

UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

TERAPIA COM CÉLULAS T CAR ANTI-CD19 EM PACIENTES COM MIELOMA
MÚLTIPLO RECIDIVANTE OU REFRATÁRIO

NATALIA CAMILA CORREIA MENDES

MARINGÁ – PR

2024

Natalia Camila Correia Mendes

**TERAPIA COM CÉLULAS T CAR ANTI-CD19 EM PACIENTES COM MIELOMA
MÚLTIPLO RECIDIVANTE OU REFRATÁRIO**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Dr. Daniel Vicentini de Oliveira.

MARINGÁ – PR

2024

FOLHA DE APROVAÇÃO (OBRIGATÓRIO)

NOME DO ALUNO [INSERIR AQUI]

TÍTULO DO TRABALHO [INSERIR AQUI]

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em _____ da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em _____, sob a orientação do Prof. Dr. (Titulação e nome do orientador).

Aprovado em: ____ de _____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

TERAPIA COM CÉLULAS CAR ANTI-CD19 EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO RECIDIVANTE OU REFRATÁRIO

Natalia Camila Correia Mendes

RESUMO

O objetivo desta pesquisa é avaliar tanto a segurança quanto a eficácia clínica da terapia quimérica de células T em receptores de antígenos, como uma abordagem para o tratamento do mieloma múltiplo recidivante ou refratário, com o potencial de melhorar substancialmente o prognóstico desses pacientes. O estudo consiste em uma revisão de escopo. Até o momento, os resultados obtidos são altamente promissores, indicando que a terapia com células T CAR pode oferecer benefícios significativos para pacientes com cânceres hematológicos, apresentando-se como uma alternativa crucial aos tratamentos convencionais, com a vantagem de minimizar os efeitos colaterais associados. Notavelmente, taxas de melhoria superiores a 80% foram observadas em pacientes com doenças malignas de células B e linfoma de células B. Esses dados sugerem uma resposta robusta ao tratamento, com implicações profundas para a perspectiva e qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Anticorpos monoclonais; Mieloma plasmocitário; Atualizações oncológicas.

ANTI-CD19 CAR T CELL THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

ABSTRACT

The aim of this research is to evaluate both the safety and clinical efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy as an approach for treating relapsed or refractory multiple myeloma, with the potential to substantially improve the prognosis of these patients. The study consists of a scoping review. Thus far, the results obtained are highly promising, indicating that CAR T-cell therapy may provide significant benefits for patients with hematologic cancers, serving as a crucial alternative to conventional treatments while minimizing associated side effects. Notably, improvement rates exceeding 80% have been observed in patients with B-cell malignancies and B-cell lymphoma. These findings suggest a robust treatment response, with profound implications for the outlook and quality of life of these patients.

Keywords: Monoclonal antibodies; Plasma cell myeloma; Oncology updates.

1 INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna incurável da medula óssea, caracterizada pela proliferação descontrolada e neoplásica de plasmócitos, células B produtoras de anticorpos. Este acúmulo excessivo de imunoglobulina no sangue resulta em sintomas clínicos distintos, como hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões líticas nos ossos¹.

Para estabelecer um regime terapêutico eficaz do MM, é essencial considerar fatores como idade, genética do tumor, comorbidades e estado clínico do paciente². Apesar da diversidade de tratamentos disponíveis, muitos pacientes enfrentam recidiva, refratariedade e desenvolvimento de resistência aos fármacos convencionais³. Diante desse cenário, crescem as evidências em favor da terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19 e anti-antígeno de maturação de células B (BCMA) para o tratamento do mieloma múltiplo refratário.

Estudos demonstraram que a terapia com células T CAR apresenta uma taxa de resposta impressionante, variando de 80% a 100% em pacientes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário^{4,5}. Vale destacar que, uma das vantagens distintas da terapia com células T CAR é sua capacidade de proporcionar uma resposta duradoura com uma única infusão, eliminando a necessidade de repetidas administrações¹.

O CD19 é uma molécula de superfície presente em cerca de 95% das células B malignas. As células T CAR, geneticamente modificadas, têm a capacidade única de superar a tolerância imunológica, redirecionando eficazmente as células T citotóxicas para atacar as células tumorais⁶. O processo de produção do TCAR envolve a ativação da célula T, que, após modificações genéticas, adquire a capacidade de se ligar a um antígeno específico, funcionando essencialmente como um receptor sintético de superfície celular. Esse redirecionamento das células T citotóxicas oferece uma nova abordagem terapêutica promissora no combate ao mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas⁵.

A expressão do CAR na membrana das células T permite a reprogramação da especificidade celular, gerando linfócitos com atividade antitumoral⁷. O domínio intracelular do CAR desempenha um papel crucial na sinalização do receptor, sendo responsável por induzir a função efetora dos linfócitos quando ativado⁸. Este domínio desencadeia uma cascata de eventos intracelulares que levam à ativação das células T CAR e à subsequente resposta antitumoral. Portanto, a terapia com células T CAR representa uma

abordagem promissora no tratamento de diversas doenças, especialmente no combate aos tumores⁹.

Apesar de ser uma terapia promissora com resultados comprovados, existem algumas limitações. As principais limitações da terapia com células T CAR incluem a síndrome de liberação de citocinas, neurotoxicidade associada às células efetoras imunes (ICANS), citopenia prolongada, hipogamaglobulinemia, aumento do risco de complicações infecciosas, escape tumoral e resistência ao tratamento¹⁰. No entanto, em resposta a esses desafios, a terapia tem mostrado uma eficácia notável. Estudo de Wudhikarn et al.¹¹ com células T CAR anti-BCMA revelou respostas de alta qualidade, incluindo negatividade residual mínima da doença em pacientes com mieloma múltiplo fortemente pré-tratados.

Para abordar essas questões, estão sendo implementadas estratégias como a otimização do design do CAR, a adaptação dos processos de fabricação para gerar células de memória precoce e a exploração de abordagens como o direcionamento de antígenos duplos e terapias combinadas para prolongar a persistência do tratamento¹². Além disso, a terapia tem demonstrado benefícios substanciais, melhorando a sobrevida, oferecendo possibilidades de remissão e aumentando a qualidade de vida para pacientes bem-sucedidos¹³.

Desta forma, ao analisar minuciosamente as bases científicas, as limitações e as estratégias para superar desafios terapêuticos, este estudo busca fornecer subsídios valiosos para profissionais de saúde e pesquisadores, auxiliando-os na tomada de decisões informadas na prática clínica. Além disso, espera-se que essa pesquisa estimule o progresso científico ao identificar lacunas de conhecimento e áreas que requerem mais investigação. Isso, por sua vez, pode impulsionar a pesquisa e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas destinadas a aprimorar a eficácia e a segurança da terapia com células T CAR CD19 no tratamento do mieloma múltiplo.

Diante do exposto, este estudo levanta questões fundamentais: como é conduzida a células T CAR ANTI –CD19 em pacientes com MM recidivante ou refratário? Quais são as limitações associadas a essa abordagem terapêutica e como podem ser superadas? Qual é a eficácia do tratamento e qual população poderia se beneficiar mais? Portanto, o objetivo desta pesquisa é avaliar tanto a segurança quanto a eficácia clínica da terapia quimérica de células T em receptores de antígenos, como uma abordagem para o tratamento do MM recidivante ou refratário, com o potencial de melhorar substancialmente o prognóstico desses pacientes

METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste estudo é baseada em uma revisão de escopo de literatura. O intuito foi obter uma base teórica sólida e atualizada sobre a terapia com células T em receptores de antígenos. A população-alvo consiste em pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo que foram recidivantes ou refratários ao tratamento convencional.

A revisão foi conduzida por meio da consulta às bases de dados: PubMed e Web of Science. Os artigos selecionados para revisão foram dos últimos cinco anos, nos idiomas Inglês e Português. Os descritores utilizados na busca dos artigos foram: Mieloma plasmocítico, anticorpos monoclonais e atualizações oncológicas. Também foi utilizado o operador booleano “OR” para selecionar artigos contendo informações sobre a terapia anti-CD19 e sobre mieloma múltiplo, aparecendo ambos no mesmo artigo ou em artigos separados.

Os dados obtidos dos estudos selecionados foram analisados e sintetizados de forma a fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre a terapia com células T em receptores de antígenos no contexto do mieloma múltiplo recidivante ou refratário. Foram explorados os resultados dos estudos, as metodologias utilizadas, as conclusões alcançadas e as lacunas de conhecimento identificadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como resultados obtidos, foram encontrados 109 artigos publicados no Web of Science e 141 no PubMed sobre mieloma múltiplo, uso de terapia com anticorpo monoclonal, limitações e atualizações de tratamento. No entanto, para esse trabalho foram priorizados estudos observacionais, por isso 237 artigos foram excluídos desta revisão.

Foram selecionados nove artigos que continham informações necessárias para orientar o leitor sobre o que é mieloma múltiplo, a utilização da terapia T CAR ANTI-CD19 como tratamento, publicações sobre a vantagem do uso dessa terapia no mieloma múltiplo

R/R e, estudos que continham atualizações de outros tratamentos que, quando associados ao anti-CD19, dariam resultados mais favoráveis.

De acordo com o estudo conduzido por Berdeja et al.¹⁴, uma única infusão de células T demonstrou desencadear respostas rápidas e sustentadas em pacientes com mieloma múltiplo recidivante ou refratário. A grande maioria dos pacientes alcançou uma resposta parcial (97%), sendo que 79% desses obtiveram esse resultado dentro de apenas um mês após o tratamento. Além disso, 67% dos pacientes alcançaram uma resposta completa rigorosa. Embora não tenha sido determinada a duração exata da resposta e da sobrevida livre de progressão, 72% dos pacientes mantiveram respostas profundas após um acompanhamento médio de 12,4 meses. A negatividade mínima da doença residual foi alcançada por 93% dos pacientes em um mês e por 94% daqueles que alcançaram resposta completa ou melhor. O uso da terapia com células CAR T demonstrou superioridade em relação a outras terapias comparáveis, tais como belantamab mafodotina, selinexor e idecabtagene vicleucel.

Apesar da ocorrência de síndrome mielodisplásica ou leucemia mielóide aguda e neurotoxicidade em 21% dos pacientes, as estratégias de monitoramento e mitigação parecem ser eficazes. A sobrevida livre de progressão em 12 meses parece ser clinicamente significativa até o momento.

Já o estudo conduzido por Chen et al.¹ investigou pacientes com MM do subtipo IgD, que geralmente apresentam um prognóstico desfavorável e uma menor expectativa de vida em comparação com os subtipos não-IgD. Tratamentos convencionais, como altas doses de melfalano e transplante autólogo de células-tronco (ASCT), têm demonstrado eficácia limitada nesse grupo específico. Estudos anteriores destacaram que pacientes com MM IgD submetidos a tratamentos convencionais tiveram uma sobrevida livre de eventos e uma sobrevida global significativamente mais curtas do que pacientes com subtipos não-IgD. Além disso, muitos desses pacientes progrediram para doença refratária/recorrente (R/R), pois terapias mais recentes ainda não estavam amplamente disponíveis.

No entanto, a terapia com células T CAR surgiu como uma alternativa promissora para pacientes com MM R/R. Este estudo investigou a eficácia e segurança dessa abordagem em pacientes com MM IgD, resultando em achados encorajadores. A terapia com células T CAR anti-BCMA e anti-CD19, ou anti-BCMA isoladamente, demonstrou induzir respostas em todos os pacientes incluídos, com a maioria alcançando uma resposta completa sustentada e alguns mantendo remissões prolongadas. Apesar dos benefícios observados, a terapia com células T CAR ainda está associada a algumas toxicidades, sendo a

síndrome de liberação de citocinas a mais comum, embora geralmente tratável. Outras toxicidades hematológicas foram observadas, mas gerenciáveis com medidas de suporte.

Os resultados obtidos nos estudos de Gong et al.¹⁵ e Wudhikarn et al.¹¹ destacam que, apesar da aprovação dessa terapia por várias instituições, ainda persistem importantes limitações relacionadas aos receptores de antígeno quimérico CAR, as quais estão sendo abordadas. Essas limitações incluem a ocorrência da síndrome de liberação de citocinas, a neurotoxicidade associada às células efectoras imunes (ICANS), a citopenia prolongada, a hipogamaglobulinemia e o aumento do risco de complicações infecciosas devido à desregulação do sistema imunológico e à presença de malignidades hematológicas associadas¹¹.

A Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC) ocorre quando as células T CAR são ativadas, desencadeando uma resposta inflamatória sistêmica¹⁵. A Neurotoxicidade Associada às Células Efectoras Imunes (ICANS) também pode ocorrer em alguns casos, causando toxicidade neurológica com sintomas como confusão, delírio e convulsões. Além disso, a terapia pode levar à citopenia prolongada e hipogamaglobulinemia, afetando a produção de células sanguíneas normais, como células vermelhas, brancas e plaquetas, bem como a redução dos níveis de imunoglobulinas. A imunossupressão causada pela terapia também pode aumentar o risco de complicações infecciosas. Para prevenir a SLC, são adotadas medidas de monitoramento cuidadoso dos pacientes e terapias imunossupressoras¹⁵.

A ICANS é abordada por meio do monitoramento rigoroso, administração de medicamentos neuroprotetores e ajuste da dose das células T CAR. A Citopenia Prolongada e Hipogamaglobulinemia são gerenciadas com a administração de fatores de crescimento hematopoiético e terapia de reposição de imunoglobulina. Já as complicações infecciosas são tratadas com profilaxia antimicrobiana e monitoramento cuidadoso de infecções¹¹.

No estudo conduzido por Wang et al.¹⁶, de um total de 69 pacientes analisados, 62 receberam infusão combinada de células T CAR anti-BCMA e anti-CD19, com um acompanhamento médio de 21,3 meses. A taxa de resposta global foi de 92%, com resposta completa ou melhor em 60% dos pacientes. A negatividade residual mínima da doença foi confirmada em 77% dos pacientes com detecção disponível. A duração mediana estimada da resposta foi de 20,3 meses, enquanto a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 18,3 meses, e a sobrevida global mediana não foi alcançada. Pacientes com doença extramedular apresentaram uma sobrevida significativamente inferior. Síndrome de liberação de citocinas

foi observada em 95% dos pacientes, com 10% apresentando grau 3 ou superior. Eventos neurotóxicos ocorreram em 11% dos pacientes, sendo que 3% foram classificados como grau 3 ou superior. Efeitos adversos tardios foram raros, incluindo aplasia de células B, hipogamaglobulinemia e infecções.

Na pesquisa conduzida por Atilla e Atilla⁶, a terapia com células T CAR anti-CD19 e anti-BCMA emerge como um avanço revolucionário na hematologia maligna, transformando significativamente o paradigma de tratamento. No entanto, apesar dos esforços intensivos, apenas metade dos pacientes alcança benefícios a longo prazo. A resistência das células T CAR representa uma desvantagem importante, incluindo a falta de persistência das células T CAR, a exaustão das células T, o escape do antígeno alvo, a mudança de linhagem, mutações genéticas e fatores relacionados ao tumor e ao microambiente tumoral.

Conforme os autores⁶, para superar essa resistência ou recaída, diversas estratégias têm sido propostas, incluindo a otimização do design do CAR, a manutenção da aptidão das células T, a melhoria das condições de fabricação, o direcionamento de múltiplos antígenos, o uso de produtos alogênicos universais e a combinação com outros fármacos para neutralizar os efeitos negativos do microambiente tumoral. A crescente evidência do potencial das células T CAR moldará o futuro da terapia e permitirá sua aplicação mais ampla em malignidades de células B¹⁷.

Os resultados encontrados no estudo de Yang et al.¹⁸ se baseiam no tipo de terapia com células CAR-T denominada FasT CAR-T em pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B). A terapia convencional com células CAR-T anti-CD19, apesar de eficaz, é limitada por seu alto custo e longo processo de produção. A FasT CAR-T foi desenvolvida para reduzir significativamente o tempo de fabricação, mantendo sua eficácia terapêutica. A produção das células FasT CAR-T pode ser concluída no dia seguinte à coleta das células do paciente, o que representa uma melhoria significativa em relação ao processo convencional, que pode levar várias semanas. Além disso, a terapia com FasT CAR-T resultou em uma redução na duração das internações hospitalares e na necessidade de quimioterapia de transição. A plataforma FasT CAR-T também apresentou várias melhorias em relação às células CAR-T convencionais, incluindo maior capacidade de expansão, presença de subconjuntos de células T mais promissores e eficácia aprimorada na eliminação da leucemia em modelos animais.

Embora os resultados iniciais sejam promissores, no estudo anterior¹⁸, são necessários estudos adicionais com acompanhamento a longo prazo para avaliar a segurança e eficácia da terapia com FasT CAR-T. No entanto, este estudo indica que a plataforma FasT

CAR-T pode ser uma opção viável e mais econômica para o tratamento de pacientes com LLA-B, e pode ser aplicada em outras condições e alvos além do CD19.

Os resultados apontados por Swamydas et al.¹⁹ afirmam que o MM continua desafiando os avanços terapêuticos, permanecendo como uma doença maligna intratável, apesar das notáveis melhorias alcançadas na terapia. A persistência da doença residual é um fenômeno complexo que entra em um delicado equilíbrio com a resposta imunológica do hospedeiro, resultando em remissão prolongada ou recorrência da doença. Durante esse estado de equilíbrio, a administração de quimioterapia, agentes imunológicos adjuvantes e as consequências das respostas terapêuticas induzidas, como a liberação de citocinas pró-inflamatórias, podem influenciar o equilíbrio em diversas direções.

As novas abordagens terapêuticas são desafiadas a equilibrar os efeitos benéficos na melhoria do sistema imunológico enquanto minimizam os efeitos adversos. Agentes como os imunomoduladores, inibidores de proteassoma, anticorpos monoclonais, inibidores de checkpoints imunológicos e terapias baseadas em células natural killer e células T demonstram um potencial significativo para reverter a imunossupressão e restaurar a vigilância imunológica eficaz¹⁹.

Dado que a patogênese do MM envolve uma interação crítica entre as células tumorais e o microambiente tumoral, direcionar essa interação de forma terapêutica pode resultar em benefícios clínicos substanciais. Embora a maioria dos estudos tenha se concentrado em pacientes com mieloma múltiplo refratário/recidivante, permanece incerto se estratégias semelhantes poderiam beneficiar pacientes nos estágios iniciais da doença. Um entendimento mais aprofundado da imunidade tumoral é essencial para informar o desenvolvimento de estratégias que possam melhorar a sobrevida global e a qualidade de vida dos pacientes com MM¹⁹.

Por fim, a pesquisa desenvolvida por Larson e Maus²⁰ aborda os principais avanços diante da terapia com células T CAR nos últimos anos. Destacam-se insights sobre os módulos moleculares do CAR, os mecanismos de toxicidade e resistência, além de intervenções de engenharia e farmacêuticas para superar esses desafios. Também são discutidos novos alvos e indicações para terapia com células T CAR que possivelmente entrarão na prática clínica nos próximos anos, bem como estudos relevantes que abordam mudanças na fabricação e o desenvolvimento de produtos alogênicos e células T CAR reguláveis por medicamentos. A pesquisa em terapia celular utilizando células T CAR avançou de forma impressionante na esfera clínica e agora retorna ao laboratório com descobertas cruciais provenientes de ensaios, delineando novos insights sobre os

mecanismos subjacentes à eficácia, toxicidade e resistência. Esses avanços estão catalisando uma busca por novos alvos terapêuticos, aprofundando nossa compreensão dos mecanismos intrínsecos de sinalização e promovendo a aplicação de tecnologias inovadoras.

As inovações no design dos receptores de células T CAR, nas estratégias de transdução e na seleção criteriosa dos tipos celulares mais eficazes estão projetadas para impulsionar significativamente as respostas terapêuticas, representando um potencial transformador no tratamento de uma variedade de tipos de cânceres. Esse progresso promissor abre caminho para uma nova era na oncologia, onde a personalização das terapias celulares promete revolucionar a maneira como abordamos e tratamos pacientes afetados por diferentes formas de câncer²⁰.

Mesmo diante dos importantes resultados, essa pesquisa possui limitações a serem consideradas. 1) disponibilidade limitada de estudos sobre o tema, o que afeta a abrangência e a profundidade das conclusões da revisão; 2) viés de seleção; 3) heterogeneidade dos estudos incluídos. Os estudos variaram em termos de desenhos, populações de pacientes, intervenções, resultados medidos e métodos de avaliação. Isso dificulta a comparação dos resultados entre os estudos e a síntese dos achados. 4) qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão. Estudos com baixa qualidade metodológica pode introduzir viés e afetar a confiabilidade das conclusões da revisão.

5 CONCLUSÃO

A terapia anti-CD19 surge como uma abordagem promissora no tratamento do mieloma múltiplo, proporcionando uma nova linha de defesa contra esta doença desafiadora, especialmente para os pacientes com mieloma múltiplo recidivante/refratário aos tratamentos convencionais. Os avanços na compreensão dos mecanismos moleculares do CD19 e sua expressão nas células de mieloma têm possibilitado o desenvolvimento de terapias direcionadas específicas, como a terapia com células T CAR anti-CD19. Embora os resultados iniciais sejam encorajadores, ainda existem desafios a serem enfrentados, como a resistência ao tratamento e a ocorrência de efeitos adversos.

Este estudo contribui para a comunidade científica ao reunir pesquisas que abordam desde os benefícios até os malefícios da terapia TCAR anti-CD19, bem como atualizações sobre como superar esses obstáculos. Portanto, é crucial conduzir pesquisas futuras para

otimizar a eficácia e a segurança dessas terapias, além de explorar combinações com outras modalidades terapêuticas para aprimorar os resultados clínicos. Contudo, considerando o progresso alcançado até o momento, a terapia anti-CD19 representa uma promessa emocionante no arsenal terapêutico contra o mieloma múltiplo, oferecendo esperança renovada aos pacientes e ressaltando a importância contínua da inovação e da colaboração na luta contra o câncer hematológico.

REFERÊNCIAS

CHEN, W.; WANG, Y.; QI, K.; SHI, M.; CAO, J.; BHANSALI, R.; WANG, X.; LIU, Y.; LI, H.; ZHANG, H.; YAN, Z.; SANG, W.; CHENG, H.; ZHU, F.; SUN, H.; LI, D.; JING, G.; ZHENG, J.; LI, Z.; XU, K. Efficacy and Safety of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Immunoglobulin D Multiple Myeloma. *Transplant Cell Ther.*, 2021, v. 27, n. 3.

LANDGREN, O.; MORGAN, G. J. Biologic frontiers in multiple myeloma: from biomarker identification to clinical practice. *Clin Cancer Res.*, 2014, v. 20, n. 4, p. 804-813.

RICHARDSON, P. G.; SAN MIGUEL, J. F.; MOREAU, P.; HAJEK, R.; DIMOPOULOS, M. A.; LAUBACH, J. P.; PALUMBO, A.; LUPTAKOVA, K.; ROMANUS, D.; SKACEL, T.; KUMAR, S. K.; ANDERSON, K. C. Interpreting clinical trial data in multiple myeloma: translating findings to the real-world setting. *Blood Cancer J.*, 2018, v. 8, n. 11.

MOHYUDDIN, G. R.; ROONEY, A.; BALMACEDA, N.; AZIZ, M.; SBOROV, D. W.; MCCLUNE, B.; KUMAR, S. K. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of 950 patients. *Blood Adv.*, 2021, v. 5, n. 4, p. 1097-1101.

PAN, K.; FARRUKH, H.; CHITTEPU, V. C. S. R.; XU, H.; PAN, C. X.; ZHU, Z. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy. *J Exp Clin Cancer Res.*, 2022, v. 41, n. 1.

ATILLA, P. A.; ATILLA, E. Resistance against anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells: Recent advances and coping strategies. *Transl Oncol.*, 2022, v. 22.

WANG, J.; CHEN, S.; XIAO, W.; LI, W.; WANG, L.; YANG, S.; WANG, W.; XU, L.; LIAO, S.; LIU, W.; WANG, Y.; LIU, N.; ZHANG, J.; XIA, X.; KANG, T.; CHEN, G.; CAI, X.; YANG, H.; ZHANG, X.; LU, Y.; ZHOU, P. CAR-T cells targeting CLL-1 as an approach to treat acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol.*, 2018, v. 11, n. 1, p. 78.

JUNE, C. H.; SADELAIN, M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med.*, 2018, v. 379, n. 1, p. 64-73.

MAJZNER, R. G.; MACKALL, C. L. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med.*, 2019, v. 25, n. 9, p. 1341-1355.

NEELAPU, S. S. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol.*, 2019, v. 37, p. 48-52.

WUDHIKARN, K.; PERALES, M. A. Infectious complications, immune reconstitution, and infection prophylaxis after CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant.*, 2022, v. 57, n. 10, p. 1477-1488.

SADELAIN, M.; BRENTJENS, R.; RIVIÈRE, I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov.*, 2013, v. 3, n. 4, p. 388-398.

SCHMIDTS, A.; MAUS, M. V. Making CAR T Cells a Solid Option for Solid Tumors. *Front Immunol.*, 2018, v. 9, artigo 2593.

BERDEJA, J. G.; MADDURI, D.; USMANI, S. Z.; JAKUBOWIAK, A.; AGHA, M.; COHEN, A. D.; STEWART, A. K.; HARI, P.; HTUT, M.; LESOKHIN, A.; DEOL, A.; MUNSHI, N. C.; O'DONNELL, E.; AVIGAN, D.; SINGH, I.; ZUDAIRE, E.; YEH, T. M.; ALLRED, A. J.; OLYSLAGER, Y.; BANERJEE, A.; JACKSON, C. C.; GOLDBERG, J. D.; SCHECTER, J. M.; DERAEDT, W.; ZHUANG, S. H.; INFANTE, J.; GENG, D.; WU, X.; CARRASCO-ALFONSO, M. J.; AKRAM, M.; HOSSAIN, F.; RIZVI, S.; FAN, F.; LIN, Y.; MARTIN, T.; JAGANNATH, S. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-

directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet.*, 2021, v. 398, n. 10297, p. 314-324.

GONG, W. J.; QIU, Y.; LI, M. H.; CHEN, L. Y.; LI, Y. Y.; YU, J. Q.; KANG, L. Q.; SUN, A. N.; WU, D. P.; YU, L.; XUE, S. L. Investigation of the risk factors to predict cytokine release syndrome in relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia patients receiving IL-6 knocking down anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Front Immunol.*, 2022, v. 13, artigo 896094.

WANG, Y.; CAO, J.; GU, W.; SHI, M.; LAN, J.; YAN, Z.; JIN, L.; XIA, J.; MA, S.; LIU, Y.; LI, H.; PAN, B.; CHEN, W.; FEI, X.; WANG, C.; XIE, X.; YU, L.; WANG, G.; LI, H.; JING, G.; CHENG, H.; ZHU, F.; SUN, H.; SANG, W.; LI, D.; LI, Z.; ZHENG, J.; XU, K. Long-Term Follow-Up of Combination of B-Cell Maturation Antigen and CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.*, 2022, v. 40, n. 20, p. 2246-2256.

FANG, K. K.; LEE, J. B.; ZHANG, L. Adoptive Cell Therapy for T-Cell Malignancies. *Cancers (Basel).*, 2022, v. 15, n. 1.

YANG, J.; HE, J.; ZHANG, X.; LI, J.; WANG, Z.; ZHANG, Y.; QIU, L.; WU, Q.; SUN, Z.; YE, X.; YIN, W.; CAO, W.; SHEN, L.; SERSCH, M.; LU, P. Next-day manufacture of a novel anti-CD19 CAR-T therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia: first-in-human clinical study. *Blood Cancer J.*, 2022, v. 12, n. 7, artigo 66.

SWAMYDAS, M.; MURPHY, E. V.; IGNATZ-HOOVER, J. J.; MALEK, E.; DRISCOLL, J. J. Deciphering mechanisms of immune escape to inform immunotherapeutic strategies in multiple myeloma. *J Hematol Oncol.*, 2022, v. 15, n. 1.

LARSON, R. C.; MAUS, M. V. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells. *Nat Rev Cancer.*, 2021, v. 21, n. 3, p. 145-161.