



Modificação genética de células T: uma revisão dos mecanismos de ação das células CAR-T no reconhecimento e combate ao câncer

Genetic modification of T cells: a review of the action mechanisms of CAR-T cells in detecting and combating cancer

Ana Laura Santos Sousa¹, Cailaine Malpeli Masalskiene¹, Ellen Carolina Da Silva¹,
Maria Laura Da Silva Carreiro¹, Nathalia Garlich^{1,2} 

¹Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, UNIFEB, Barretos, SP.

²Laboratório de Química Ambiental do Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, Unifeb, SP.

Resumo

A terapia com células CAR-T é um grande avanço no tratamento do câncer, principalmente nas neoplasias hematológicas, por meio da modificação genética de linfócitos T com a expressão de receptores quiméricos de antígeno (CARs), em que é possível reconhecer e eliminar células tumorais de forma específica utilizando engenharia genética. O objetivo deste estudo foi analisar os mecanismos de ação, as aplicações clínicas, as limitações e as perspectivas futuras da terapia com células CAR-T no tratamento do câncer. Para tanto, realizou-se uma pesquisa bibliográfica, de caráter exploratório e descritivo, a partir de 120 publicações nacionais e internacionais retiradas das bases de dados PubMed, Scielo, Google Acadêmico e ScienceDirect. Desses materiais, foram selecionados 50 artigos científicos em termos de relevância científica e metodológica, resultando em uma síntese crítica sobre o tema, demonstrando-se que tais células são coletadas do próprio paciente, modificadas em instalações laboratoriais e então reintroduzidas no organismo, conseguindo identificar antígenos específicos na superfície das células de defesa, causando uma resposta imune intensa. Essa técnica foi desenvolvida pela necessidade de se buscarem tratamentos mais eficazes, personalizados e com menos efeitos colaterais como os da quimioterapia e radioterapia. Apesar de todo o êxito, a terapia ainda enfrenta alguns obstáculos, tais como as toxicidades severas, como a síndrome de liberação de citocina, a dificuldade de se atingirem tumores sólidos e o custo elevado do tratamento. Nesse sentido, essa terapia foi um grande avanço para a oncologia por meio da personalização e precisão no tratamento do câncer.

Palavras-chave: Terapia celular, imunoterapia, câncer, linfócitos T, engenharia genética, tratamento oncológico, câncer hematológico.

Abstract

CAR-T cell therapy represents a breakthrough in cancer treatment, particularly in hematologic malignancies, through the genetic modification of T lymphocytes to express chimeric antigen receptors (CARs), enabling the specific detection and elimination of tumor cells via genetic engineering. This study aimed to analyze the mechanisms of action, clinical applications, limitations, and future perspectives of CAR-T cell therapy in cancer treatment. To this end, a bibliographic research of exploratory and descriptive nature was conducted based on 120 national and international publications retrieved from databases such as PubMed, Scielo, Google Scholar, and ScienceDirect. From these materials, 50 scientific articles were selected according to

Autor para correspondência: maria.carreiro@sou.unifeb.edu.br e telefone: (17) 99253-2051;
Profa. Dra. Nathalia Garlich nathalia.garlich@unifeb.edu.br e telefone: (16) 997190098

Recebido em: 11/09/2025

Aceito para publicação: 11/11/2025

scientific and methodological relevance, resulting in a critical synthesis of the topic, which demonstrated that these cells are collected from the patient, genetically modified in laboratory facilities, and then reintroduced into the body, where they can identify specific antigens on the surface of defense cells and trigger an intense immune response. This technique was developed out of the need for more effective, personalized treatments with fewer side effects compared to chemotherapy and radiotherapy. Despite its remarkable success, this therapy still faces some challenges, such as severe toxicities like cytokine release syndrome, difficulty in targeting solid tumors, and high cost. In this sense, CAR-T cell therapy represents a significant advance in oncology by introducing personalization and precision into cancer treatment.

Keywords: Cell therapy, immunotherapy, cancer, T lymphocytes, genetic engineering, oncological treatment, hematologic cancer.

Introdução

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, sendo caracterizado pela proliferação descontrolada de células anormais que comprometem o funcionamento de tecidos e órgãos. Os tratamentos tradicionais já se tornaram resistentes a alguns tipos de cânceres, sendo necessária a criação de novas estratégias terapêuticas (Instituto Nacional de Câncer, 2011; Ghaffari et al., 2021; Organização das Nações Unidas, 2024; World Health Organization, 2025).

Nesse sentido, estudos vêm buscando utilizar a imunoterapia como forma de tratamento, em que o próprio sistema imunológico combate as células tumorais, destacando-se a utilização da terapia com células CAR-T, na qual ocorre a modificação genética dos linfócitos T para expressar receptores específicos capazes de reconhecer os antígenos presentes nas células de câncer, aumentando a resposta imunológica do paciente (Ghaffari et al., 2021). A técnica consiste em coletar as células T do próprio paciente, modificar em laboratório, onde é inserido o gene que codifica o receptor quimérico, sendo que essas células são então reinfundidas no organismo, as quais, uma vez ativadas, reconhecem e atacam seletivamente células tumorais, viabilizando uma resposta imune direcionada (Sodré et al, 2011; Ghaffari et al., 2021).

Apesar do resultado promissor, há alguns desafios a serem considerados, como alto custo, risco de efeitos adversos e dificuldade na aplicação de tumores sólidos. Entretanto, os avanços tecnológicos buscam formas de se minimizarem esses riscos e ampliar o uso dessa abordagem (Neelapu et al., 2018; Tian et al., 2020; Covas, 2023; Patel et al., 2025). Assim, a terapia com células CAR-T é um tipo de imunoterapia que reprograma os linfócitos T do próprio paciente

para combater o câncer, identificando e destruindo células tumorais.

Assim, torna-se crucial compilar e examinar pesquisas científicas a respeito do assunto para entender os maiores progressos, obstáculos e áreas pouco exploradas nos estudos. Neste projeto, essa etapa se mostrou fundamental para alicerçar a terapia com células CAR-T do ponto de vista teórico, além de apreender seus modos de funcionamento, usos e restrições no combate ao câncer.

A meta deste estudo consistiu em efetuar uma análise da bibliografia existente e explicar detalhadamente como atuam as células CAR-T, suas utilizações em ambientes clínicos, vantagens, limitações e o que se espera para o futuro no tratamento do câncer.

Metodologia

O artigo é caracterizado como pesquisa bibliográfica, de caráter exploratório e descritivo, fundamentada em produções científicas nacionais e internacionais que abordam a modificação genética de linfócitos T e os mecanismos de ação das células CAR-T no reconhecimento e combate ao câncer.

Esta revisão de literatura foi desenvolvida com base em publicações científicas e documentos institucionais disponíveis em bases de dados nacionais e internacionais. As buscas foram realizadas entre setembro e outubro de 2025, utilizando os descritores: “leucemia linfóide aguda”, “linfoma não Hodgkin”, “CAR-T cell therapy”, “imunoterapia”, “epigenética” e “câncer hematológico”, tanto isolados quanto combinados entre si.

Os critérios de inclusão compreenderam publicações entre 2010 e 2025, redigidas em português ou inglês, disponíveis integralmente e que abordassem de forma direta leucemias, linfomas, terapias-alvo ou imunoterapia celular.

Foram realizadas buscas em diferentes bases de dados e sites acadêmicos, aplicando critérios específicos para identificar artigos e documentos relevantes sobre leucemia linfoblástica aguda, epigenética e terapias celulares. Na PubMed, utilizando os termos *acute lymphoblastic leukemia*, *DNA methylation*, *environmental exposure* e *CAR-T cell therapy*, foram identificados 43 artigos, dos quais 18 foram incluídos após triagem.

Na ScienceDirect (Elsevier), a partir dos termos *epigenetic regulation*, *hematologic malignancies* e *cancer immunotherapy*, foram encontrados 25 artigos, sendo oito selecionados. No Scielo Brasil, utilizando os termos leucemia linfóide aguda, epigenética e terapia celular, 12 artigos foram identificados, sendo quatro incluídos após análise. No Google Scholar, com os termos terapia CAR-T no Brasil, tratamento oncológico avançado e imunoterapia celular, foram encontrados 30 artigos, dos quais cinco foram selecionados.

Por fim, em organizações institucionais como o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), a Organização das Nações Unidas (ONU), a American Cancer Society (ACS), a Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (Abrale) e o Instituto Butantan, foram consultados relatórios e documentos técnicos sobre incidência e terapias onco-hematológicas, sendo 30 documentos identificados e 15 incluídos na revisão. No total, foram pesquisados 120 artigos e documentos, dos quais 50 foram efetivamente utilizados na análise.

Os materiais selecionados foram analisados quanto à sua relevância científica, clareza metodológica e contribuição para o tema estudado. Foram considerados apenas trabalhos que apresentassem consistência teórica e aplicabilidade prática para compreender os mecanismos de ação das células CAR-T. A partir da análise do conteúdo coletado, foi elaborada uma síntese crítica, organizada em tópicos que abordam os principais conceitos, aplicações clínicas, desafios e perspectivas futuras relacionados à terapia celular CAR-T.

Resultados e Discussão

Câncer: significado, causas e perspectivas futuras

A palavra câncer se origina do grego *karkínos*, que significa caranguejo, sendo utilizada pela primeira vez por Hipócrates, considerado o pai

da medicina, demonstrando não ser, portanto, uma doença nova, uma vez que foram detectados os seus sinais em múmias egípcias há mais de três mil anos antes de Cristo (Instituto Nacional de Câncer, 2011). O Inca ainda adverte que o câncer é o principal problema de saúde pública no mundo, sendo uma das principais causas de morte, provocando uma barreira para o aumento da expectativa de vida em todo o mundo devido a mortes prematuras antes dos 70 anos (Bray et al., 2021; Instituto Nacional de Câncer, 2022).

A perspectiva futura de incidência do câncer possui um número alarmante, apesar de todos os esforços para se barrar seu aumento. De acordo com Sung et al. (2021), no ano de 2020, foram estimados 19,3 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo (18,1 milhões excluindo, câncer de pele não melanoma) e quase 10,0 milhões de mortes por câncer (9,9 milhões, excluindo câncer de pele não melanoma). O câncer de mama feminino foi o mais diagnosticado, com 2,3 milhões de novos casos (11,7% do total). A previsão é de que, até 2040, a carga global de câncer aumente para 28,4 milhões de casos, representando um crescimento de 47% em relação a 2020. Esse aumento será mais acentuado em países em transição, variando de 64% a 95%, em comparação com um crescimento de 32% a 56% em países já desenvolvidos, impulsionado principalmente por mudanças demográficas e aumento de fatores de risco.

O câncer é o nome geral dado a um conjunto de mais de 100 doenças, cuja semelhança é o crescimento desordenado de células com tendência a invadir tecidos e órgãos vizinhos. Ou seja, as células normais que compõem os tecidos do organismo se multiplicam em um processo contínuo, seguindo um ciclo de crescimento, divisão e morte programada, chamada de apoptose. Essa proliferação celular depende de uma resposta adaptativa, devendo ser avaliada em um contexto específico para que se diferencie processo benigno ou adaptativo de uma transformação maligna (Instituto Nacional de Câncer, 2011).

Algumas alterações contribuem para a desregulação das moléculas críticas envolvidas na proliferação, diferenciação, evasão da morte celular e angiogênese, como mutações pontuais, amplificações gênicas, translocações cromossômicas, deleções estruturais e erros de segregação cromossômica, que são características essenciais do fenótipo maligno (Chakraborty & Rahman, 2012).

Nesse sentido, o Instituto Nacional de Câncer (2011) explica que as células cancerosas, no lugar de morrerem, continuam crescendo de forma incontrolável, formando outras células anormais e gerando, assim, transtornos funcionais como o câncer, caracterizado pela perda do controle da divisão celular e a capacidade de invadir outras estruturas orgânicas.

Dessa maneira, é preciso salientar que o câncer pode ser denominado como neoplasia maligna, considerada uma doença que altera a genética e/ou epigenéticas em células somáticas. Nesse sentido, é possível observar que essas alterações sucessivas causam uma transformação maligna de células normais que podem ser adquiridas ao longo da vida, de maneira cumulativa ou herdada por meio de mutações germinativas associadas à síndrome genética de predisposição ao câncer (Chakraborty & Rahman, 2012; Viana et al., 2024).

Com isso, observa-se que o câncer é o resultado de uma evolução molecular somática devido a mutações genéticas e alterações epigenéticas que se acumulam progressivamente nas células normais, as quais podem ocorrer por fatores ambientais, como infecções e exposição a agentes químicos, ou intrínsecos, como erros na replicação do DNA, ou, ainda, herdados por meio de mutação de genes. Essa compreensão fundamenta estudos sobre terapias inovadoras, como a imunoterapia com células CAR-T, evidenciando o impacto das alterações genéticas na progressão tumoral.

As mutações genéticas envolvem genes proto-oncogênicos que trabalham na regulação celular e genes supressores de tumor, atuando na contenção da proliferação descontrolada das células. A anomalia desses genes compromete os mecanismos de controle do ciclo das células, apoptose e reparo de DNA, causando instabilidade genômica e crescimento tumoral (Chakraborty & Rahman, 2012; Campacci & Santos, 2025; Zhang et al., 2025). Portanto, entender os mecanismos genéticos e celulares do câncer é essencial para seu enfrentamento, pois esta doença resulta de mutações que desregulam o ciclo celular e favorecem o crescimento desordenado e agressivo de células.

Além de conhecer os mecanismos genéticos e celulares, é importante determinar as causas do câncer. Nesse sentido, destaca-se que a oncogênese é um processo multifatorial resultante da interação entre causas internas e externas ao organismo. Dentre as causas internas, destacam-se os fatores hormonais,

imunológicos e genéticos, os quais influenciam na capacidade do organismo de responder a agressões ambientais. Já as causas externas são determinadas por meio do contato com substâncias químicas, irradiação, vírus e fatores comportamentais (Instituto Nacional de Câncer, 2022; Chakraborty & Rahman, 2012; Torres et al., 2025).

O risco de desenvolvimento de câncer está diretamente relacionado a um conjunto multifatorial de determinantes, incluindo condições sociais, ambientais, políticas e econômicas, além de fatores biológicos individuais, influenciando tanto na exposição de agentes carcinogênicos quanto à capacidade de resposta do organismo frente a essas exposições (Chakraborty & Rahman, 2012; Torres et al., 2025).

Isto posto, além dos carcinógenos expostos anteriormente, há outros fatores que potencializam o desenvolvimento do câncer, sendo identificadas seis alterações importantes na fisiologia dessas células que se refletem em múltiplas mutações genéticas, tais como autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais inibitórios de crescimento, evasão da apoptose, capacidade de replicação ilimitada, angiogênese sustentada e habilidade para invasão tecidual com metástase (Hanahan & Weinberg, 2000).

O Instituto Nacional de Câncer (2011) dispõe que compreender esses determinantes é fundamental para formular estratégias eficazes de prevenção primária, com investimento em pesquisa para avaliação de riscos, permitindo a identificação da população mais vulnerável, e planejar intervenções de saúde pública para reduzir a incidência e a mortalidade em decorrência do câncer a longo prazo.

Essa patologia é a principal causa de mortalidade em todas as regiões do mundo, independentemente do nível de desenvolvimento socioeconômico, demonstrando, assim, a complexidade do seu controle. Portanto, é necessário haver intervenções preventivas e terapêuticas eficazes que sejam baseadas em evidências disponíveis que possam ser adaptadas ao contexto de cada localidade, intervindo no planejamento nacional de saúde para reduzir a carga global de câncer (Organização Pan-Americana da Saúde, 2024; American Cancer Society, 2024).

No Brasil, é preciso focar na exposição de agentes cancerígenos como o atual padrão de vida adotado relacionado ao trabalho, à alimentação e ao consumo, expondo os indivíduos a fatores

ambientais desfavoráveis, resultando, assim, em mudança no estilo de vida e no aumento do processo de industrialização (Instituto Nacional de Câncer, 2011). Portanto, o câncer é uma doença antiga cujos fatores de riscos diversos a ciência tem buscado estudar para minimizar seus efeitos na população, por meio da prevenção e de tratamentos eficientes.

Células T e Engenharia Genética

Os tratamentos antineoplásicos já vêm sendo estudados há muito tempo com o objetivo de se alcançar uma cura para o câncer. O mais comumente utilizado dentre eles é a quimioterapia, a qual exerce efeitos positivos contra a doença, entretanto, apresenta toxicidade significativa para as células normais devido à sua baixa especificidade, causando efeitos colaterais sistêmicos relevantes. De forma semelhante, a radioterapia se mostra eficaz em diversos contextos, mas possui limitação de seletividade citotóxica. Diante desse cenário, estratégias terapêuticas mais específicas e menos agressivas precisaram ser desenvolvidas (Ghaffari et al., 2021; Teixeira et al., 2025).

Por meio da modulação do sistema imunológico, a imunoterapia tem se mostrado uma abordagem promissora para reconhecer e eliminar células tumorais de forma mais eficiente e seletiva. Dentre as diversas modalidades de imunoterapia, a terapia celular adotiva (ACT) tem se destacado. Tal técnica consiste na utilização de células imunocompetentes, especificamente linfócitos T, com a capacidade de reconhecer antígenos tumorais, gerando, assim, uma resposta imune direcionada contra o câncer (Ghaffari et al., 2021; Albarrán et al., 2024; Rabbani et al., 2025).

Sodré et al. (2011) e Albarrán et al. (2024) reportam haver uma preferência pela utilização da ACT. Esse tratamento se mostra mais vantajoso em termos de uma especificidade antigênica para reconhecer e destruir seletivamente as células tumorais, minimizando os danos às células saudáveis. Além disso, favorece a longevidade e a memória imunológica pela vida útil prolongada, protegendo de possíveis recidivas tumorais. Observa-se, ainda, potencial de amplificação da resposta imune adaptativa, recrutando e ativando outras células imunes e gerando uma resposta antitumoral mais robusta e sistêmica. Finalmente, destaca-se a compatibilidade com a engenharia genética, uma vez que os linfócitos

T são altamente manipuláveis em laboratório, podendo ser modificados geneticamente para expressarem receptores específicos. Portanto, esse tratamento tem demonstrado ser ideal para que se desenvolvam terapias personalizadas e altamente direcionadas.

Os receptores de células T são proteínas transmembranares para a imunovigilância cuja porção extracelular é responsável por reconhecer estruturas específicas presentes na superfície de outras células. Já sua porção intracelular inicia a cascata de sinalização que ativa a célula T, promovendo uma resposta citotóxica e destruindo células anormais (Petramale et al., 2019; Cruvinel et al., 2010).

Esses mesmos autores afirmam que a terapia que se utiliza das células T são conhecidas como células CAR-T, representando uma abordagem inovadora na oncologia. Nesse cenário, os linfócitos T do próprio paciente são coletados e modificados em laboratório, sendo então redesenhados para identificar um antígeno tumoral-alvo e reimplantados no paciente para reconhecer e eliminar células tumorais.

As células T podem ser derivadas de fontes autólogas, ou seja, do próprio paciente, ou alogênicas, proveniente de um doador compatível, além de poderem apresentar perfis policlonais ou monoclonais de acordo com os receptores de antígeno. As células policlonais são um conjunto heterogêneo de células T originadas de múltiplos clones, capazes de reconhecer diferentes epítomos, que são regiões específicas de um antígeno, ampliando o espectro de reconhecimento imunológico (Petramale et al., 2019; Azevedo et al., 2024).

Por outro lado, as células T monoclonais são derivadas de um único clone geneticamente idêntico e direcionado a um epítipo específico, obtendo uma resposta imunológica altamente direcionada, podendo minimizar efeitos colaterais. A escolha entre os dois tipos de células depende do contexto clínico, do perfil do antígeno e da estratégia terapêutica (Sodré et al., 2011).

Com a descoberta dos linfócitos infiltrantes de tumor, conhecidos como TILs, estudos abordando as células T e seu papel no sistema imunológico sugerem algumas propostas terapêuticas. Assim, há um significativo avanço ao se evidenciar a presença de células T naturalmente direcionadas contra antígenos tumorais no microambiente tumoral, sendo um nova e promissora fonte de células potencialmente terapêuticas, com sua expansão ex vivo e posterior reinfusão.

Sua descoberta demonstrou a capacidade de se infiltrar no tumor naturalmente, aumentando, assim, sua eficácia (Sodré et al., 2011; Ghaffari et al., 2021).

Apesar de toda a inovação com a descoberta da utilização das células T, essa aplicabilidade possui algumas limitações. Em alguns pacientes, as células T não são capazes de reconhecer seus antígenos tumorais. Nesses casos, as células específicas para o tumor são insuficientemente ativadas ou mal expandidas. Assim, a terapia com receptor de células T modificadas (TCR) é uma estratégia a ser utilizada nessas situações (Chocarro et al., 2022; Ayala Ceja et al., 2024).

Ainda, outra barreira que se impõe é a depleção grave do repertório de linfócito T, que decorre de terapia mieloablativas intensivas ou de condições hematológicas agressivas, como a leucemia linfóide aguda (LLA) ou a leucemia mieloide aguda promielocítica (LMA-M3), uma vez que a rápida progressão da doença inviabiliza a fabricação personalizada de células T dentro de uma janela terapêutica eficaz (Ayala Ceja et al., 2024).

Lai et al. (2025) e Chocarro et al. (2022) afirmam que em alguns pacientes as células T apresentam baixa proliferativa *in vitro*, comprometendo a expansão em larga escala para gerar as doses relevantes. Nesses casos, estão sendo desenvolvidas as células T CAR universais, obtidas por meio da modificação genética derivada de doadores saudáveis, porém, há uma barreira relacionada a resposta imunológica. Nesse contexto, a engenharia genética com células T tem se mostrado essencial para o tratamento de neoplasias por meio da imunoterapia, além de suas limitações e barreiras de uso.

Receptores Quiméricos de Antígeno (CAR)

A imunoterapia é uma abordagem terapêutica inovadora e promissora, na qual é feita a modulação do sistema imunológico do paciente, fortalecendo sua resposta imune contra células tumorais, sendo uma alternativa para os pacientes que não responderam a tratamentos convencionais como a quimioterapia ou a radioterapia (Patel et al., 2025).

Nesse sentido, os receptores quiméricos de antígeno (CAR) representam uma abordagem avançada em imunoterapia, projetada para redirecionar a especificidade dos linfócitos T contra células tumorais, sendo construções sintéticas formadas por três componentes principais: uma unidade extracelular de reconhecimento derivada de fragmentos de anticorpos, uma região transmembrana

e um domínio intracelular de sinalização (Sodré et al., 2011; Tian et al., 2020).

A imunoterapia pode ser realizada por diferentes abordagens, como a administração de fármacos imunomoduladores ou vacinas terapêuticas para promover a mudança no sistema imune. Outra estratégia é a imunização passiva, envolvendo a transferência direta de componentes imunológicos prontos, em que se destaca a terapia celular adotiva (ACT), a qual infunde células imunes selecionadas e/ou geneticamente modificadas para reconhecer e combater alvos específicos (Waldman et al., 2020; Patel et al., 2025).

Waldman et al. (2020) demonstram que a ACT induz uma forma de imunidade mediada por células, ativando a resposta imune adaptativa de maneira independente de anticorpos circulantes ou agentes farmacológicos. A resposta é então conduzida por células efectoras do sistema imune, como os linfócitos T, que conseguem reconhecer os antígenos específicos, além de proliferar, infiltrar tecidos-alvo e exercer efeitos citotóxicos contra células patológicas.

Nesse contexto, o objetivo da utilização dos CARs (*chimeric antigen receptors*) é reconhecer antígenos presentes na superfície das células tumorais com alta afinidade, independentemente do complexo principal de histocompatibilidade (Sodré et al., 2011).

Os antígenos presentes em células tanto tumorais quanto normais não são bons alvos para as CAR convencionais, pois se ativam automaticamente, podendo atingir com células normais, causando, assim, uma resposta autoimune grave. Uma solução abordada é dividir os CAR em dois receptores distintos, em que se reconhece o antígeno A ao se enviar um sinal. Por sua vez, o outro CAR reconhece o outro antígeno enviando apenas o segundo sinal, sendo que a ativação total dos linfócitos T só ocorre se ambos os antígenos estiverem presentes na mesma célula, aumentando, assim, sua especificidade e protegendo as células normais (Sodré et al., 2011; Patel et al., 2025).

O anticorpo monoclonal reconhecido como CD28 é um glicoproteína de membrana atuante como receptor coestimulatório fundamental para ativar as células T medidas pelo TCR de forma eficiente. Esse anticorpo é utilizado para promover a expansão das células T *in vitro*, auxiliando a entender os mecanismos de ativação, exercendo, assim, um papel importante no desenvolvimento e aprimoramento das terapias celulares atuais (Dai et al., 2020; Patel et al., 2025).

A terapia com TCR impõe um desafio clínico, podendo escapar do reconhecimento imune ao reduzir a proteína MHC, essencial para a apresentação antigênica, além da limitação na disponibilidade em pacientes que expressam simultaneamente o antígeno tumoral alvo e o HLA (antígeno leucocitário humano). Como alternativa, os CARs foram desenvolvidos para aumentar a especificidade das células T, alcançando o reconhecimento de antígenos tumorais de forma irrestrita e independente de MHC, promovendo ativação eficaz das células T sem depender de reconhecimento clássico mediado pelo TCR e coestimulação via CD28 (Sadellain et al., 2013; Rafiq et al., 2020).

As células CAR-T são geralmente geradas “ex-vivo” por meio de transdução viral, utilizando o retrovírus ou lentivírus, tecnologias presentes nas terapias atualmente aprovadas. CAR é uma molécula híbrida que é, em parte, anticorpo e, em parte, receptor de células T, possibilitando o redirecionamento das células contra antígenos específicos. Deve-se salientar que o domínio de anticorpo na forma de scFv em CARs de primeira geração representou um marco, permitindo a criação de diversas células CAR-T direcionadas a diversos alvos tumorais (Feins et al., 2019).

Tian et al., (2020) afirmam que apesar dos avanços promissores na terapia com células CAR-T, há alguns desafios na ampla implementação clínica, pois a maioria das terapias utiliza linfócitos T autólogos, um processo de alto custo e longo período de produção, limitando, assim, sua aplicação em larga escala. Uma alternativa que vem sendo desenvolvida são as células CAR-T universais derivadas de doares saudáveis, prontas para uso. Entretanto, essa utilização pode acarretar risco de o paciente desenvolver doença do enxerto hospedeiro (GVHD). Para superar esse problema, vindo sendo aplicada tecnologias de edição genética, como CRISPR/Cas9 (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated protein 9*), utilizadas para reduzir ou eliminar a expressão dos receptores e moléculas do antígeno leucocitário humano classe I (HLA-I).

Os autores destacam que a terapia com células CAR-T representa um avanço na imunoterapia, permitindo o redirecionamento específico de linfócitos T contra antígenos tumorais (Patel et al., 2025). A revisão evidencia que os estudos se concentram em maximizar a eficácia e a segurança

da terapia, abordando desafios como toxicidade, custos e produção, além de explorar soluções inovadoras, como CARs universais e edição genética (Sodré et al., 2011; Feins et al., 2019; Tian et al., 2020; Rafiq et al., 2020).

Células CAR-T: gerações e aplicações

Devido à complexidade da região de sinalização intracelular, os CARs são classificados em diferentes gerações. A primeira geração utilizava um fragmento variável de cadeia única de um anticorpo monoclonal para reconhecer o antígeno, ligado ao ativador da cadeia TCR CD3ζ, permitindo a ativação das células T de forma independente do MHC8. No entanto, a sinalização exclusivamente por meio da cadeia CD3ζ se mostrou insuficiente para uma resposta terapêutica robusta devido à baixa produção de citocinas, à proliferação limitada de células T e à apoptose precoce, diminuindo, assim, a eficácia antitumoral (Feins et al., 2019; Tomasik et al., 2022; Dejenie et al., 2022).

A segunda geração incorporou domínios CD3ζ, dentre os quais a CD28 foi o mais estudado, o qual gerava um sinal de ativação secundário. Essa combinação promovia maior proliferação celular, aumento da secreção de citocinas e da resistência à apoptose e melhor controle tumoral. Outros domínios coestimulatórios, como 4-1BB e OX-40, também foram explorados, os quais apresentam características diferentes. Por sua vez, o CD28 é associado a uma maior liberação de citocinas e o 4-1BB é mais persistente nas células (Tan et al., 2022).

A terceira geração buscou combinar os benefícios múltiplos dos domínios coestimulatórios, integrando simultaneamente CD28 e 4-1BB junto ao domínio CD3ζ, otimizando a ativação e funcionalidade das células. Devido à maior expansão e circulação, observou-se um melhor desempenho antitumoral em comparação com a segunda geração. Entretanto, essa super estimulação poderia levar à exaustão das células CAR-T, o que tem se relacionado à expressão de marcadores como o CD39 em pacientes que não respondem ao tratamento (Long et al., 2015; Tomasik et al., 2022; Dejenie et al., 2022).

A quarta geração foi desenvolvida para potencializar ainda mais a eficácia da terapia celular, inovando além dos domínios tradicionais. Elaborou-se um sistema de expressão induzível de citocinas produzidas seletivamente após a ativação antigênica, reguladas por fatores

nucleares ativados nas células T. Estas atuam no microambiente tumoral, aumentando a citotoxicidade e a eficácia das células CAR-T, com resposta positiva demonstrando eficácia prolongada e baixa toxicidade (Tang et al., 2023).

Por fim, para Teng et al. (2024), a quinta geração ainda está em desenvolvimento de forma promissora. Nesse contexto, incorporam-se as descobertas da quarta geração, incluindo modificações adicionais, como a integração de receptores de membranas que podem ativar vias de sinalização diferentes das tradicionais. Aumenta-se, assim, o controle funcional, além da estratégia de se desenvolver o uso de biologia sintética para minimizar os efeitos adversos. Esse desenvolvimento busca aumentar a potência das células T e superar a heterogeneidade do tumor e do escape de antígeno, melhorando a segurança e especificidade.

Todos esses estudos permitiram verificar a melhor aplicabilidade das células CAR-T. De acordo com o Instituto Butantan (2025a, 2025b) e o Jornal USP (Universidade de São Paulo, 2024), as terapias utilizando as células CAR-T vem sendo testadas no Brasil desde 2019, em pacientes que haviam esgotado as opções comuns de tratamento, obtendo 80% de eficácia na eliminação dos tumores em 20 pacientes tratados. Já no exterior são mais de 30 mil pacientes tratados com remissão prolongada de mais de cinco anos. O tratamento demonstrou sucesso na leucemia linfóide aguda de células B e linfoma não-Hodgkin de células B.

A leucemia linfóide aguda (LLA) é um tipo de câncer hematológico caracterizado pela proliferação descontrolada de linfoblastos, células imaturas da linhagem linfóide na medula óssea. Classifica-se como aguda aquela que apresenta progressão rápida e compromete a produção normal de células sanguíneas (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia, 2020a; Sucre et al., 2025).

A classificação imunológica da LLA de linhagem B é obtida por meio do exame de imunofenotipagem, que é capaz de distinguir imunologicamente e classificar a LLA de acordo com os traços imunofenotípicos dos linfoblastos (Farias & Castro, 2004; Martini et al., 2023).

O linfoma não-Hodgkin (LNH) se origina nos linfócitos, células do sistema imunológico presentes especialmente nos linfonodos, medula óssea, baço e outros tecidos linfáticos. O sistema linfático é uma rede complexa e vital para o funcionamento do organismo, drenando líquidos. Na defesa imunológica,

os linfócitos B possuem as funções de reconhecer e neutralizar agentes invasores, originando-se e amadurecendo na medula óssea, com papel na imunidade humoral e proteção contra organismos externos (Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia, 2020b; Martin & Leonard, 2025).

Por todo exposto, conclui-se que a terapia com células CAR-T teve uma grande evolução ao longo dos anos de estudo, possibilitando o seu melhoramento tecnológico e aumentando sua eficácia.

Desafios e limitações da terapia com células CAR-T

A terapia com as células CAR-T é um sucesso clínico em casos de neoplasias hematológicas, mas ainda há um grande caminho a ser percorrido em busca de uma solução para tumores sólidos, considerando que são limitados por obstáculos biológicos e funcionais (Guzmán et al., 2023; Li et al., 2025; Bordel-Vozmediano et al., 2025).

De acordo com Tian et al. (2020) e Oliveira et al. (2023), há cinco fatores centrais que desafiam esse contexto: a heterogeneidade dos antígenos tumorais, o controle da toxicidade, a infiltração ineficiente de células T no tumor, baixa capacidade de proliferação e persistência, além da influência negativa do microambiente tumoral imunossupressor.

Nesse sentido, é possível perceber que a heterogeneidade dos tumores sólidos dificulta que as células CAR-T sigam um tráfego adequado para o local tumoral, causando disfunção ou exaustão das células T e diminuindo os níveis de receptor de citocina. Além disso, a ausência de moléculas coestimulatórias pode levar à inativação das células CAR-T (Tian et al., 2020; Patel et al., 2025).

Anteriormente, ocorreram várias tentativas e estratégias para o tratamento de tumores sólidos por meio da modulação da função dos linfócitos T, com resultados limitados e questionáveis. Uma das estratégias consistiu em permitir que receptores fossem capazes de reconhecer antígenos tumorais presentes na superfície desses tumores. Entretanto, os receptores repetidamente reagiam também contra tecidos saudáveis, limitando sua eficácia clínica e segurança terapêutica (Petramale et al., 2019).

Apesar de todos os desafios, há ensaios clínicos recentes com resultados promissores que vêm explorando a administração local para aumentar a concentração e o impacto das células CAR-T, buscando minimizar efeitos adversos sistêmicos e contornar as barreiras físicas e imunológicas (Patel et al., 2025).

Nesse contexto, a estratégia de alvo duplo vem sendo utilizada em um esforço de se resolver o problema da heterogeneidade, no qual as células CAR-T tendem a eliminar células com alta densidade, deixando escapar subpopulação tumoral com expressão reduzida, contribuindo assim, para a recidiva tumoral (Tian et al., 2020).

Para contornar o problema citado, os autores desenvolveram uma estratégia de direcionamento múltiplo a fim de reconhecer dois ou mais TAAs (antígenos associados a tumores) simultaneamente, utilizando vetores que expressam múltiplos scFvs (fragmentos variáveis de cadeia única) ou mistura de diferentes populações de CAR-T direcionadas a um antígeno específico. Outra estratégia reportada é a incorporação de engajadores de células T biespecíficas, as quais conectam domínios de reconhecimento de CD3 e do TAA por meio de ligante flexível, ampliando, assim, a resposta imune.

Quando se trata de efeitos adversos, apesar de todo o benefício das células CAR-T em terapias, de acordo com Neelapu et al. (2018), há algumas toxicidades comumente observadas após o procedimento, como a síndrome de liberação de citocinas (SLC) e a síndrome de encefalopatia (SRC), raramente podendo evoluir para linfo-histiocitose hemofagocítica fulminante (LHH).

A SLC é conhecida como uma tempestade de citocinas que se caracteriza como uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada, em que são liberadas uma grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias e uma ativação imune desregulada. Esse é o efeito adverso mais comum associado à infusão de células T com receptores de antígeno quimérico (Marques & Oura, 2022).

Nesse sentido, Lin et al. (2024) vêm buscando desenvolver células T geneticamente modificadas com mecanismos de autorregulação que consigam secretar inibidores de citocinas, modulando, assim, a resposta inflamatória sem comprometer a eficácia antitumoral, consequentemente aumentando sua segurança e eficácia.

Apesar do tratamento com as células CAR-T ser inovador e eficaz, há uma grande barreira para a difusão em massa do tratamento, o custo médio elevado estimado em aproximadamente R\$ 2 milhões por paciente, sendo considerado um entrave de adesão tanto no sistema público quanto no privado, segundo Covas (2023). O autor ainda enfatiza que o valor condiz com a complexidade

do processo, o qual envolve a coleta e modificação dos linfócitos T do próprio paciente até o cultivo celular em ambiente altamente controlado e laboratórios com infraestrutura especializada.

Esse alto custo não se restringe ao Brasil, representando um dilema enfrentado por diversos países desenvolvidos. No entanto, há uma oportunidade de internalizar essa tecnologia no Sistema Único de Saúde no Brasil. Por exemplo, vem sendo desenvolvida uma versão nacional por meio da USP de Ribeirão Preto, tendo obtido sucesso com seu primeiro paciente, em 2019. Desde então, 13 pacientes com leucemias e linfomas de células B foram tratados e apresentaram resultados promissores, demonstrando a importância dessa inovação em âmbito nacional (Covas, 2023).

Conclusão

A terapia CAR-T representou um grande avanço quando se trata de imunoterapia, conduzindo a reprogramação de linfócitos T, os quais combatem e direcionam as células tumorais, resultando em sucesso clínico e remissão prolongada em vários tipos de neoplasias hematológicas. Entretanto, existem desafios relacionados ao risco de toxicidade e à dificuldade na aplicação em tumores sólidos por fatores de heterogeneidade antigênica e a influência do microambiente imunossupressor. Apesar de a terapia CAR-T representar uma nova era no tratamento de doenças sanguíneas, seu futuro por depende de soluções para tumores sólidos e de um amplo acesso, em uma perspectiva mais otimista da engenharia genética e da imunologia.

Referências

Albarrán, V., San Román, M., Pozas, J., Chamorro, J., Rosero, D. I., Guerrero, P., Calvo, J. C., González, C., García de Quevedo, C., Pérez de Aguado, P., Moreno, J., Cortés, A., & Soria, A. (2024). Adoptive T cell therapy for solid tumors: current landscape and future challenges. *Frontiers in Immunology*, 15, 1352805. PMID:38550594. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1352805>

American Cancer Society – ACS. (2024). *Global cancer facts & figures* (5th ed.). Atlanta. Recuperado em 28 de outubro de 2025, de <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/global-cancer-facts-and-figures.html>

- Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia – ABRALE. (2020a). *LLA: tudo sobre a leucemia linfóide aguda*. São Paulo. Recuperado em 5 de novembro de 2025, de <https://www.abrale.org.br/wp-content/uploads/2020/11/Manual-de-LLA.pdf>
- Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia – ABRALE. (2020b). *Linfoma não-Hodgkin: tudo o que você precisa saber*. São Paulo. Recuperado em 5 de novembro de 2025, de <https://www.abrale.org.br/wp-content/uploads/2020/10/manual-de-linfoma-nao-hodgkin-web.pdf>
- Ayala Ceja, M., Khericha, M., Harris, C. M., Puig-Saus, C., & Chen, Y. Y. (2024). CAR-T cell manufacturing: major process parameters and next-generation strategies. *The Journal of Experimental Medicine*, 221(2), e20230903.
- Azevedo, A. N. H., Fontenele, M. V. P. C., Dias, C. I. N., Andrade, J. A., Soares, A. J. M., & Jardim, N. N. A. (2024). IMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA COM CÉLULAS CAR-T, UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 46, S235.
- Bordel-Vozmediano, S., Sabir, S., Benito-Barca, L., Weigelin, B., & Pérez-García, V. M. (2025). Geometric immunosuppression in CAR-T cell treatment: insights from mathematical modeling. *Computers in Biology and Medicine*, 194, 110427. PMID:40505286. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2025.110427>
- Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E., & Soerjomataram, I. (2021). A importância cada vez maior do câncer como uma das principais causas de morte prematura em todo o mundo. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-229. PMID:33538338.
- Campacci, N., & Santos, S. S. (2025). *Mapa Genoma Brasil. Módulo 3: introdução à genética e genômica*. Recuperado em 5 de novembro de 2025, de https://mapagenomabrasil.org/wp-content/uploads/2025/05/Modulo-3-Introducao-Genetica-Genomica-Mapa_Genoma_Brasil-2025.pdf
- Chakraborty, S., & Rahman, T. (2012). The difficulties in cancer treatment. *e cancer*, 6, ed16. PMID:24883085.
- Chocarro, L., Blanco, E., Fernández-Rubio, L., Arasanz, H., Bocanegra, A., Echaide, M., Garnica, M., Ramos, P., Piñeiro-Hermida, S., Vera, R., Kochan, G., & Escors, D. (2022). Engenharia CAR de ponta: além das células T. *BioMedicina: The Journal of the HispanoAmerican Biomedical Association*, 10(12), 3035. PMID:36551788. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123035>
- Covas, D. T. (2023). *O desafio de implantar o tratamento do câncer com células CAR-T no Brasil*. Hemocentro RP. Recuperado em 5 de novembro de 2025, de <https://www.hemocentro.fmrp.usp.br/o-desafio-de-implantar-o-tratamento-do-cancer-com-celulas-car-t-no-brasil/>
- Cruvinel, W. M., Mesquita Júnior, D., Araújo, J. A. P., Catelan, T. T. T., Souza, A. W. S., Silva, N. P., & Andrade, L. E. C. (2010). Sistema imunitário – parte I: fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50(4), 434-461. PMID:21125178. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000400008>
- Dai, Q., Han, P., Qi, X., Li, F., Li, M., Fan, L., Zhang, H., Zhang, X., & Yang, X. (2020). 4-1BB signaling boosts the anti-tumor activity of CD28-incorporated 2nd generation chimeric antigen receptor-modified T cells. *Frontiers in Immunology*, 11, 539654. PMID:33281809. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.539654>
- Dejenie, T. A., Tiruneh, G. M. M., Dessie Terefe, G., Tadele Admasu, F., Wale Tesega, W., & Chekol Abebe, E. (2022). Current updates on generations, approvals, and clinical trials of CAR T-cell therapy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 18, 2114254.
- Farias, M. G., & Castro, S. M. (2004). Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 40(2), 91-98. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442004000200008>
- Feins, S., Kong, W., Williams, E. F., Milone, M. C., & Fraietta, J. A. (2019). An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *American Journal of Hematology*, 94(Suppl.1), S3-S9. PMID:30680780. <https://doi.org/10.1002/ajh.25418>
- Ghaffari, S., Khalili, N., & Rezaei, N. (2021). CRISPR/Cas9 revitalizes adoptive T-cell therapy for cancer immunotherapy. *Journal of Experimental & Clinical*

- Cancer Research: CR*, 40(1), 269. PMID:34446084. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02076-5>
- Guzmán, G., Reed, M. R., Bielamowicz, K., Koss, B., & Rodriguez, A. (2023). Terapias CAR-T em tumores sólidos: oportunidades e desafios. *Relatório Oncológico Atual*, 25(5), 479-489. <https://doi.org/10.1007/s11912-023-01380-x>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70. PMID:10647931. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Instituto Butantan. (2025a). *Terapia celular CAR-T: um tratamento inovador contra o câncer*. Recuperado em 28 de outubro de 2025, de <https://butantan.gov.br/terapia-celular>
- Instituto Butantan. (2025b). *Terapia celular CAR-T contra o câncer: estudo clínico no Brasil*. Recuperado em 28 de outubro de 2025, de <https://butantan.gov.br/noticias/butantan-e-hemocentro-de-ribeirao-preto-lancam-estudo-clinico-de-terapia-celular-car-t-contra-o-cancer>
- Instituto Nacional de Câncer – INCA. (2011). *O que é câncer*. Rio de Janeiro: INCA. Recuperado em 28 de outubro de 2025, de <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>
- Instituto Nacional de Câncer – INCA. (2022). *Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA. Recuperado em 28 de outubro de 2025, de <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/introducao>
- Lai, M., Shao, W., Mao, J., & Ye, Q. (2025). Revolução na terapia celular: avanços e promessas para o futuro da terapia com células T com receptor de antígeno quimérico in vivo. *Research*, 8, 0917. <https://doi.org/10.34133/research.0917>
- Li, C., Liu, Z., & Zhou, Y. (2025). CAR-T immunotherapy to beat solid tumors: from challenges to improvements. *Highlights in Science, Engineering and Technology*, 8(1), 1110. <https://doi.org/10.54097/hset.v8i.1110>
- Lin, M. Y., Nam, E., Shih, R. M., Shafer, A., Bouren, A., Ayala Ceja, M., ... & Chen, Y. Y. (2024). Self-regulating CAR-T cells modulate cytokine release syndrome in adoptive T-cell therapy. *Journal of Experimental Medicine*, 221(6), e20221988.
- Long, A. H., Haso, W. M., Shern, J. F., Wanhainen, K. M., Murgai, M., Ingaramo, M., Smith, J. P., Walker, A. J., Kohler, M. E., Venkateshwara, V. R., Kaplan, R. N., Patterson, G. H., Fry, T. J., Orentas, R. J., & Mackall, C. L. (2015). A coestimulação 4-1BB atenua a exaustão das células T induzida pela sinalização tônica de receptores de antígenos quiméricos. *Medicina Natural*, 21, 581-590. <https://doi.org/10.1038/nm.3838>
- Marques, R., & Oura, M. J. (2022). Síndrome de Liberação de Citocinas em Doentes sob Tratamento Oncológico com CAR-T. *Internal Medicine*, 29(2), 149-157.
- Martin, P., & Leonard, J. P. (2025). *Linfomas não Hodgkin*. Recuperado em 5 de novembro de 2025, de <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/linfomas/linfomas-n%C3%A3o-hodgkin>
- Martini, B. P., Domingos, H. J. A., Araújo, L. M. S., Costa, M. E. N. L., Souza, G. R. M., & Galdino, D. A. A. (2023). Leucemia linfóide aguda e seus aspectos fisiopatológicos, clínicos e tratamentos: uma revisão de literatura. *Revista de Ciências da Saúde Básica e Aplicada*, 6(1), 42-54. <https://doi.org/10.29327/2343584.6.1-5>
- Neelapu, S. S., Tummala, S., Kebriaei, P., Wierda, W., Gutierrez, C., Locke, F. L., Komanduri, K. V., Lin, Y., Jain, N., Daver, N., Westin, J., Gulbis, A. M., Lohin, M. E., de Groot, J. F., Adkins, S., Davis, S. E., Rezvani, K., Hwu, P., & Shpall, E. J. (2018). Chimeric antigen receptor T-cell therapy: assessment and management of toxicities. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 15(1), 47-62. PMID:28925994. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>
- Oliveira, D. S., Araújo, M. M., & Mendonça, S. G. (2023). O futuro da imunoterapia: CAR-T, uma inovadora terapia na onco-hematologia e suas limitações para tumores sólidos. *Revista Científica Multidisciplinar*, 4(1), e463329. Recuperado em 5 de novembro de 2025, de <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/3329>
- Organização das Nações Unidas – ONU. (2024). *Com casos de câncer em crescimento, OMS pede igualdade no acesso a cuidados*. Recuperado em 5 de novembro de 2025, de <https://news.un.org/pt/story/2024/02/1827107>

- Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS. (2024). *Carga global de câncer aumenta em meio à crescente necessidade de serviços*. Recuperado em 5 de novembro de 2025, de <https://www.paho.org/pt/noticias/1-2-2024-carga-global-cancer-aumenta-em-meio-crescente-necessidade-servicos>
- Patel, K. K., Tariveranmoshabad, M., Kadu, S., Shobaki, N., & June, C. (2025). From concept to cure: the evolution of CAR-T cell therapy. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 33(5), 2123-2140. PMID:40070120. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.03.005>
- Petramale, C., Gadelha, M. I. P., & Reis, L. F. L. (2019). *CART cells: células t com receptores quiméricos de antígenos*. Brasília: Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde. Recuperado em 5 de novembro de 2025, de https://www.tjpi.jus.br/portaltjpi/wp-content/uploads/2020/02/PTC_CelulasCAR_T_v3_Final_17.02.20.pdf
- Rabbani, S. A., ElTanani, M., ElTanani, Y., Kumar, R., Sharma, S., Khan, M. A., Parvez, S., Aljabali, A. A., Matalka, M. I., & Rizzo, M. (2025). Advances in adoptive cell therapies in cancer: from mechanistic breakthroughs to clinical frontiers and overcoming barriers. *Medical Sciences*, 13(3), 190. PMID:40981188. <https://doi.org/10.3390/medsci13030190>
- Rafiq, S., Hackett, C. S., & Brentjens, R. J. (2020). Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 17(3), 147-167. PMID:31848460. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0297-y>
- Sadelain, M., Brentjens, R., & Riviere, I. (2013). The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discovery*, 3(4), 388-398. PMID:23550147. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0548>
- Sodré, A., Chicaybam, L., & Bonamino, M. (2011). *Estudo da ativação condicional de linfócitos transduzidos com receptores quiméricos (CAR) ativadores*. Brasília: Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Recuperado em 5 de novembro de 2025, de https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Andressa_Sodre_Estudo_de_ativacao_condicional.pdf
- Sucré, O., Pamulapati, S., Muzammil, Z., & Bitran, J. (2025). Avanços na terapia de pacientes adultos com leucemia linfoblástica aguda. *Cells*, 14(5), 371. PMID:40072099. <https://doi.org/10.3390/cells14050371>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. PMID:33538338. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Tan, J., Jia, Y., Zhou, M., Fu, C., Tuhin, I. J., Ye, J., Monty, M. A., Xu, N., Kang, L., Li, M., Shao, J., Fang, X., Zhu, H., Yan, L., Qu, C., Xue, S., Jin, Z., Chen, S., Huang, H., Xu, Y., Chen, J., Miao, M., Tang, X., Li, C., Yan, Z., Wu, D., & Yu, L. (2022). Receptores de antígenos quiméricos contendo o domínio de sinalização OX40 aumentam a persistência de células T mesmo sob estimulação repetida com células-alvo de mieloma múltiplo. *Journal of Hematology & Oncology*, 15, 39. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01244-0>
- Tang, L., Pan, S., Wei, X., Xu, X., & Wei, Q. (2023). Arming CART cells with cytokines and more: innovations in the fourth generation CART development. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 31(11), 3146-3162. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.09.021>
- Teixeira, P. H. M. Ó., Ó, E. S., Silva, A. B. R. C., Viana, B. L. A., Jesus, E., Vasconcelos, C. S., Vasconcelos, D. S., & Moura, A. S. (2025). Avanços no tratamento do câncer: terapiasalvo e imunoterapia. *Asclepius International Journal of Scientific Health Science*, 4(9), 106-116. <https://doi.org/10.70779/aijshs.v4i9.310>
- Teng, F., Cui, T., Zhou, L., Gao, Q., Zhou, Q., & Li, W. (2024). Programmable synthetic receptors: the next-generation of cell and gene therapies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 7. PMID:38167329. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01680-5>
- Tian, Y., Li, Y., Shao, Y., & Zhang, Y. (2020). Gene modification strategies for next generation CAR T cells against solid cancers. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), 54. PMID:32423475. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00890-6>
- Tomasik, J., Jasiński, M., & Basak, G. W. (2022). Next generations of CAR-T cells: new

therapeutic opportunities in hematology? *Frontiers in Immunology*, 13, 1034707. PMID:36389658. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1034707>

Torres, M. K. S., Pereira Neto, G. S., Cayres Vallinoto, I. M. V., Reis, L. O., & Vallinoto, A. C. R. (2025). The impact of oncogenic viruses on cancer development: a narrative review. *Biology*, 14(7), 797. PMID:40723356. <https://doi.org/10.3390/biology14070797>

Universidade de São Paulo – USP. (2024). Anvisa ratifica a segurança da terapia CAR-T e autoriza sequência de estudo clínico. *Jornal USP*, São Paulo. Recuperado em 5 de novembro de 2025, de <https://jornal.usp.br/ciencias/tratamento-para-cancer-anvisa-ratifica-seguranca-da-terapia-car-t-e-autoriza-sequencia-de-estudo/>

Viana, T. R. X., Ratti, R. P., & Rabi, L. T. (2024). Mecanismos epigenéticos no desenvolvimento

do câncer. *Revista Eletrônica Multidisciplinar de Investigação Científica*, 3(15), 1-9. <https://doi.org/10.56166/remici.d2v3n15171024>

Waldman, A. D., Fritz, J. M., & Lenardo, M. J. (2020). A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nature Reviews. Immunology*, 20(11), 651-668. PMID:32433532. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>

World Health Organization – WHO. (2025). *Cancer fact sheet*. Geneva. Recuperado em 28 de outubro de 2025, de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Zhang, D., Lin, S.-Y., & Lee, M. (2025). Exploring genomic instability of cancers: applications in diagnosis and treatment. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 13, 1528281. PMID:39989984. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1528281>