendo levar a complicações severas, inclusive à morte.

Portanto, diante dos resultados observados, a terapia CAR-T representa uma alternativa promissora para o tratamento de neoplasias hematológicas refratárias aos tratamentos convencionais. Atualmente aplicada com sucesso em casos de leucemia linfocítica crônica, linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo, a pesquisa continua para estender

sua eficácia a outros tipos de câncer. Apesar de suas vantagens, como a capacidade comprovada de eliminar a doença em casos refratários à quimioterapia convencional, seu uso é restrito e ainda não está amplamente disponível. A quimioterapia combinada com radioterapia e transplante de medula óssea permanece como opções primárias de tratamento, oferecendo altas taxas de cura aos pacientes. Além disso, a disponibilidade e o custo acessível desses tratamentos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) os tornam mais viáveis financeiramente e acessíveis à população em geral.

## REFERÊNCIAS

1. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa aprova 3º produto de terapia avançada para tratamento do câncer**. [s.l.], 7 abr. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias/anvisa/2022/anvisa-aprova-3o-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-do-cancer>. Acesso em: 7 abr. 2023.
2. ALNEFAIE, Alaa et al. **Chimeric antigen receptor T-cells**: an overview of concepts, applications, limitations, and proposed solutions. NIH, [s.l.], 22 jun. 2022.
3. BAEKER BISPO, J. A.; PINHEIRO, P. S.; KOBETZ, E. K. **Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma**. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, v. 10, n. 6, 2020.
4. CRUZ, Maria Teresa; MATEUS, Daniela Marques; BORGES, Olga. **Células T com receptor de antígeno quimérico (CAR)**: uma nova estratégia imunoterapêutica. Revista Portuguesa de Farmacoterapia, v. 11, n. 2-3, p. 39-48, 2019.
5. INSTITUTO BUTANTAN. Butantan, USP, Hemocentro de Ribeirão Preto. **lançam maior programa de terapias avançadas para tratamento de câncer da América Latina**. [s.l.], 7 abr. 2023. Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/butantan-usp-e-hemocentro-de-ribeirao-pretolancam-maior-programa-de-terapias-avancadas-para-tratamento-de-cancer-daamerica-latina>. Acesso em: 7 abr. 2023.
6. MELENHORST, J. J. et al. **Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4+ CAR T cells**. Nature, v. 602, n. 7897, p. 503-509, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04390-6>
7. MESQUITA JÚNIOR, D. et al. **Sistema imunitário - parte II**: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 50, n. 5, p. 552-580, 2010.
8. O QUE SÃO CÉLULAS CAR-T. [s.l.]: **CTC USP**, [s.d.]. Disponível em: <https://ctcusp.org/celulas-t-car/o-que-sao-celulas-car-t/>. Acesso em: 1 ago. 2024.
9. RAMOS, Rodrigo Nalio et al. **Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. VII**. Present and future of technologies for production of CAR cell therapies. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, [s.l.], 16 nov. 2021.

10. SEBER, Adriana et al. Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre células geneticamente modificadas. II: **Terapia com células CAR-T para pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda 47 CD19+**. ABHH - Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, [s.l.], 1 jan. 2021. Disponível em: <https://abhh.org.br/wp-content/uploads/2021/08/II.-Terapia-com-celulas-T-CAR-para-pacientes-adultos-e-criancas-portadores-de-leucemia-linfoide-aguda-CD19-1.pdf>. Acesso em: 9 ago. 2023.
11. SILVA, E. V. de S. et al. **Elucidando a imunovigilância e imunoeedição tumoral: uma revisão abrangente**. Ciência Animal Brasileira, v. 22, e-68544, 20.