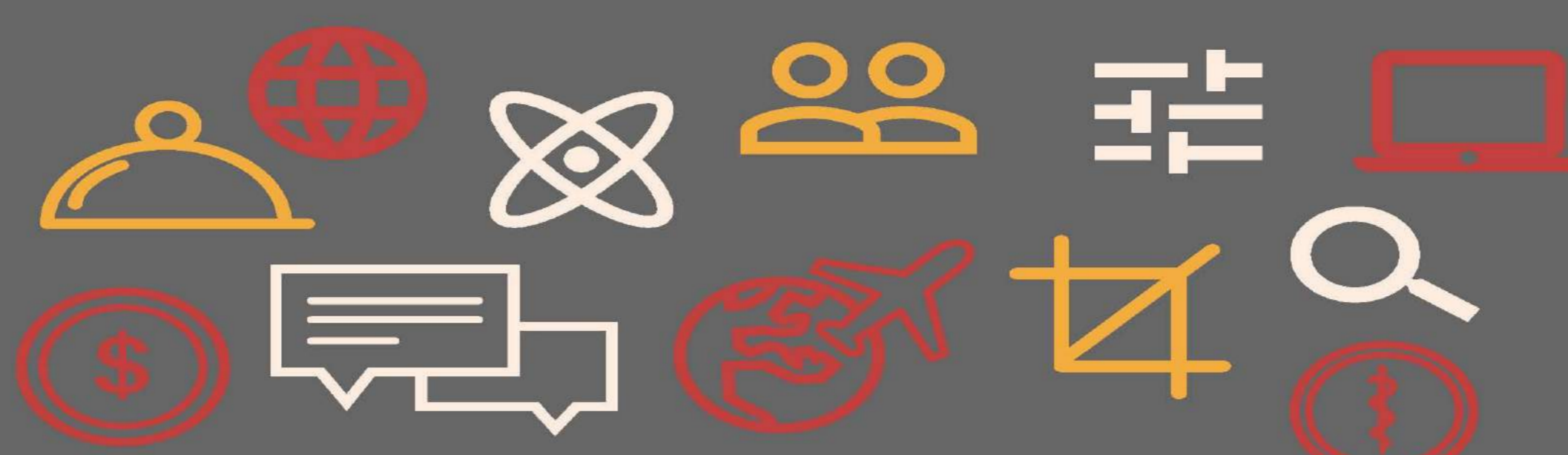


1ª MOSTRA DE TALENTOS DA GRADUAÇÃO

Inovação, criatividade e excelência da produção de TCC da PUC-Campinas.



Centro de Ciências da Vida (CCV)
Pró-Reitoria de Graduação (PROGRAD)



PUC
CAMPINAS
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA

ENGENHARIA DE CÉLULAS T-CAR NA IMUNOTERAPIA CONTRA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Lisandra Juliani Martho¹, Christiane A. B. Tarsitano¹ * - ¹ Faculdade de Ciências Biológicas, CCV, PUC-Campinas; ^{1*} Professor Orientador

INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma neoplasia que afeta os precursores linfóides. Os tratamentos convencionais são inespecíficos e por isso são pouco eficazes e causam diversos efeitos colaterais. Sendo assim, foi desenvolvida a imunoterapia com linfócitos geneticamente modificados, nomeados Células T-CAR, responsáveis por reconhecer e atacar especificamente as células cancerígenas, reduzindo os efeitos adversos.

OBJETIVOS

Revisar a literatura sobre a imunoterapia com células T-CAR para ataque específico às células neoplásicas na LLA de linhagem B, destacando os avanços na engenharia genética aplicados à modificação de linfócitos T para a expressão de um receptor antigênico quimérico (CAR).

METODOLOGIA

Revisão bibliográfica sobre imunoterapia com Células T-CAR no tratamento da LLA de Linhagem B, através de pesquisas em bases de dados e periódicos de base científica.

LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

Atualmente, a quimioterapia e radioterapia são os principais tratamentos utilizados contra a leucemia linfoblástica aguda (LLA). Ambos, porém, são métodos inespecíficos e, sendo assim, apresentam diversos efeitos colaterais e eficácia limitada (HOFFBRAND, MOSS, 2013; SPECTOR, 2013).

Cerca de 80% dos casos de LLA acometem a linhagem dos linfócitos B, o que torna os clusters de diferenciação (CD) desta linhagem grandes alvos terapêuticos. O CD19 está presente em quase todas as neoplasias de células B (FALCÃO, VOLTARELLI, MALMEGRIM, 2013).

O maior destaque terapêutico contra a LLA nos últimos anos foi a modificação genética de linfócitos T para a expressão de receptores antigênicos quiméricos, o que os nomeou como células T-CAR, do inglês *Chimeric Antigen Receptor T Cells* (MAUDE *et al.*, 2015). A molécula CAR reconhece o CD19 presente nas células neoplásicas e redireciona o ataque citotóxico, conforme ilustrado na Figura 1 (MCCARTHY, 2006).

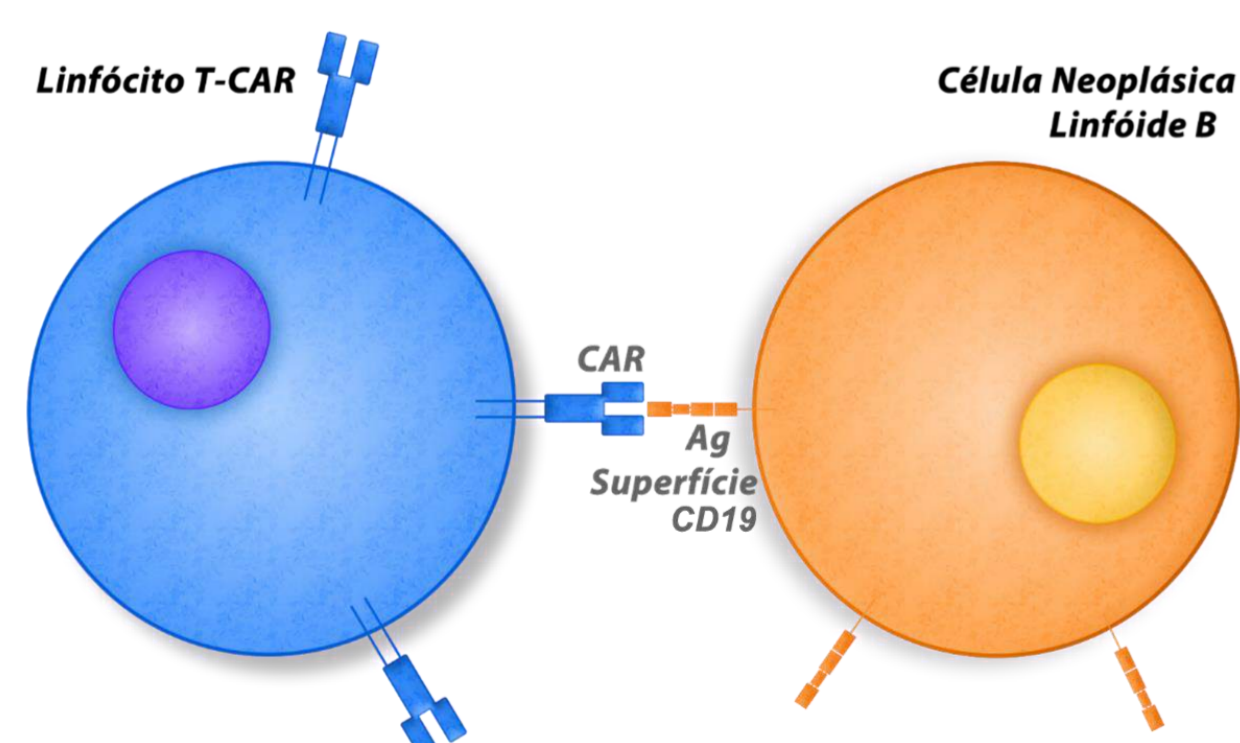
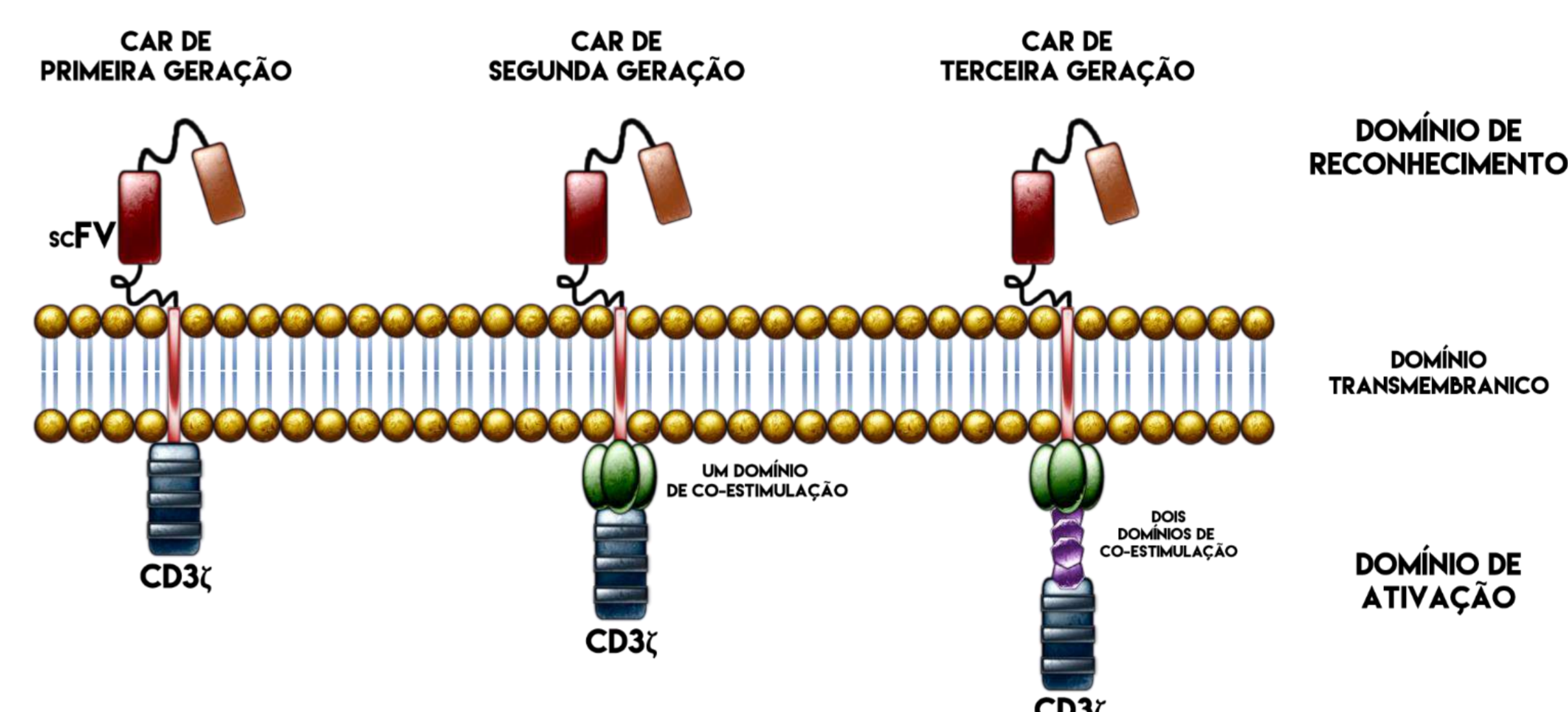


Figura 1. Células T-CAR reconhecem a célula neoplásica através da ligação específica com seu antígeno de superfície (CD19).

O tratamento se mostrou eficaz nos ensaios clínicos, com taxas de 70% a 90% de remissão completa da LLA (MAUDE *et al.*, 2015; DAVILA *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2014). Ainda, de acordo com os resultados, é possível confirmar que as células T-CAR foram suficientes para eliminar células tumorais, sem necessidade de terapias adicionais (GRUPP *et al.*, 2013).

O CAR é composto pela combinação de três unidades: a) o domínio extracelular para o reconhecimento do CD19, proveniente do fragmento scFv de imunoglobulinas; b) a região transmembranar para a transmissão de sinais; c) a região intracelular de ativação, composta por CD3 ζ . Os CARs também podem incluir um ou mais domínios de co-estimulação, de acordo com a geração da molécula, conforme ilustrado na figura 2 (MAUDE *et al.*, 2015).

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



Os linfócitos T CD8⁺ são coletados do paciente e modificados *in vitro* com a inserção de uma sequência gênica construída a partir de mRNAs de esplenócitos murinos. A transferência gênica é realizada através da transdução por vetores lentivirais com a ação da enzima Transcriptase Reversa, que confere ao vírus a capacidade de integrar seu RNA no genoma da célula hospedeira de forma estável. Após a modificação, a célula é reinfundida no paciente para dar início a terapia (MAUDE *et al.*, 2015). O processo está esquematizado na figura 3.

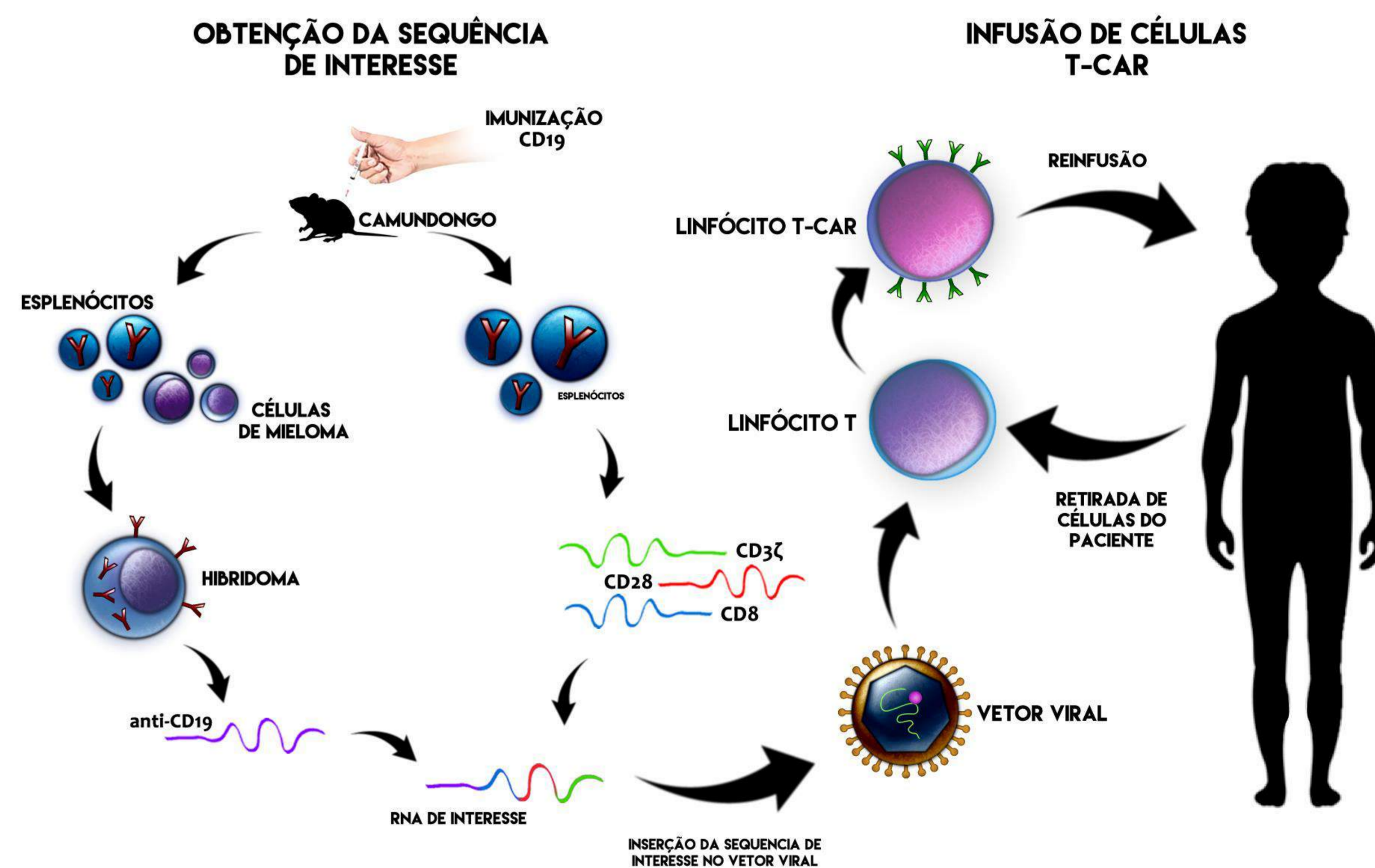


Figura 3. Manipulação da sequência gênica responsável pela expressão da molécula CAR e sua inserção em Linfócitos T obtidos do sangue periférico do paciente.

Ocasionalmente, a terapia com células T-CAR pode causar sintomas adversos como aplasia de células B, síndrome de lise tumoral e síndrome de liberação de citocinas. Ainda assim, o método apresenta maior segurança quando comparada com tratamentos convencionais, uma vez que os efeitos relatados são facilmente revertidos (DAVILA *et al.*, 2013; GRUPP *et al.*, 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia de Células T-CAR constitui um método específico, eficiente e com baixa toxicidade, proporcionando maior qualidade de vida aos pacientes com LLA de linhagem B.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DAVILA M.L., RIVIERE I., WANG X., *et al.* Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2014;6(224):224ra25 / FALCÃO, R. P.; VOLTARELLI, J. C.; MALMEGRIM, K. C. R. Ontogênese e Diferenciação do Sistema Linfóide: Dinâmica dos Linfócitos. *Imunidade Humoral e Celular.* In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. *Tratado de Hematologia.* São Paulo: Atheneu, 2013. Cap. 6. / GRUPP, S. A. *et al.* Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia. *The New England Journal Of Medicine.* Philadelphia, v. 368, n. 1, p.1509-1518, 25 mar. 2013. / HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. *Fundamentos em Hematologia.* 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 454 p. / INCA. Ministério da Saúde. *INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.* 2016. / INCTC, USP. *Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Células-Tronco e Terapia Celular No Câncer: Desenvolvimento de novas abordagens em imunoterapia do câncer.* 2014. / Lee D.W., Kochenderfer J.N., Stetler-Stevenson M., *et al.* T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2015; 385(9967):517-528. / MAUDE, S. L. *et al.* CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* Washington, v. 125, n. 26, p.4017-4023, 25 jun. 2015. / MCCARTHY, E. F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J.* Baltimore, v. 26, n. 1, p.154-158. 2006. / SPECTOR, N. Quimioterapia e Radioterapia: Recada, Remissão e Doença Residual Mínima. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. *Tratado de Hematologia.* São Paulo: Atheneu, 2013. Cap. 35. p. 303-312.