

**Imunoterapia dirigida com células T-CAR para tratamento de leucemia linfóide aguda**

**T-CAR cell-directed immunotherapy for the treatment of acute lymphoid leukemia**

**Inmunoterapia dirigida a células T-CAR para el tratamiento de la leucemia linfóide aguda**

Recebido: 18/11/2020 | Revisado: 22/11/2020 | Aceito: 27/11/2020 | Publicado: 02/12/2020

**Karolayne Silva Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-7385>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [karolayne.silvasouza@ufpe.br](mailto:karolayne.silvasouza@ufpe.br)

**Milena Roberta Freire da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0203-4506>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [milena.freire@ufpe.br](mailto:milena.freire@ufpe.br)

**Flávia Steffany Leite Miranda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6402-531X>

Centro Universitário do Rio São Francisco, Brasil

E-mail: [flaviasteffany@hotmail.com](mailto:flaviasteffany@hotmail.com)

**Kaleen Massari Leite**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9362-1858>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [k\\_massari@hotmail.com](mailto:k_massari@hotmail.com)

**Jaqueline dos Santos Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-592X>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [jaquelinnyasilva@hotmail.com](mailto:jaquelinnyasilva@hotmail.com)

**Rute Medeiros de Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0749-9663>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: [rutteme@gmail.com](mailto:rutteme@gmail.com)

**Leandro Paes de Brito**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3440-6431>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: leandropaes02ufpe@gmail.com

**Rodrigo Reges dos Santos Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0141-5649>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: rodrigoregesufpe@gmail.com

**Milena Danda Vasconcelos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-9018>

Centro Universitário do Rio São Francisco, Brasil

E-mail: milenadanda@gmail.com

**Felicson Leonardo Oliveira Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5256-6768>

Colégio Nobre de Feira de Santana, Brasil

E-mail: felicsonleonardo@hotmail.com

**Graziele dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5662-6668>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: grasantosbio@gmail.com

**Renata Pereira Lima da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5784-8959>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: renata\_pereira\_brasil@outlook.com

**Diego Canuto Bispo da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5990-0757>

Centro Universitário do Rio São Francisco, Brasil

E-mail: canutodiego13@gmail.com

**Filipe Silva Nunes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5732-9099>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: fsnunes94@gmail.com

**Maria Betânia Melo de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5188-3243>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: mbetaniem2008@gmail.com

**Isabela Cristina Cordeiro Farias**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4550-2998>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: [isabela.c.farias@hotmail.com](mailto:isabela.c.farias@hotmail.com)

## **Resumo**

**Introdução:** A imunoterapia com células T-CAR tem sido utilizada como um método alternativo de tratamento da Leucemia Linfóide Aguda (LLA). A LLA é uma patologia na qual há o aumento exacerbado de células jovens imaturas, visto que seus precursores celulares mais afetados são as células T e, na maioria das vezes, células B. O objetivo deste artigo foi explicar sobre a técnica de imunoterapia com células T-CAR, assim como o seu funcionamento. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa do tipo exploratória, dos quais, foram realizadas buscas nas principais bases eletrônicas nacionais e internacionais: Pubmed, Eletronic Library On-line (SCIELO) Biblioteca virtual de saúde (Bvs), Cell, Science, Nature e Scholar Google no período de 2007 a 2018. **Resultados:** A LLA é uma patologia que acomete a produção de células sanguíneas como eritrócitos, megacariócitos e granulócitos, isso se deve devido à propagação elevada de blastos na medula óssea. Esta doença tem como tratamento convencional principalmente a quimioterapia e a radioterapia, como também o transplante de células tronco, entretanto esses métodos podem vir a causar diversas complicações ao paciente. A terapia com células T-CAR tem como alvo a destruição de células B do indivíduo, através do reconhecimento de antígenos específicos dessas células (CD19). **Conclusão:** O tratamento com as células T-CAR demonstra efeitos adversos de baixa gravidade comparado às terapias convencionais (quimioterapia e radioterapia). Portanto, essa imunoterapia pode favorecer no futuro um elevado número de pacientes no combate não apenas a LLA, mas também a diversas outras doenças.

**Palavras-chave:** LLA; Antígenos; Terapia.

## **Abstract**

**Introduction:** Immunotherapy with T-CAR cells has been used as an alternative method of treatment for Acute Lymphoid Leukemia (ALL). ALL is a pathology in which there is an exacerbated increase in immature young cells, since its most affected cell precursors are T cells and, in most cases, B cells. The objective of this article was to explain the technique of immunotherapy with cells T-CAR, as well as its operation. **Methodology:** This is a bibliographic review with a qualitative approach of an exploratory type, of which searches

were carried out in the main national and international electronic databases: Pubmed, Eletronic Library On-line (SCIELO) Virtual health library (Bvs), Cell, Science, Nature and Scholar Google from 2007 to 2018. Results: ALL is a pathology that affects the production of blood cells such as erythrocytes, megakaryocytes and granulocytes, this is due to the high spread of blasts in the bone marrow. This disease has conventional treatment mainly chemotherapy and radiotherapy, as well as stem cell transplantation, however these methods can cause several complications to the patient. Therapy with T-CAR cells targets the destruction of the individual's B cells, through the recognition of specific antigens on these cells (CD19). Conclusion: Treatment with T-CAR cells shows adverse effects of low severity compared to conventional therapies (chemotherapy and radiotherapy). Therefore, this immunotherapy may favor, in the future, a high number of patients fighting not only ALL, but also several other diseases.

**Keywords:** ALL; Antigens; Therapy.

### **Resumen**

Introducción: La inmunoterapia con células T-CAR se ha utilizado como método alternativo de tratamiento para la leucemia linfocítica aguda (LLA). La LLA es una patología en la que hay un aumento exacerbado de células jóvenes inmaduras, ya que sus precursores celulares más afectados son las células T y, en la mayoría de los casos, las células B. El objetivo de este artículo fue explicar la técnica de la inmunoterapia con células T-CAR, así como su funcionamiento. Metodología: Se trata de una revisión bibliográfica con abordaje cualitativo de tipo exploratorio, de la cual se realizaron búsquedas en las principales bases de datos electrónicas nacionales e internacionales: Pubmed, Eletronic Library On-line (SCIELO) Virtual health library (Bvs), Cell, Science, Nature and Scholar Google de 2007 a 2018. Resultados: ALL es una patología que afecta la producción de células sanguíneas como eritrocitos, megacariocitos y granulocitos, esto se debe a la alta diseminación de blastos en la médula ósea. Esta enfermedad tiene tratamiento convencional principalmente quimioterapia y radioterapia, así como trasplante de células madre, sin embargo estos métodos pueden ocasionar varias complicaciones al paciente. La terapia con células T-CAR tiene como objetivo la destrucción de las células B del individuo mediante el reconocimiento de antígenos específicos en estas células (CD19). Conclusión: El tratamiento con células T-CAR muestra efectos adversos de baja gravedad en comparación con las terapias convencionales (quimioterapia y radioterapia). Por tanto, esta inmunoterapia puede favorecer, en el futuro, a

um elevado número de pacientes que luchan no solo contra la ALL, sino también contra varias otras enfermedades.

**Palabras clave:** LLA; Antígenos; Terapia.

## 1. Introdução

Os avanços na imunoterapia são estimulantes para o desenvolvimento de novas técnicas de terapias contra neoplasias. A terapia celular gênica com células T-CAR é um dos métodos atualmente utilizados para o combate contra a Leucemia Linfóide Aguda (LLA), direcionando ao combate de células neoplásicas com o reconhecimento antigênico dessas células (Martho; Degasperi, Tarsitano, 2017).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) em 2018 houve um registro de cerca de 10.800 casos novos de leucemias, sendo que 5.940 ocorreram no sexo masculino e 4.860 no sexo feminino. A LLA é incidente em várias regiões do Brasil, tendo maior frequência na região norte e menor na região sul (INCA, 2018).

Esta patologia, também conhecida como Leucemia Linfoblástica Aguda, é um dos tipos de neoplasia maligna no sistema hematopoético, na qual há a proliferação desordenada de blastos linfocíticos imaturos que bloqueiam e impedem a produção de plaquetas e eritrócitos na medula óssea (Cavalcante; Rosa; Torres, 2017). A LLA comete principalmente crianças de 3 a 7 anos, no entanto em adultos é menos frequente afetando indivíduos principalmente com mais de 70 anos.

Os precursores de células sanguíneas afetados pela LLA são as linhagens de células T e B, com maior frequência das células B (Noronha et al., 2011; Rocha, 2012; Martho; Degasperi, Tarsitano, 2017). O diagnóstico prévio laboratorial é realizado por hemograma, em que muitas vezes se mostra uma anemia e trombocitopenia, podendo a contagem de leucócitos se apresentar alta, baixa ou normal, visto que é demonstrado na microscopia de distensão sanguínea a presença de uma quantidade variante de blastos no sangue periférico (Hoffbrand; Moss, 2012). Já o diagnóstico definitivo é realizado por mielograma na qual é observado um número maior que 20% de linfoblastos na medula óssea (Rocha, 2012).

O principal tratamento é a quimioterapia, sendo realizado o protocolo mais adequado conforme as condições e características clínicas, citogenéticas, imunológicas e envolvimento ou não de outros órgãos para a remissão da LLA. O transplante de células tronco também é uma opção de tratamento da LLA, entretanto há elevados riscos de complicações em alguns casos (Rocha, 2012). Embora a LLA apresente taxas de remissão altas principalmente em

adultos, ainda é uma patologia difícil de tratar por possuir um prognóstico, na maioria das vezes, baixo (Gokbuget et al., 2012; Davila; Sadelain, 2016).

Assim, novas estratégias promissoras de tratamento da LLA como as imunoterapias, tem se intensificado na redução de tratamentos convencionais, como as quimioterapias que é um método inespecífico que pode afetar tanto células tumorais quanto normais. A terapia com células T-CAR (Receptores quiméricos de células T) é uma imunoterapia promissora no tratamento da LLA, na qual já se mostrou eficaz em ensaios clínicos com remissão de 94% da doença (Maude et al., 2015; Lee et al., 2015; Martho; Degasperi, Tarsitano, 2017).

Diante da importância do cenário terapêutica de tratamento da LLA, esta revisão tem como objetivo compreender e ampliar as informações sobre esta doença, bem como aprofundar sobre a técnica de imunoterapia com células T-CAR, avaliando seu funcionamento e benefícios terapêuticos.

## **2. Metodologia**

Trata-se de uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa do tipo exploratória. Foram realizadas buscas nas principais bases eletrônicas nacionais e internacionais: Pubmed, Eletronic Library On-line (SCIELO) Biblioteca virtual de saúde (Bvs), Cell, Science, Nature e Scholar Google (Google Acadêmico). Foram apanhados artigos científicos sobre o tema utilizando os seguintes descritores: leucemia linfoide aguda, células T-CAR e imunoterapia, no período de 2007 a 2018, sendo considerados elegíveis os estudos da língua inglesa, portuguesa e espanhola, além de livros, teses e dissertações.

## **3. Resultados e Discussão**

### **3.1 Leucemia Linfoide Aguda**

A Leucemia Linfoide Aguda (LLA) é uma patologia de origem genética que ocorre pela proliferação descontrolada de células de origem linfoide B ou T imaturas, ou seja, blastos, principalmente na medula óssea, mas também podendo acometer outros tecidos linfoides (Licínio; Silva, 2010; Rocha, 2012).

Essa patologia compromete ainda na produção de células sanguíneas, visto que as propagações sem controle de blastos linfoides na medula óssea, interrompem na produção e desenvolvimento de eritrócitos, granulócitos e megacariócitos (Cavalcante; Rosa; Torres,

2017). A LLA tem maior incidência em crianças (por volta de 5 anos) e é menos comum em adultos e adolescentes 16 a 39 anos, sendo este último grupo considerado de maior risco (Wood; Lee, 2011).

A etiologia da doença não tem comprovação específica, no entanto segundo pesquisas a causa da LLA é bastante variada, tendo como principais causas a radiação ionizante, exposições a substâncias antineoplásicas, exposições a vírus, fatores genéticos e imunológicos, fatores ambientais, e tabagismo (Elman; Silva, 2007; Cavalcante; Rosa; Torres, 2017).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) determina que para o diagnóstico da LLA, os achados laboratoriais sejam com um percentual de 20% de blastos na medula óssea, assim como a pesquisa do cromossomo Philadelphia (Translocação dos cromossomos 9 e 22) a qual envolve os genes BCR e ABL (Zerbini et al., 2011; Rocha, 2012). Na LLA é observado uma maior porcentagem de pacientes com células leucêmicas precursoras de linhagem B do que de células T (Rocha, 2012).

As células linfoides B e T são diferenciadas por marcadores membranares específicos nessas células, os quais são conhecidos como Clusters de diferenciação (CD) por imunofenotipagem (Chauffaille; Yamamoto, 2013; Falcão; Voltarelli; Malmegrim, 2013; Martho; Degasperi, Tarsitano, 2017). Devido as células de linhagem B serem mais incidentes na LLA, estudos em seus marcadores de membranas específicos são grandes alvos terapêuticos, tendo como principal exemplo o receptor CD19, expresso durante a maturação celular dessa linhagem (Martho; Degasperi, Tarsitano, 2017). Os principais sinais e sintomas apresentados em indivíduos com LLA são: anemia, fadiga, febre, sangramentos, além de outros sintomas, como: artrite, mucosite oral dentre outros (Rocha, 2012; Cavalcante; Rosa; Torres, 2017).

### **3.2 Tratamento e prognóstico da LLA**

O tratamento para a LLA tem objetivos principalmente na diminuição de células leucêmicas, sendo a quimioterapia o principal método mais utilizado. Esse método consiste na ação de agentes quimioterápicos em células leucêmicas, inibindo assim sua síntese de DNA e consequentemente sua proliferação (Martho; Degasperi, Tarsitano, 2017). No entanto, a quimioterapia não atinge apenas células neoplásicas, mas também tecidos normais como os folículos pilosos, células da medula óssea, mucosa intestinal e células germinativas (Chauffaille; Yamamoto, 2013; Spector, 2013).

Assim como a quimioterapia, outros tipos de tratamentos podem ser utilizados, como a radioterapia que pode ser associada a quimioterapia para eliminar células leucêmicas na medula óssea e órgãos em que essas células leucêmicas estejam infiltradas (Spector, 2013), bem como transplante de células tronco hematopoiéticas que é um método invasivo podendo apresentar altas taxas de complicações (Rocha, 2012).

O tratamento da LLA em adultos possui mais complicações comparado aos pacientes mais jovens, visto que a taxa de recidiva da doença após a sua remissão é mais elevada. Isso se deve provavelmente a diferença genética com a idade, na qual a predisposição aumentada por exemplo de um indivíduo adulto de possuir a presença da translocação cromossomal e desenvolver o cromossomo Philadelphia é aumentada com o decorrer da idade. O prognóstico de cura do paciente em adultos é baixo comparado com crianças, visto que a taxa de cura na infância é de 85%, diferentemente dos adultos onde essa taxa de cura diminui drasticamente de acordo com a idade do paciente, chegando a <5% após os 70 anos de idade (Hoffbrand; Moss, 2012).

### **3.3 Bioengenharia das Células T-Car**

A identificação e respostas para células neoplásicas são realizados principalmente pelos TCRs (Receptores de células T), por meio de antígenos expressos por essas células neoplásicas que são apresentados por uma molécula do complexo de histocompatibilidade maior (MHC) (Kershaw; Westwood; Darcy, 2013).

Diante disso, os receptores antigênicos quiméricos (CAR) possuem a capacidade de elevar a ação destrutiva de linfócitos contra células neoplásicas através do mecanismo de TCR. Sendo assim, as células T-CAR (Receptor antigênico quimérico de célula T) são utilizadas em técnicas de imunoterapia na qual é capaz de atuar no reconhecimento de antígenos de células tumorais. (Maude et al., 2015). Diferentemente dos TCRs, os CARs utilizam estruturas moleculares independentes do MHC (Maus et al., 2014). Os CARs são receptores de membrana capazes de reprogramar o funcionamento e especificidade de células T, na qual são formados por distintos sítios que possuem domínio extracelular, transmembranar e citoplasmático (Davila; Sadelain, 2012; Martho; Degasperis, Tarsitano, 2017).

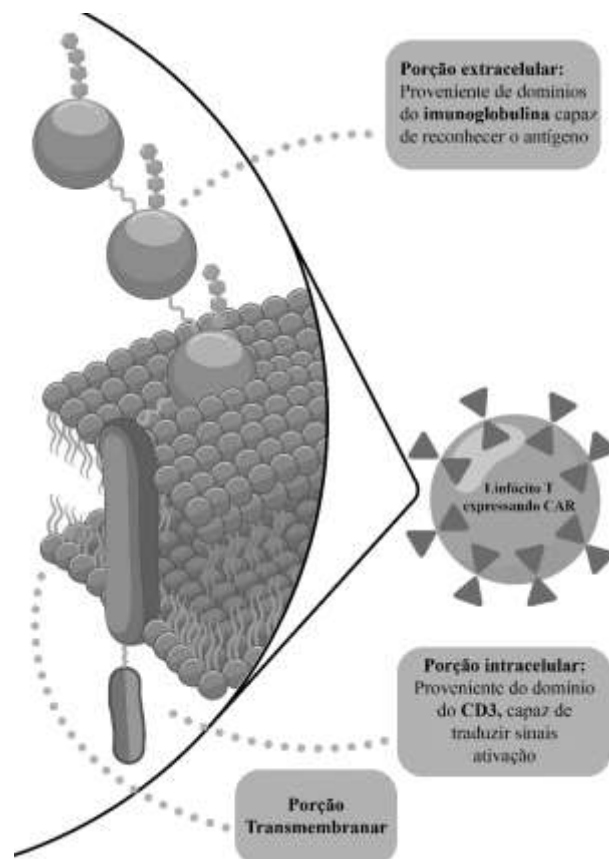
A molécula CAR constitui-se de porções de domínio extracelular, intracelular e transmembranar. A porção de domínio extracelular da molécula CAR, na qual é formada por anticorpos monoclonais específicos, ou seja, cadeia simples de fragmento variável (ScFv), tem como função principal o reconhecimento de antígenos. Já o domínio intracelular faz parte



da constituição do TCR, sendo responsável pelo recebimento de sinais de ativação para o ataque (tradução de sinais). E por fim, as regiões extracelular e intracelular que são conectadas pelo domínio transmembranar são responsáveis pelo transporte de sinais do anticorpo do domínio extracelular para o domínio intracelular (Gamberale, 2014; Maus et al., 2014; Martho; Degasperi, Tarsitano, 2017). Na Figura 1 pode ser observado a estrutura de uma molécula CAR.

O CAR durante estudos foi reorganizado por 3 tipos de gerações na qual se referem aos domínios de sinalização intracelular (DCE). A cada adição de DCE intensifica a remissão de células tumorais e aumenta a replicação da célula T-CAR. A primeira geração de T-CAR se apresenta com uma única molécula de sinalização pela cadeia CD3, entretanto a segunda geração é incorporada um DCE de moléculas CD28 ou CD137, e a combinação dessas duas moléculas ou mais de DCE (CD28 e CD137) constitui-se a molécula CAR de terceira geração (Maus et al., 2014; Martho; Degasperi, Tarsitano, 2017). Na Figura 2 pode-se observar as 3 gerações da molécula CAR.

**Figura 1.** Estrutura básica da molécula CAR.



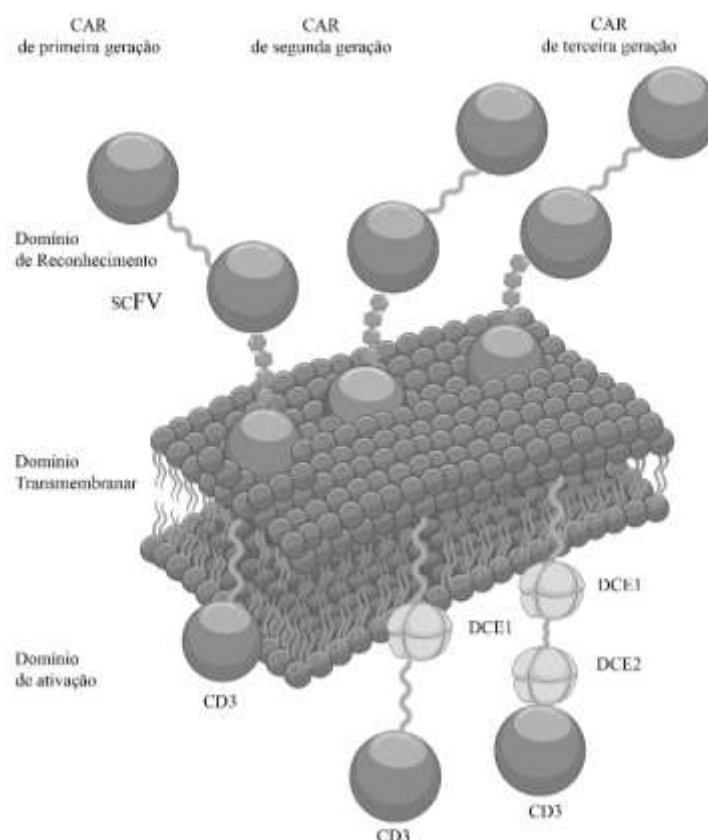
Fonte: Autores (2020).

### 3.4 Terapia com células T-Car para Tratamento Da Lla

A molécula CAR se manipula em organismo *in vivo* para que assim sejam expressos em células citotóxicas (TCD8<sup>+</sup>). O alvo ideal para as células T-CAR na LLA são antígenos expressos (CD19), presentes em células precursoras B, pois esta é a linhagem principal de células leucêmicas na LLA. A CD19 também é o principal alvo de antígeno de células B pesquisado, pois pode ser encontrada na maioria das doenças decorrentes dessa linhagem (Martho; Degasperi, Tarsitano, 2017).

Primeiramente são utilizados métodos específicos *in vitro* para a síntese da molécula CAR, com isso seus componentes constituintes são conseguidos através de esplenócitos que são células maduras do sistema imunológico localizados na polpa branca do baço, na qual são primeiramente imunizados contra o antígeno CD19 das células B. Assim, são isoladas as regiões do RNA mensageiro desses esplenócitos que codificam o CD19 (Martho; Degasperi, Tarsitano, 2017).

**Figura 2.** Representação da molécula CAR na superfície celular em diferentes gerações.



Fonte: Autores (2020).

A porção de domínio extracelular do CAR é alcançada através da produção de um hibridoma (linhagens celulares para produção do anticorpo desejado), em que se isolam fragmentos codificantes desse anticorpo específico, contra o CD19, após isso é realizado diversas PCRs para amplificar e combinar os RNAs mensageiros, para que assim seja formado a sequência específica de interesse (Jensen; Riddell, 2015; Maude et al., 2015).

Após a construção da sequência gênica da molécula CAR, esta é incorporada em vetores do tipo lentivírus, os quais devem fazer a transferência gênica dessa sequência. Em seguida é realizada a incorporação desta a célula TCD8<sup>+</sup> retirados do paciente por aférese, e ainda *in vitro* o lentivírus transduz a sequência gênica com a ação da transcriptase reversa viral, esse RNA vai ser transcrito em DNA e se integrar ao genoma da célula TCD8<sup>+</sup>, passando assim a produzir receptores específicos em sua membrana contra o CD19 de células B, tornando-se assim uma célula T-CAR, a qual será reinfundida no paciente (Jensen; Riddell, 2015; Maude et al., 2015; Lukashev; Zamyatnin, 2016).

A eficácia da terapia com células T-CAR, tem se apresentado com resultados positivos e significativos em estudos, na qual as taxas de remissão da LLA foram quase completas (Davila et al., 2014; Maude et al., 2015; Lee et al., 2015; Wei et al., 2017). O tratamento com pacientes dirigidos com a imunoterapia com células T-CAR pode se mostrar com sintomas adversos, no entanto menos graves que o tratamento com quimioterapia ou radioterapia (Martho; Degasperi, Tarsitano, 2017).

Um dos principais sintomas decorrentes dessa imunoterapia é a diminuição do número de células B circulantes, visto que ocorre pelo ataque das células T-CAR contra essa linhagem que possui expresso o antígeno CD19 em sua membrana. No entanto essa linhagem pode ser renovada após a morte das células T-CAR, na qual uma diminuta população se encontra na medula óssea após a imunoterapia com células T-CAR, podendo o paciente receber imunoglobulinas isoladas intravenosamente para não ter um comprometimento debilitado do sistema imunológico (Wei et al., 2017).

Outros sintomas incluem a liberação exacerbada de citocinas das células T (IFN- $\gamma$ , interleucinas) que podem causar quadros febris e inflamatórios nos pacientes, visto que a liberação dessas citocinas pode levar a estimulação de macrófagos. No entanto este sintoma pode ser controlado ou reduzido pela supressão das reações imunológicas através de corticóides (Grupp et al., 2013; Lee et al., 2014; Martho; Degasperi, Tarsitano, 2017).

#### 4. Considerações Finais

Diante das várias complicações e dificuldades no tratamento da LLA, os avanços da imunoterapia direcionada com células T-CAR, vem se mostrando uma técnica eficaz contra a LLA, apresentando assim taxas de remissão quase completas da doença. A técnica vem apresentando grandes destaques nos últimos anos, sendo até mesmo liberada em 2017 pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, como uma terapia genética contra a LLA.

Os efeitos adversos causados pelo tratamento com células T-CAR, ainda assim são mais benéficos quando comparados aos tratamentos invasivos como a quimioterapia e a radioterapia, visto que esses efeitos são reversíveis nessa terapia. A qualidade de vida dos pacientes decorrentes dessa técnica também se apresentou mais satisfatórias. De modo que, a imunoterapia com células T-CAR é uma técnica promissora no tratamento da LLA favorecendo um grande número de pacientes no decorrer dos anos, não apenas para esta enfermidade, mas também para outros tipos de câncer.

#### Referências

Cavalcante, M. S., Rosa, I. S. S., & Torres, F. (2017). Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, 8(2), 151-164.

Chauffaille, M. L. L. F., & Yamamoto, M. (2013). Classificação das leucemias agudas: citologia, citoquímica, imunofenotipagem. Zago, M. A., Falção, R. P.; Pasquini, R. *Tratado de Hematologia. São Paulo: Ed. Atheneu*, 335-42.

Davila, M. L., & Sadelain, M. (2016). Biology and clinical application of CAR T cells for B cell malignancies. *International journal of hematology*, 104(1), 6-17.

Elman, I., Silva, M. E. M. P. (2007). Crianças portadoras de leucemia linfóide aguda: análise dos limiares de detecção dos gostos básicos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 53, (3), 297-303.

Davila, M. L., Kloss, C. C., Gunset, G., & Sadelain, M. (2013). CD19 CAR-targeted T cells induce long-term remission and B Cell Aplasia in an immunocompetent mouse model of B cell acute lymphoblastic leukemia. *PloS one*, 8(4), e61338.

Falcão, R. P., Voltarelli, J. C., Malmegrim, K. C. R. (2013). Ontogênese e Diferenciação do Sistema Linfóide: Dinâmica dos Linfócitos. Imunidade Humoral e Celular. *Tratado de hematologia*. São Paulo: Atheneu, Cap. 6

Frey, N. V., & Porter, D. L. (2016). CAR T-cells merge into the fast lane of cancer care. *American journal of hematology*, 91(1), 146-150.

Gamberale, R. (2014). CAR T cells: Fundamentos de esta prometedora terapia imunológica. *Hematología*, 18, 28-31.

Gokbuget, N. et al. (2012). O resultado da leucemia linfoblástica adulta recidivante depende da resposta à quimioterapia de resgate, fatores prognósticos e desempenho do transplante de células-tronco. *Sangue*. 120 (10).

Grupp, S. A., Kalos, M., Barrett, D., Aplenc, R., Porter, D. L., Rheingold, S. R., & Milone, M. C. (2013). Chimeric antigen receptor–modified T cells for acute lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 368(16), 1509-1518.

Hoffbrand, A. V., & Moss, P. A. (2013). Fundamentos em hematologia. In *Fundamentos em Hematologia* (pp. 454-454).

Inca. Instituto nacional do câncer: Leucemia. (2018).

Jensen, M. C., & Riddell, S. R. (2015). Designing chimeric antigen receptors to effectively and safely target tumors. *Current opinion in immunology*, 33, 9-15.

Kershaw, M. H., Westwood, J. A., & Darcy, P. K. (2013). Gene-engineered T cells for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 13(8), 525-541.

Lee, D. W., Gardner, R., Porter, D. L., Louis, C. U., Ahmed, N., Jensen, M., & Mackall, C. L. (2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, *124*(2), 188-195.

Lee, D. W., Kochenderfer, J. N., Stetler-Stevenson, M., Cui, Y. K., Delbrook, C., Feldman, S. A., & Steinberg, S. M. (2015). T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet*, *385*(9967), 517-528.

Licínio, M. A., & Silva, M. C. S. D. (2010). Importância da detecção das mutações no gene FLT3 e no gene NPM1 na leucemia mieloide aguda-Classificação da Organização Mundial de Saúde 2008. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, *32*(6), 476-481.

Lukashev, A. N., & Zamyatnin, A. A. (2016). Viral vectors for gene therapy: current state and clinical perspectives. *Biochemistry (Moscow)*, *81*(7), 700-708.

Martho, L. J., Degasperi, G. R., & Tarsitano, C. A. B. (2017). Imunoterapia com células t-car: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda car-t cells. *CuidArte, Enferm*, 168-173.

Maude, S. L., Teachey, D. T., Porter, D. L., & Grupp, S. A. (2015). CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, *125*(26), 4017-4023.

Maus, M. V., Grupp, S. A., Porter, D. L., & June, C. H. (2014). Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. *Blood*, *123*(17), 2625-2635.

Noronha, E. P., Marinho, H. T., Thomaz, E. B. A. F., Silva, C. A., Veras, G. L. R., & Oliveira, R. A. G. (2011). Immunophenotypic characterization of acute leukemia at a public oncology reference center in Maranhão, northeastern Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*, *129*(6), 392-401.

Rocha, B. C. (2012). Leucemia linfóide aguda: relato de um caso e revisão de literatura.

Spector, N. (2013). Quimioterapia e radioterapia: recaída, remissão e doença residual mínima. In: Zago, M. A., Falcão, R. P., Pasquini, R. *Tratado de hematologia*. São Paulo: Atheneu.

Wei, G., Ding, L., Wang, J., Hu, Y., & Huang, H. (2017). Advances of CD19-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Experimental Hematology & Oncology*, 6(1), 1-7.

Wood, W. A., & Lee, S. J. (2011). Malignant hematologic diseases in adolescents and young adults. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 117(22), 5803-5815.

Zerbini, M. C. N., Soares, F. A., Velloso, E. D. R. P., & Paes, R. P. (2011). World Health Organization Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2008—major changes from the 3rd edition, 2001. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*, 57(1), 66-73.

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Karolayne Silva Souza – 19%

Milena Roberta Freire da Silva – 5%

Flávia Steffany Leite Miranda – 19%

Kaleen Massari Leite – 3%

Jaqueline dos Santos Silva – 3%

Rute Medeiros de Sousa – 3%

Leandro Paes de Brito – 3%

Rodrigo Reges dos Santos Silva – 3%

Milena Danda Vasconcelos Santos – 3%

Felicson Leonardo Oliveira Lima – 3%

Graziele dos Santos – 3%

Renata Pereira Lima da Silva – 3%

Diego Canuto Bispo da Silva – 3%

Filipe Silva Nunes – 3%

Maria Betânia Melo de Oliveira – 7%

Isabela Cristina Cordeiro Farias – 13%