

**PAOLO RUGGERO ERRANTE**

*Universidade de São Paulo, USP, São Paulo,  
SP, Brasil; Universidade Federal de São  
Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em setembro de 2022.  
Aprovado em setembro de 2022.*

## UTILIZAÇÃO DAS CÉLULAS CAR T NO TRATAMENTO DE TUMORES HEMATOLÓGICOS

### RESUMO

**Introdução:** Os linfócitos T desempenham um papel fundamental na imunidade mediada por células, e as estratégias para modificar geneticamente os linfócitos T na terapia com receptor de antígeno quimérico (CAR) alcançou avanços significativos no tratamento clínico de diferentes tipos de neoplasias hematológicas. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** A imunoterapia com os linfócitos T com o receptor antigênico quimérico (CAR) tem se mostrado eficiente e relativamente segura no tratamento de diferentes tumores hematológicos. **Conclusão:** As imunoterapias mediadas pelos linfócitos T geneticamente modificados são uma nova esperança no tratamento de pacientes com tumores hematológicos.

**Palavras-Chave:** modificação genética; linfócitos t modificados; car t; receptor de antígeno quimérico; imunoterapia; neoplasias hematológicas.

## USE OF CAR T-CELLS IN THE TREATMENT OF HEMATOLOGICAL TUMORS

### ABSTRACT

**Introduction:** T lymphocytes play a key role in cell-mediated immunity, and strategies to genetically modify T lymphocytes in chimeric antigen receptor (CAR) therapy have achieved significant advances in the clinical treatment of different types of hematologic malignancies. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained through the research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** Immunotherapy with T lymphocytes with the chimeric antigen receptor (CAR) has been shown to be efficient and relatively safe in the treatment of different hematological tumors. **Conclusion:** Immunotherapies mediated by genetically modified T lymphocytes are a new hope in the treatment of patients with hematologic tumors.

**Keywords:** genetic modification; modified t lymphocytes; car t; chimeric antigen receptor; immunotherapy; hematologic malignancies.

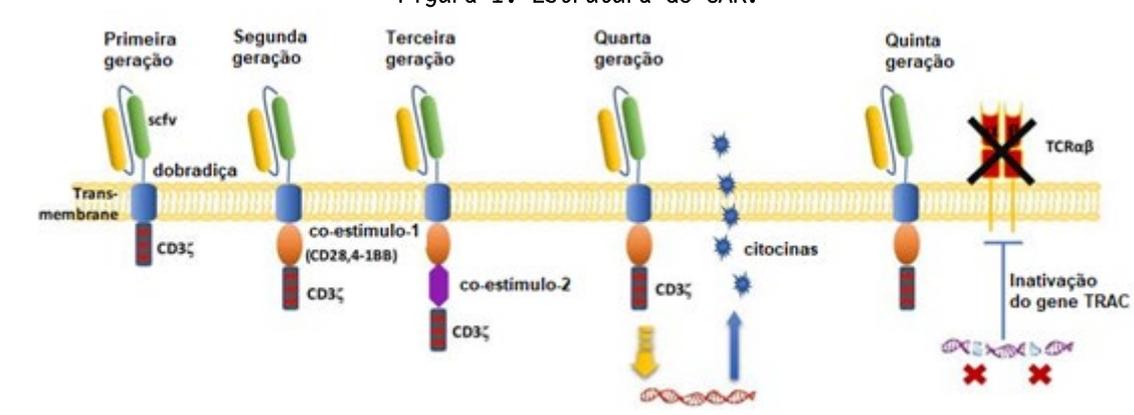
## INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, houve um grande progresso no tratamento do câncer. A imunoterapia com linfócitos T com o receptor de antígeno quimérico (CAR) concentrou-se inicialmente na molécula CD19 em linfomas. Terapias de células CAR T direcionadas contra CD19 aprovadas pela FDA, como tisagenlecleucel (Kymriah, Novartis, East Hanover, NJ, EUA) e axicabtagene ciloleucel (Yescarta, Kite Pharma, Santa Monica, CA, EUA) mostraram benefícios a longo prazo no tratamento da leucemia linfoblástica aguda de células B (B-ALL), e linfoma difuso de grandes células B (DLCLL). A terapia utilizando células CAR T anti-CD19 é uma opção promissora para pacientes com leucemia linfoblástica aguda de células B refratária e recidivante (MA et al., 2019).

## CAR T

O CAR é um receptor recombinante com funções de ligação ao antígeno tumoral e ativação dos linfócitos T, estando atualmente na sua quinta geração (CUI et al., 2021) (Figura 1).

Figura 1. Estrutura do CAR.



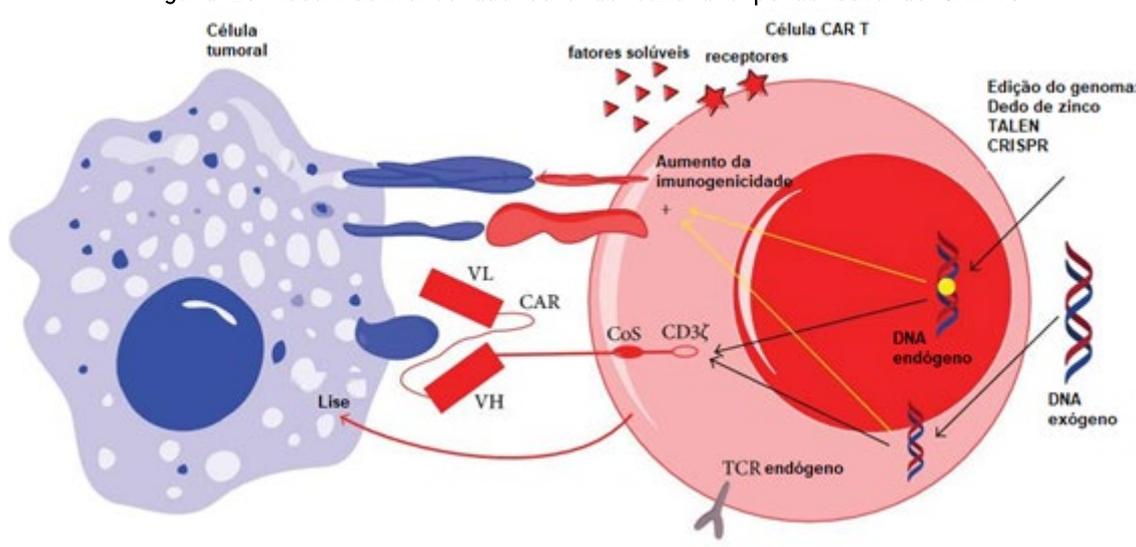
O CAR de primeira geração é formado por uma região extracelular constituída pelo domínio da região variável de um anticorpo, uma região transmembrana contendo uma dobradiça e um domínio intracitoplasmático constituído pela cadeia  $\zeta$  do complexo CD3. No CAR de segunda geração foi adicionada na região intracitoplasmática uma molécula coestimuladora (CD28, 4-1BB). No CAR de terceira geração foi adicionada uma nova molécula coestimuladora. No CAR de quarta geração ocorre a ativação de fatores de transcrição a jusante que leva a produção de citocinas após o reconhecimento do antígeno alvo pela célula CAR T. No CAR de quinta geração ocorre a edição de genes para a inativação do T Cell Receptor Alpha Constant (TRAC), que leva ao remodelamento das cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do receptor de linfócitos T (TCR). Fonte: ZHAO, CAO, 2019.

O CAR é o componente central capaz de conferir aos linfócitos T a capacidade de reconhecer antígenos tumorais de maneira independente do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (Figura 2) (YE et al., 2017). O CAR possui um domínio extracelular semelhante ao domínio variável de um anticorpo de cadeia simples (scFv), que pode reconhecer antígenos específicos de tumores, uma região de dobradiça extracelular, um domínio transmembrana e um domínio intracelular de sinalização (SADELAIN et al., 2017). A região variável de cadeia pesada (VH) e a região variável de cadeia leve (VL) de anticorpos estão ligadas por um pequeno segmento polipeptídico. Através do domínio scFv, as células CAR T podem reconhecer e se ligar diretamente a antígenos específicos dos tumores (KENDERINAN et al., 2017).

Na região extracelular existe um domínio que possui uma região de dobradiça composto por membros da superfamília de imunoglobulinas, como CD8, CD28 ou IgG que desempenham

um papel na transdução de sinal. A região de transdução de sinal intracelular é composta principalmente pela cadeia CD3 $\zeta$  do receptor de linfócitos T (TCR) (SADELAIN et al., 2017). Além dos domínios de sinalização intracelular, a presença de moléculas coestimuladoras como CD28 ou 4-1BB (CD137) melhoram a capacidade de proliferação celular, tempo de sobrevivência in vivo e atividade antitumoral das células CAR T (TANG et al., 2016).

Figura 2. Reconhecimento das células tumorais pelas células CAR T.



A inserção do DNA exógeno que codifica o CAR e a edição de genes da célula T permite a expressão na molécula CAR e o reconhecimento de antígenos tumorais sem a participação do MHC. A presença de moléculas co-estimulatórias e a cadeia  $\zeta$  do complexo CD3 na região intracitoplasmática leva a tradução de sinais que ativam as células CAR T promoverem a lise das células tumorais. Fonte: YE et al., 2017.

As células CAR T reconhecem diretamente os antígenos de superfície do tumor e não são restritas pelas moléculas do MHC. Quando as células CAR T se ligam ao antígeno de superfície do tumor, elas destroem as células tumorais através da liberação de perforinas e granzimas, sintetizam e secretam citocinas pró-inflamatórias (IL-2, TNF- $\alpha$ , IFN-g) e passam a expressar na sua superfície as moléculas tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) e Fas L (CD95L), importantes no processo de apoptose (MA et al., 2019).

A via extrínseca da apoptose pode ser ativada por receptores de morte da família do fator de necrose tumoral (TNF), como os receptores TRAIL R1/DR4, TRAIL R2/DR5, e Fas são estimulados pelos seus agonistas TRAIL e FasL respectivamente. A ligação leva a trimerização do receptor e recrutamento de proteínas adaptadoras com o domínio de morte (DD) e o domínio efetor de morte (DED), recrutando caspases iniciadoras, promovendo a formação da estrutura death-inducing Signaling complex (DISC), ativação de caspases executoras e apoptose da célula tumoral (PISTRITTO et al., 2016).

A ativação dos linfócitos T mediada pelo CAR de primeira geração é realizada através do motivo de ativação da tirosina localizados na cadeia  $\zeta$  do complexo CD3 que fornece os sinais necessários para a ativação, regulação da secreção de IL-2 e atividade antitumoral in vivo. No entanto, a atividade antitumoral dos linfócitos T modificados pelo CAR de primeira geração é limitada in vivo, assim como a baixa proliferação dos linfócitos T acarreta a apoptose destas células (ZHANG et al., 2017).

As células CAR de segunda geração incorporam um sinal co-estimulatório adicional (CD28 ou CD137/4-1BB) que amplifica o primeiro sinal derivado do domínio scFv,

aumenta a capacidade proliferativa dos linfócitos T, além da secreção de citocinas e síntese de proteínas anti-apoptóticas (LEE et al., 2015).

Para melhorar ainda mais o desempenho destas células, o CAR de terceira geração inclui a cadeia  $\zeta$  do complexo CD3 e um domínio co-estimulatório adicional (TANG et al., 2016).

As células CAR T de quarta geração expressam genes para a síntese de citocinas (IL-12, IL-15 e IL-7) expressão de ligantes coestimuladores ou genes suicidas que aumentam a capacidade de expansão dos linfócitos T (REN et al., 2017). No CAR de quinta geração foi nocauteado o gene que codifica o antígeno leucocitário humano (HLA) e os genes que codificam o receptor de linfócitos T (TCR) para evitar a rejeição imune do hospedeiro ou a doença do enxerto contra o hospedeiro contra as células CAR T transplantadas, facilitando o tratamento de múltiplos pacientes (ZHAO et al., 2018).

## GERAÇÃO DAS CÉLULAS CAR T

Na geração de células CAR T é necessária a modificação das células T do paciente fora do corpo e a retransfusão dessas células de volta ao corpo humano para reconhecer e destruir as células alvo tumorais. O processo de produção de células CAR T é dividido em cinco etapas (YE et al., 2017).

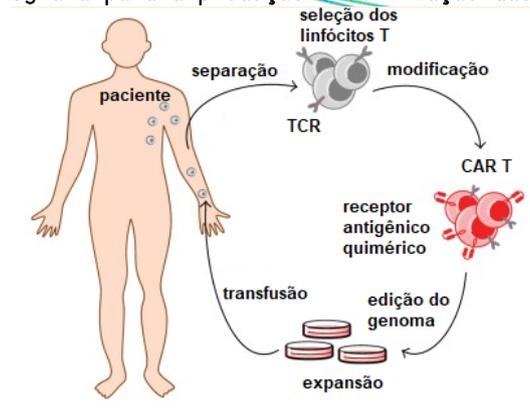
O primeiro passo consiste no isolamento dos linfócitos T autólogos dos pacientes com câncer utilizando por exemplo esferas magnéticas revestidas com anticorpos anti-CD3/CD8, seguido da ativação destas células *in vitro*. O segundo passo corresponde a modificação dos linfócitos T com a introdução de um vetor viral contendo o gene que codifica o CAR para que os linfócitos T possam reconhecer células tumorais e sofrer ativação (CHICAYBAM et al., 2019).

Os vetores virais são utilizados para codificar o CAR em função do seu potencial de transcrição reversa, que convertem o RNA em DNA permanentemente integrado no genoma das células T. Estes vetores incluem retrovírus, lentivírus, adenovírus e adenovírus associados. Os mais populares são os retrovírus geneticamente modificados, sendo mais utilizados que os vetores retrovirais gama (ZHANG et al., 2017). Em função do risco de segurança que envolve tumorigênese e toxicidade causada pela inserção utilizada para gerar a célula CAR T, além da capacidade limitada de transporte, outros métodos como a transfecção de RNA mensageiro e uso de vetores não virais (transposons) podem ser utilizados (CHICAYBAM et al., 2019).

Na terceira etapa, as células CAR T são cultivadas *ex vivo*, estimuladas a proliferar pela ação de citocinas e expandidas em um biorreator. Parte das células é congelada para futuras administrações. O paciente recebe tratamento quimioterápico para a diminuição da contagem de células no hemograma (ALNEFAIE et al., 2022).

O quarto passo ocorre após 48-96 horas onde o paciente recebe as células CAR T expandidas em uma dose apropriada segundo a carga tumoral. Os pacientes precisam ser monitorados para o surgimento de reações que possam ocorrer nos dias seguintes. Todo este processo dura aproximadamente 3 semanas, e a preparação das células CAR T requer aproximadamente 2 semanas, tornando a etapa de preparação das células a mais demorada (YE et al., 2017; ZHANG et al., 2017; ALNEFAIE et al., 2022) (Figura 3).

Figura 3. Fluxograma para a produção e utilização das células CAR T.



Células mononucleares obtidas de sangue periférico (PBMC) são coletadas dos pacientes com câncer para a produção de células CAR T. As células são ativadas e expandidas ex-vivo e modificadas por transfecção de vetor viral (lentivírus ou retrovírus) para a expressão do CAR específico. Depois as células CAR T são expandidas e reintroduzidas na circulação sanguínea do paciente com câncer. Fonte: YE et al., 2017.

Para estabelecer uma base para a aplicação da terapia com células CAR T, os ensaios clínicos devem recrutar pacientes adequados e que obedeçam aos critérios específicos de inclusão e exclusão. O principal objetivo dos ensaios é avaliar a segurança, eficácia e viabilidade da imunoterapia com células CAR T (DI ROCCO et al., 2021). Os pacientes recrutados são recidivantes ou refratários, apresentaram falha na quimioterapia, falha no transplante de medula óssea, falha no transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas alogênicas, ou foram incapazes de encontrar um tratamento eficaz para o câncer (ALNEFAIE et al., 2022). São excluídos pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa, grávidas ou lactantes, que participaram de outros ensaios clínicos nos últimos 30 dias e com qualquer tipo de imunodeficiência primária. Pacientes com idade superior a 75 anos ou inferior a 1 ano são contraindicados (JAGGERS et al., 2021).

## PRÉ TRATAMENTO DOS PACIENTES

Antes de se iniciar o tratamento com células CAR T, é indicada a aplicação de quimioterapia para remover linfócitos existentes no tecido linfóide ou medula óssea, estabelecendo um espaço de implantação para células imunes antitumorais recém infundidas e induzir a produção de citocinas da medula óssea, promovendo a recuperação e proliferação de células imunes (MAROFI et al., 2021).

Além de destruir as células cancerosas, alguns quimioterápicos como fludarabina (FA) e ciclofosfamida (CTX) utilizados durante o regime de pré-tratamento podem produzir efeitos imunobiológicos sinérgicos, potencializando os efeitos da imunoterapia antitumoral, em especial em casos de tumores sólidos (NGA et al., 2021).

A CTX é o fármaco mais usado para pré-tratamento na imunoterapia do câncer. Outros medicamentos comumente usados incluem FA, gencitabina (GEM), lenalidomida e docetaxel (DTX). Particularmente quando células CAR T FR $\alpha$  (receptor de folato  $\alpha$ ) são utilizadas para tratar pacientes com câncer de ovário em estágio terminal, o regime de pré-tratamento com CTX na dose de 300 mg/m<sup>2</sup>/dia por três dias consecutivos e FA 30 mg/m<sup>2</sup>/dia durante três dias consecutivos é utilizado. Para pacientes com melanoma, um regime de 60 mg/kg/dia de CTX por 2 dias e 25 mg/m<sup>2</sup>/dia de FA por 5 dias é indicado (NGA et al., 2021).

## DOSE

No tratamento clínico, as células CAR T são injetadas em uma gama ampla de doses, às vezes com regimes de aumento de dose. Alguns relatos sugerem que existe uma correlação entre a dose de células CAR T injetadas e a incidência e gravidade das tempestades de liberação de citocinas (CUI et al., 2021). O número total de células CAR T varia de  $1 \times 10^5$ /kg a  $1 \times 10^{10}$ /kg de peso vivo do paciente. Para se investigar a tolerância do paciente, o número total de células é injetado em três cursos, sendo administrados 10% do número total no primeiro dia, 30% no segundo dia e 60% no terceiro dia (RAJE et al., 2019).

## ALVOS CLÍNICOS HEMATOLÓGICOS

A imunoterapia com células CAR T provou ser um avanço no tratamento de tumores hematológicos, mostrando bom direcionamento, baixa letalidade e persistência dos seus efeitos. Dois fármacos produzidos pela tecnologia de células CAR T aprovados pela Novartis e Kite Pharma são utilizados no tratamento da leucemia linfoblástica aguda e linfoma de células B, respectivamente (ALI et al., 2020; ALDALLAL, 2020). A FDA anunciou em 2017, baseado em estudo multicêntrico a aprovação da terapia com células CAR-T da Kite Pharma (Yescarta®) para pacientes adultos com tipos específicos de linfoma de grandes células B. Esta é a primeira terapia com células CAR T específica para linfoma não Hodgkin aprovada pelo FDA (NEELAPU et al., 2017) e a segunda terapia com células CAR T aprovada (ABRAMSON et al., 2020).

Vários estudos clínicos usando a molécula CD19 como alvo de células CAR T foram registrados. Os ensaios clínicos atuais de terapias com células CAR T concentram-se principalmente nas moléculas CD19, CD20, CD22, GPC3 (Glypican-3), e BCMA (MA et al., 2019). A molécula CD19 é o alvo mais amplamente relatado em estudos clínicos de fase I, II e III (LOCKE et al., 2019; SLATER, 2020; SCHUSTER et al., 2021; FAN et al., 2022; ELSAWY et al., 2022; GAUTHIER et al., 2022; JACOBSON et al., 2022; KATO et al., 2022; NEELAPU et al., 2022).

Os atuais alvos se concentram na molécula CD138 no mieloma múltiplo; CD19 na leucemia/linfoma recorrente ou refratário; CD19 na leucemia linfoblástica aguda pediátrica e adulta; BCMA no mieloma múltiplo recorrente ou refratário; CD123 na leucemia mielóide aguda recorrente ou refratário; CD123 na neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas recidivantes ou refratárias; CD22 na leucemia linfoblástica aguda de células B; CS1 em pacientes com mieloma múltiplo recidivante/refratário; CD19/CD20 ou CD19/CD22 na leucemia e linfoma recidivante ou refratário; CD5 em neoplasias hematopoiéticas CD5+ recidivantes/refratárias (HAOLONG et al., 2021).

## EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA CAR T

### SÍNDROME DA TEMPESTADE DE CITOCINAS

A Síndrome da tempestade de citocinas é a reação adversa mais frequentemente mencionada no tratamento com células CAR T, causada pela produção maciça de citocinas inflamatórias pelas células CAR T e leucócitos (monócitos, macrófagos e células dendríticas) do paciente, causando febre, hipotensão, dispneia e lesão em diferentes órgãos, podendo levar ao risco de vida. Esta síndrome exige cuidados médicos intensivos, uso de ventiladores, medicamentos para aumentar a pressão arterial e antiépiléticos (FREYER, PORTER, 2020).

A Síndrome da tempestade de citocinas geralmente ocorre dentro de 2 dias após a infusão de células CAR T, e piora dentro de 1-2 semanas após a infusão deste tipo celular (XIAO et al., 2021). Pacientes com alta carga tumoral, com complicações e com a Síndrome da tempestade de citocinas após 3 dias de infusão de células CAR T são

propensos a forma grave da doença (FREYER, PORTER, 2020). A FDA aprovou a injeção intravenosa do tocilizumab (Actemra®), um inibidor do receptor de IL-6, para o tratamento da Síndrome da tempestade de citocinas grave ou com risco de vida induzida por células CAR T em pacientes acima de 2 anos de idade (KOTCH, BARRET, TEACHEY, 2019).

## NEUROTOXICIDADE

A incidência de neurotoxicidade na terapia com células CAR T é de aproximadamente 40%, e os sintomas mais comuns descritos são diminuição da consciência, confusão, convulsões e edema cerebral. A neurotoxicidade pode ocorrer isoladamente ou simultaneamente a Síndrome da tempestade de citocinas (XIAO et al., 2021).

Sinais clínicos leves podem regredir espontaneamente em poucos dias, ao passo que os sintomas graves podem exigir tratamento com agentes únicos ou combinação com dexametasona (GUST et al., 2020). As estratégias para reduzir a Síndrome da tempestade de citocinas e a neurotoxicidade dividem-se em estratégias preventivas destinadas a reduzir a ocorrência de toxicidade grave e estratégias de remediação destinadas a minimizar a toxicidade quando ocorre toxicidade letal (XIAO et al., 2021).

As estratégias preventivas incluem reduzir a carga de células tumorais por quimioterapia e reduzir a dose de infusão de células CAR T em pacientes com alta carga tumoral. Sem afetar o tratamento com as células CAR T, a intervenção precoce com tocilizumab e dexametasona reduz a incidência grave de Síndrome da tempestade de citocinas (MOHN et al., 2022).

## CUSTO DA TERAPIA CAR T

A terapia com células CAR T da Novartis, utilizando o Kymriah®, custa em média 510.963,00 dólares, e Yescarta® custa em média 402.647,00 dólares (HERNADEZ et al., 2018; WHITTINGTON et al., 2018). Se o paciente não apresentar nenhum efeito após o tratamento CAR-T por 1 mês, as despesas médicas podem ser dispensadas. A produção de células CART-T específicas leva aproximadamente meio mês a 1 mês para uso em pacientes com câncer (HAOLONG et al., 2021).

Como o custo da imunoterapia com células CAR T é muito alto, inúmeros pacientes com neoplasias hematológicas não podem arcar com essas terapias, sendo excluídos do tratamento. Com o desenvolvimento de novas estratégias de produção e a implementação de uma série de políticas médicas nacionais, acredita-se que um número crescente de pacientes se beneficiará desta terapia. Assim, diferentes empresas estudam estratégias de produção mais eficientes e estáveis na produção de células CAR T. A ThermoGenesis, uma empresa de equipamentos de automação dos EUA, desenvolveu uma plataforma chamada CAR-TXpress™, especializada na produção de células CAR-T (CALMES, MFARREJ, CHABANNON, 2018).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, diferentes estratégias têm sido aplicadas para melhorar a eficácia e segurança dos tratamentos imunoterápicos. A terapia de neoplasias hematológicas com as células CAR T é um grande avanço no combate aos tumores, porém o seu alto custo de produção e a sua limitação de utilização em pacientes específicos continua sendo um grande obstáculo.

## REFERÊNCIAS

ABRAMSON, J.S.; et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. v.396, n.10254, p.839-852, 2020.

- ALDALLAL, S.M. Yescarta: A new era for non-Hodgkin lymphoma patients. *Cureus*. v.12, n.11, p.e11504, 2020.
- ALI, S.; et al. The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenleucel) for the treatment of acute lymphoblastic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma. *Oncologist*. v.25, n.2, p.e321-e327, 2020.
- ALNEFAIE, A.; et al. Chimeric antigen receptor T-cells: an overview of concepts, applications, limitations, and proposed solutions. *Front Bioeng Biotechnol*. v.10, p.1-32, 2022.
- CALMES, B.; MFARREJ, B.; CHABANNON, C. From clinical proof-of-concept to commercialization of CAR T cells. *Drug Discov Today*. v.23, n.4, p.758-762, 2018.
- CHICAYBAM, L.; et al. CAR T cells generated using sleeping beauty transposons vectors and expanded with an EBV-transforming lymphoblastoid cell line display antitumor activity in vitro and in vivo. *Hum Gene Ther*. v.30, n.4, p.511-522, 2019.
- CUI, X.; et al. CART-T therapy: prospects in targeting cancer stem cells. *J Cell Mol Med*. v.25, n.21, p.9891-9904, 2021.
- DI ROCCO, A.; et al. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients. A multicentre retrospective analysis of eligibility criteria for CAR-T cell therapy. *Leuk Lymphoma*. v.62, n.4, p.828-836, 2021.
- ELSAWY, M.; et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloucel in second-line B-cell lymphoma. *Blood*. Jul 15; blood.2022015478, 2022.
- FAN, L.; et al. Phase I study of CBM CD19 chimeric antigen receptor T cell in the treatment of refractory diffuse large B-cell lymphoma in Chinese patients. *J Front Med*. v.16, n.2, p.285-294, 2022.
- FREYER, C.W.; PORTER, D.L. Cytokine release syndrome and neurotoxicity following CART-cell therapy for hematologic malignancies. *J Allergy Clin Immunol*. v.146, n.5, p.940-948, 2020.
- GAUTHIER, J.; et al. Impact of D19 CAR T-cell product type on outcomes in relapsed or refractory aggressive B-NHL. *Blood*. v.139, n.26, p.3722-3731, 2022.
- GUST, J.; et al. Cytokines in CAR T cell-associated neurotoxicity. *Front Immunol*. v.11, p.1-23, 2020.
- HAOLONG, L.; et al. Advances in universal CAR T-cell therapy. *Front Immunol*. v.12, p.1-12, 2021.
- HERNANDEZ, I.; et al. Total costs of Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy. *JAMA Oncol*. v.4, n.7, p.994-996, 2018.
- JACOBSON, C.A.; et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. v.23, n.1, p.91-103, 2022.
- JAGGERS, J.L.; et al. Characterizing inclusion and exclusion criteria in clinical trials for chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy among adults with hematologic malignancies. *J Geriatr Oncol*. v.12, n.2, p.235-238, 2021.
- KATO, K.; et al. Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Int J Clin Oncol*. v.27, n.1, p.213-223, 2022.

- KENDERINAN, S.S.; et al. Chimeric antigen receptor cells and hematopoietic cell transplantation: how not to put the CART before the horse. *Biol Blood Marrow Transplant.* V.2017, n.23, p.235-246, 2017.
- KOTCH, C.; BARRET, D.; TEACHEY, D.T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* v.15, n.8, p.813-822, 2019.
- LEE, D.W., et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukemia in children and young adults: a phase I dose-escalation trial. *Lancet.* v.385, n.9967, p.517-528, 2015.
- LOCKE, F.L.; et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucl in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* v.20, n.1, p.31-42, 2019.
- MA, S.; et al. Current progress in CART-T cell therapy for solid tumors. *Int J Biol Sci.* v.15, n.12, p.2548-2560, 2019.
- MAROFI, M.; et al. A deep insight into CAR-T cell therapy in non-Hodgkin lymphoma: application, opportunities, and future directions. *Front Immunol.* v.12, p.1-23, 2021.
- MOHN, N.; et al. Neurological management and work-up of neurotoxicity associated with CART cell therapy. *Neurol Res Pract.* v.4, n.1, p.1-10, 2022.
- NEELAPSU, S.S.; et al. Axicabtagene ciloleucl CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* v.377, n.26, p.2531-2544, 2017.
- NEELAPU, S.S.; et al. Axicabtagene ciloucl as first-line therapy in high-risk large B-cell lymphoma: the phase 2 ZUMA-12 TRIAL. *Nat Med.* v.28, n.4, p.735-742, 2022.
- NGA, T.; et al. Effects of chemotherapy agents on circulating leukocyte populations: potential implications for the success of CAR-T cell therapies. *Cancers (Basel).* v.13, n.9, p.1-19, 2021.
- PISTRITTO, G.; et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging (Albany NY).* v.8, n.4, p.603-619, 2016.
- RAJE, N.; et al. Anti-BCMA CART-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* v.380, n.18, p.1726-1737, 2019.
- REN, J.; et al. Multiplex Genome editing to generate universal CAR T cells resistant to PD1 inhibition. *Clin Cancer Res.* v.23, n.9, p.2255-2266, 2017.
- SADELAIN, M, et al. Therapeutic T cell engineering. *Nature.* v.545, n.7655, p.423-431, 2017.
- SCHUSTER, S.J.; et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucl in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* v.22, n.10, p.1403-1415, 2021.
- SLATER, H. Interim phase 2 ZUMA-5 results show promise for axis-cell in R/R Inhl. *Oncology (Williston Park).* v.34, n.7, p.260, 2020.
- TANG, X.; et al. Third-generation CD28/4-1BB Chimeric antigen receptor T cells for chemotherapy relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a non-randomized, open label phase I trial protocol. *BMJ Open.* v.6, n.12, p.e013904, 2016.
- WHITTING, M.D.; et al. Accounting for all costs in the total cost of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy. *JAMA Oncol.* v.4, n.12, p.1784-1785, 2018.

XIAO, X.; et al. Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CART-cell therapy and associated prevention and management strategies. *J Exp Clin Cancer Res.* v.40, n.1, p.1-23, 2021.

YE, B.; et al. Genetically modified T-cell-based adoptive immunotherapy in hematological malignancies. *J Immunol Res.* v.2017, p.1-14, 2017.

ZHANG, C.; et al. Engineering CART-T cells. *Biomark Res.* v.5, n.22, p.1-6, 2017.

ZHAO, J.; et al. Universal CARs, universal T cells, and universal CART T cells. *J Hematol Oncol.* v.11, n.1, p.132, 2018.

ZHAO, L.; CAO, Y.J. Engineered T cell therapy for cancer in the clinic. *Front Immunol.* v.10, p.1-20, 2019.