ISSN: 2675-7222

NOVA FRONTEIRA DA IMUNOTERAPIA ONCOLÓGICA: CÉLULAS CAR-T DE NOVA GERAÇÃO, EDIÇÃO GENÔMICA POR CRISPR-CAS9, RESISTÊNCIA TUMORAL E OS DESAFIOS DA EXPANSÃO DAS TERAPIAS CELULARES PARA NEOPLASIAS SÓLIDAS E HEMATOLÓGICAS

NEW FRONTIER IN CANCER IMMUNOTHERAPY: NEXT-GENERATION CAR-T CELLS, CRISPR-CAS9 GENOME EDITING, TUMOR RESISTANCE, AND THE CHALLENGES OF EXPANDING CELLULAR THERAPIES TO SOLID AND HEMATOLOGICAL NEOPLASMS

https://doi.org/10.63330/sasciencesv6n2-310

Submetido em: 27/10/2026 e Publicado em: 11/11/2026

SAS: e26539

Isabelle Giovanna Teixeira de Mendonça
Farmacêutica, residente do Programa de Oncologia e Hematologia IGES-DF
Universidade de Brasília UnB
Brasília - DF
E-mail: isabelle29g@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-9479-3951

Cristiane de Souza
Técnica em Farmácia
FATCUM
Porto Alegre - Rio Grande do Sul
E-mail: cristiane.202414328@unilasalle.ed
ORCID: https://orcid.org/0009-0008-6149-0946

Bárbara Amaral da Silva
Enfermeira
Especialização Oncologia
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre - RS
E-mail: barbaradasilva89@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9498-276

Luiza Satie Trad Ichiy
Medicina - Em andamento
Universidade Tiradentes
E-mail: ichiy.academico@gmail.com

Daniele Rodrigues Fidelis
Farmacêutica
UNIABC
São Bernardo do Campo - SP
E-mail: x.fidelis@hotmail.com

Maria Eduarda Maschion Pinto
Estudante de Medicina
Anhembi Morumbi Mooca
São Paulo - SP
E-mail: dudamaschionp@outlook.com

Angélica Caroline de Freitas Silva
Enfermeira e Estudante de Medicina
Universidade Anhembi Morumbi Campus Mooca
São Paulo - SP
E-mail: angecarolinedefreitas@gmail.com

Rivonilda Machado dos Santos de Santana Graim
Psicologia
Universidade da Amazônia (UNAMA)
Belém - Pará
E-mail: rivonildagraim@yahoo.com.br

Jair Francisco de Santana Graim
Médico
Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Belém - Pará
E-mail: jgraim@yahoo.com.br

Beto Cherles Coral Rodrigues
Pós-graduado em Oncologia Veterinária – Unyleya
E-mail: medvet.coral@gmail.com

Ricardo Rodrigues Lucas
Nutricionista - UECE
Químico - UECE
Mestre em Climatologia - UECE
Graduando em Medicina - Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile

Resumo

A imunoterapia oncológica baseada em células T com receptores quiméricos de antígeno (CAR-T) representa um avanço no tratamento de determinadas neoplasias hematológicas e desperta interesse crescente por suas possibilidades de aplicação em tumores sólidos. O presente estudo tem como objetivo analisar os avanços das células CAR-T de nova geração, as aplicações da edição genômica por CRISPR-Cas9 e os principais mecanismos de resistência tumoral que limitam a eficácia dessas terapias. Trata-se de uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo, fundamentada na análise de publicações científicas sobre imunoterapia celular, engenharia genética e oncologia translacional. A literatura evidencia que as terapias CAR-T apresentam resultados clínicos relevantes em determinadas neoplasias hematológicas, enquanto sua aplicação em tumores sólidos permanece limitada pela

heterogeneidade antigênica, pelo microambiente tumoral imunossupressor e pelas dificuldades de infiltração e persistência celular. A edição genômica por CRISPR-Cas9 apresenta potencial para aperfeiçoar a funcionalidade das células modificadas e ampliar as possibilidades de desenvolvimento de produtos celulares alogênicos, embora persistam desafios relacionados à segurança, à eficácia e à fabricação. Conclui-se que a expansão dessas terapias depende da superação dos mecanismos de resistência, do aprimoramento das estratégias de engenharia celular e da ampliação das condições de acesso aos tratamentos.

Palavras-chave: Células CAR-T; CRISPR-Cas9; Imunoterapia celular; Neoplasias; Resistência tumoral.

Abstract

Cancer immunotherapy based on chimeric antigen receptor T cells (CAR-T cells) represents a major advance in the treatment of certain hematological malignancies and has attracted growing interest because of its potential application in solid tumors. This study aims to analyze advances in next-generation CAR-T cells, applications of CRISPR-Cas9 genome editing, and the main mechanisms of tumor resistance that limit the effectiveness of these therapies. It consists of a qualitative and descriptive literature review based on scientific publications addressing cellular immunotherapy, genetic engineering, and translational oncology. The literature indicates that CAR-T cell therapies have achieved relevant clinical outcomes in certain hematological malignancies, whereas their application in solid tumors remains limited by antigenic heterogeneity, the immunosuppressive tumor microenvironment, and difficulties involving cellular infiltration and persistence. CRISPR-Cas9 genome editing offers potential to improve the functionality of engineered cells and expand opportunities for developing allogeneic cellular products, although challenges related to safety, efficacy, and manufacturing remain. The study concludes that expanding these therapies depends on overcoming resistance mechanisms, improving cellular engineering strategies, and increasing access to treatment.

Keywords: CAR-T cells; Cellular immunotherapy; CRISPR-Cas9; Neoplasms; Tumor resistance.

1 INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer passou por transformações importantes nas últimas décadas, impulsionadas pelo desenvolvimento de terapias capazes de reconhecer características específicas das células tumorais e mobilizar mecanismos do sistema imunológico contra a doença. Entre essas estratégias, a imunoterapia celular tem ocupado posição de destaque por utilizar células imunes modificadas para identificar e destruir células malignas. O desenvolvimento das células T com receptores quiméricos de antígeno, conhecidas

como células CAR-T, representa uma das aplicações mais expressivas dessa abordagem, especialmente no tratamento de determinadas neoplasias hematológicas que apresentam resistência ou recidiva após terapias convencionais.

A tecnologia CAR-T consiste na modificação genética de linfócitos T para que expressem receptores artificiais capazes de reconhecer antígenos presentes na superfície de células tumorais. Diferentemente do reconhecimento realizado pelos receptores naturais dos linfócitos T, os receptores quiméricos permitem identificar determinados alvos celulares independentemente da apresentação antigênica pelo complexo principal de histocompatibilidade. Essa característica ampliou as possibilidades de utilização da resposta imune no tratamento de neoplasias e contribuiu para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas a diferentes antígenos tumorais.

Sterner e Sterner (2021) destacam que as células CAR-T produziram respostas clínicas relevantes em determinados tipos de leucemias e linfomas de células B, estabelecendo uma nova perspectiva para pacientes com doenças refratárias. Entretanto, os autores ressaltam que a eficácia dessas terapias permanece condicionada a fatores como a expressão dos antígenos-alvo, a persistência das células modificadas e as características do ambiente tumoral. Além disso, a possibilidade de toxicidades graves exige acompanhamento especializado e infraestrutura adequada para o tratamento.

Os resultados obtidos nas neoplasias hematológicas contribuíram para consolidar a imunoterapia celular como uma alternativa terapêutica em situações clínicas específicas. Maude et al. (2018), em estudo multicêntrico envolvendo crianças e adultos jovens com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivada ou refratária, observaram respostas expressivas após o tratamento com tisagenlecleucel, uma terapia CAR-T direcionada ao antígeno CD19. A investigação demonstrou o potencial dessa abordagem em pacientes com opções terapêuticas limitadas, embora também tenha identificado eventos adversos relevantes, evidenciando a necessidade de avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos.

Apesar desses avanços, a resposta ao tratamento não ocorre de maneira uniforme entre os pacientes. Parte dos indivíduos apresenta progressão da doença ou recidiva após uma resposta inicial, indicando que a eliminação das células malignas pode ser dificultada por mecanismos de resistência. Entre esses mecanismos, destacam-se a perda ou redução da expressão do antígeno reconhecido pelas células CAR-T, a limitada persistência dos linfócitos modificados e as alterações do ambiente tumoral que comprometem sua atividade.

Sterner e Sterner (2021) explicam que o escape antigênico constitui uma das principais dificuldades relacionadas à resistência tumoral. Esse processo ocorre quando células malignas deixam de expressar, ou passam a expressar em níveis insuficientes, o antígeno utilizado como alvo terapêutico. Como consequência, as células CAR-T podem perder a capacidade de reconhecer parte da população tumoral, favorecendo a persistência ou o reaparecimento da doença. Essa limitação tem estimulado o

desenvolvimento de receptores capazes de reconhecer múltiplos antígenos e de estratégias destinadas a ampliar a atividade das células modificadas.

A busca por maior eficácia também impulsionou o aperfeiçoamento das chamadas células CAR-T de nova geração. Essas estratégias incluem modificações na estrutura dos receptores, incorporação de mecanismos adicionais de ativação, reconhecimento simultâneo de diferentes alvos e desenvolvimento de células capazes de apresentar maior resistência aos sinais imunossupressores. O objetivo dessas alterações consiste em melhorar a expansão, a persistência e a capacidade antitumoral dos linfócitos, sem ampliar de maneira desproporcional os riscos associados ao tratamento.

Entretanto, o aprimoramento da engenharia celular não elimina os desafios relacionados à segurança. A ativação intensa do sistema imunológico pode desencadear complicações importantes, incluindo a síndrome de liberação de citocinas e manifestações de neurotoxicidade. A ocorrência e a gravidade desses eventos variam conforme o produto celular, a doença tratada e as condições clínicas do paciente. Dessa forma, o desenvolvimento de novas gerações de células CAR-T exige avaliar não apenas sua capacidade de destruir células tumorais, mas também a possibilidade de controlar sua atividade e reduzir efeitos adversos.

Paralelamente à evolução dos receptores quiméricos, o desenvolvimento das ferramentas de edição genômica ampliou as possibilidades de modificação das células utilizadas em imunoterapia. Entre essas ferramentas, destaca-se o sistema CRISPR-Cas9, que permite realizar alterações direcionadas em sequências específicas do material genético. Sua aplicação à engenharia de linfócitos T tem sido investigada como uma alternativa para modificar genes relacionados à atividade celular, à resistência a mecanismos imunossupressores e à compatibilidade entre doadores e receptores.

Stadtmauer et al. (2020) apresentaram resultados de um estudo clínico inicial envolvendo linfócitos T modificados por CRISPR-Cas9 em pacientes com câncer refratário. A pesquisa demonstrou a viabilidade de produzir e administrar células geneticamente editadas, oferecendo evidências importantes para o desenvolvimento de novas abordagens de imunoterapia. Entretanto, o estudo não estabeleceu a eficácia clínica da edição genômica como tratamento oncológico amplamente aplicável, sendo necessário distinguir a demonstração de viabilidade tecnológica da comprovação de benefício terapêutico.

Essa diferenciação é particularmente relevante porque a edição genômica envolve desafios próprios. Alterações genéticas não intencionais, possíveis modificações estruturais do genoma e efeitos sobre o comportamento das células modificadas precisam ser investigados antes da ampliação de sua utilização clínica. Além disso, a manipulação de múltiplos genes pode aumentar a complexidade dos processos de fabricação, controle de qualidade e acompanhamento dos pacientes.

A utilização de CRISPR-Cas9 também tem despertado interesse no desenvolvimento de terapias celulares alogênicas, produzidas a partir de células provenientes de doadores. Diferentemente dos produtos

autólogos, elaborados com células do próprio paciente, as estratégias alogênicas apresentam potencial para reduzir determinadas limitações relacionadas ao tempo de fabricação e à disponibilidade individual do material celular. Entretanto, sua aplicação depende da superação de dificuldades imunológicas, especialmente o risco de rejeição das células administradas e a possibilidade de respostas indesejadas contra os tecidos do receptor.

A expansão das terapias CAR-T para tumores sólidos representa outro desafio importante da imunoterapia oncológica. Embora os resultados em determinadas neoplasias hematológicas tenham demonstrado a viabilidade clínica dessa abordagem, os tumores sólidos apresentam características que dificultam o reconhecimento e a eliminação das células malignas. A heterogeneidade dos antígenos tumorais, a presença de barreiras físicas e a formação de um microambiente imunossupressor constituem obstáculos à eficácia das células geneticamente modificadas.

Sterner e Sterner (2021) ressaltam que a infiltração das células CAR-T nos tecidos tumorais representa uma dificuldade relevante, pois a administração sistêmica dos linfócitos não garante sua chegada em quantidade suficiente ao local da doença. Além disso, mesmo quando alcançam o tumor, essas células podem encontrar condições que reduzem sua capacidade de proliferação, persistência e atividade citotóxica.

O microambiente tumoral apresenta uma organização complexa, constituída por células malignas, componentes do estroma, vasos sanguíneos, células imunológicas e diferentes mediadores moleculares. Em determinadas neoplasias, essa organização favorece mecanismos de evasão imunológica e dificulta a atuação dos linfócitos modificados. Assim, o reconhecimento de um antígeno tumoral não assegura, isoladamente, a eliminação eficaz da doença.

Outro obstáculo refere-se à identificação de alvos terapêuticos suficientemente específicos. Enquanto algumas neoplasias hematológicas apresentam antígenos que permitem direcionar o tratamento a determinadas populações celulares, muitos tumores sólidos compartilham moléculas de superfície com tecidos saudáveis. Essa característica aumenta a preocupação com a toxicidade decorrente do reconhecimento de células não malignas que também expressam o antígeno selecionado.

Nesse cenário, as novas estratégias de engenharia celular procuram ampliar a especificidade do reconhecimento tumoral e reduzir os efeitos sobre tecidos normais. A utilização de receptores com múltiplos alvos, mecanismos de ativação condicionada e modificações destinadas a melhorar a resistência ao microambiente tumoral constitui uma das principais linhas de investigação. Contudo, essas abordagens apresentam diferentes estágios de desenvolvimento e não devem ser consideradas equivalentes às terapias que já possuem eficácia clínica estabelecida em indicações específicas.

Além das limitações biológicas, a expansão das terapias celulares envolve dificuldades relacionadas à fabricação, à infraestrutura hospitalar e aos custos. A produção de células CAR-T exige procedimentos especializados de coleta, modificação genética, expansão celular, controle de qualidade e armazenamento.

Essas etapas demandam profissionais qualificados, instalações adequadas e sistemas rigorosos de monitoramento, tornando a incorporação dessas tecnologias um desafio para diferentes sistemas de saúde.

A complexidade do tratamento também se estende ao acompanhamento clínico. Pacientes submetidos à imunoterapia celular podem necessitar de monitoramento intensivo durante determinadas fases do tratamento, além de avaliação prolongada para identificação de possíveis complicações e acompanhamento da resposta terapêutica. A disponibilidade desses serviços influencia diretamente as condições de acesso e a capacidade de utilização segura das novas tecnologias.

A discussão sobre acesso assume especial importância diante das desigualdades existentes entre instituições e sistemas de saúde. Embora a inovação tecnológica represente uma possibilidade de ampliar as alternativas terapêuticas para pacientes com câncer, seus benefícios podem permanecer restritos quando não existem condições adequadas de financiamento, produção e assistência especializada. Dessa forma, a incorporação das terapias celulares precisa ser analisada não apenas pela perspectiva da eficácia biológica, mas também por sua viabilidade clínica, econômica e institucional.

A relevância científica do tema está relacionada à necessidade de compreender os avanços da engenharia genética e suas aplicações no desenvolvimento de tratamentos oncológicos mais específicos. A integração entre imunologia, biologia molecular e oncologia tem permitido investigar mecanismos de resistência anteriormente difíceis de contornar, ao mesmo tempo que apresenta novas questões sobre segurança e controle das modificações celulares.

Do ponto de vista clínico, a investigação justifica-se pela importância de examinar os fatores que limitam a duração das respostas terapêuticas e dificultam a utilização das células CAR-T em diferentes tipos de câncer. A compreensão desses obstáculos pode contribuir para identificar estratégias de aperfeiçoamento das terapias e orientar discussões sobre sua utilização em pacientes com doenças refratárias.

A justificativa social e institucional decorre da necessidade de considerar as condições necessárias para transformar avanços experimentais em tratamentos acessíveis e seguros. O desenvolvimento de tecnologias sofisticadas não garante, por si só, sua disponibilidade para a população. A ampliação do acesso depende de investimentos em pesquisa, infraestrutura, formação profissional e avaliação criteriosa das evidências clínicas.

Diante dessas questões, a presente pesquisa delimita-se à análise dos avanços das células CAR-T de nova geração e das aplicações da edição genômica por CRISPR-Cas9, com ênfase nos mecanismos de resistência tumoral e nos desafios para a expansão dessas terapias em neoplasias sólidas e hematológicas. O estudo não pretende avaliar experimentalmente novos produtos celulares nem comparar diretamente a eficácia de tratamentos em pacientes, mas examinar criticamente as contribuições e limitações descritas na literatura científica.

A problemática que orienta a investigação pode ser expressa pela seguinte questão: de que maneira as estratégias de engenharia das células CAR-T de nova geração e a edição genômica por CRISPR-Cas9 podem contribuir para superar mecanismos de resistência tumoral, e quais obstáculos científicos, clínicos e institucionais ainda limitam a expansão dessas terapias para diferentes neoplasias?

O objetivo geral consiste em analisar os avanços das células CAR-T de nova geração e as possibilidades de aplicação da edição genômica por CRISPR-Cas9 na imunoterapia oncológica, considerando os mecanismos de resistência tumoral e os desafios relacionados à eficácia, à segurança e à ampliação do acesso aos tratamentos.

Especificamente, pretende-se compreender os fundamentos da terapia CAR-T e suas aplicações nas neoplasias hematológicas; examinar as principais estratégias de aperfeiçoamento dos receptores quiméricos; discutir as possibilidades e limitações da edição genômica por CRISPR-Cas9; identificar mecanismos de resistência associados ao escape antigênico, à persistência celular e ao microambiente tumoral; analisar as dificuldades de aplicação dessas terapias em tumores sólidos; e refletir sobre os desafios relacionados à fabricação, à segurança clínica e à incorporação das tecnologias nos serviços de saúde.

Para alcançar esses objetivos, propõe-se uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo, fundamentada em artigos científicos, estudos clínicos e publicações especializadas sobre imunoterapia celular, edição genômica e oncologia translacional. A análise buscará relacionar os resultados clínicos disponíveis aos mecanismos biológicos envolvidos na resposta e na resistência aos tratamentos, distinguindo tecnologias consolidadas de estratégias ainda experimentais.

Assim, o estudo parte do reconhecimento de que a imunoterapia celular representa um avanço importante no tratamento de determinadas neoplasias, mas sua expansão depende da superação de obstáculos que envolvem diferentes dimensões da prática oncológica. A combinação entre engenharia celular, edição genômica e compreensão dos mecanismos de resistência apresenta possibilidades relevantes para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Entretanto, a transformação dessas possibilidades em benefícios clínicos amplamente disponíveis exige evidências consistentes de eficácia e segurança, além de condições institucionais que permitam sua utilização responsável.

2 METODOLOGIA

2.1 CARACTERIZAÇÃO E DELINEAMENTO DA PESQUISA

O presente estudo será desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa, caráter descritivo e finalidade exploratória, direcionada à análise dos avanços das terapias celulares CAR-T, das aplicações da edição genômica por CRISPR-Cas9 e dos mecanismos de resistência tumoral que limitam sua eficácia em neoplasias hematológicas e sólidas. A escolha desse delineamento fundamenta-se na necessidade de reunir e interpretar conhecimentos provenientes de pesquisas

experimentais, estudos clínicos e revisões científicas, considerando as diferentes etapas de desenvolvimento dessas tecnologias.

A pesquisa bibliográfica possibilita examinar a produção científica existente sobre determinado problema, identificar contribuições relevantes e estabelecer relações entre resultados obtidos por diferentes pesquisadores. Segundo Gil (2002), esse procedimento utiliza materiais previamente publicados, permitindo ampliar a compreensão do objeto investigado e construir uma fundamentação teórica consistente. No presente estudo, a revisão permitirá relacionar os mecanismos de ação das células CAR-T às estratégias de engenharia genética utilizadas para aperfeiçoar sua atividade antitumoral.

A abordagem qualitativa será empregada para interpretar os resultados apresentados nas publicações selecionadas, considerando as características biológicas das neoplasias, os mecanismos de resistência e os desafios associados à aplicação clínica das terapias celulares. Minayo (2014) destaca que a investigação qualitativa busca compreender fenômenos a partir de suas relações e contextos, contribuindo para a análise de questões que não podem ser reduzidas exclusivamente a indicadores numéricos.

Embora sejam examinados estudos clínicos que apresentam taxas de resposta, sobrevida e ocorrência de eventos adversos, a pesquisa não realizará metanálise nem produzirá estimativas combinadas de eficácia. Os dados quantitativos publicados serão utilizados como elementos de contextualização e comparação, respeitando as diferenças entre os desenhos metodológicos, as populações investigadas e os tratamentos avaliados.

O caráter descritivo permitirá apresentar as características das diferentes gerações de células CAR-T, as aplicações da edição genômica e os principais mecanismos de resistência tumoral. A dimensão exploratória estará relacionada à investigação das possibilidades de integração entre engenharia celular e tecnologias de edição genética, especialmente nas estratégias destinadas a ampliar a eficácia das terapias em tumores sólidos.

2.2 DELIMITAÇÃO DO OBJETO DE ESTUDO

A investigação terá como objeto central os avanços científicos e tecnológicos relacionados às células CAR-T de nova geração, com ênfase nas aplicações da edição genômica por CRISPR-Cas9 e nos mecanismos que interferem na resposta antitumoral.

A análise contemplará duas categorias principais de neoplasias: as hematológicas, nas quais determinadas terapias CAR-T já apresentam aplicações clínicas estabelecidas, e as sólidas, cuja utilização dessa abordagem permanece predominantemente em investigação.

Nas neoplasias hematológicas, serão examinados os resultados clínicos relacionados ao reconhecimento de antígenos tumorais, à persistência das células modificadas e aos mecanismos de recidiva. Nos tumores sólidos, a discussão abordará especialmente a heterogeneidade antigênica, as

barreiras à infiltração celular, o microambiente imunossupressor e os riscos associados à expressão de antígenos em tecidos saudáveis.

Sterner e Sterner (2021) destacam que a eficácia das células CAR-T depende de diferentes fatores, incluindo a seleção do alvo terapêutico, a capacidade de expansão dos linfócitos e as características do ambiente tumoral. Essas dimensões orientarão a organização temática da investigação.

A edição genômica por CRISPR-Cas9 será analisada como uma tecnologia com potencial para modificar características funcionais das células utilizadas em imunoterapia. Serão consideradas aplicações relacionadas à inativação de genes, ao aprimoramento da atividade celular e ao desenvolvimento de estratégias alogênicas.

A pesquisa distinguirá intervenções com eficácia clínica demonstrada de abordagens experimentais, evitando apresentar resultados obtidos em estudos pré-clínicos como evidências suficientes para utilização terapêutica consolidada.

2.3 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

O levantamento bibliográfico será realizado em bases de dados científicas reconhecidas na área da saúde e das ciências biomédicas, especialmente PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Scopus e Web of Science, conforme a disponibilidade de acesso. O Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) poderá ser utilizado para localizar e acessar publicações relevantes.

Também serão consultados registros de estudos clínicos e documentos de instituições reguladoras, quando necessários à contextualização das indicações terapêuticas e das etapas de desenvolvimento das tecnologias investigadas.

As buscas serão orientadas por descritores em português e inglês, incluindo imunoterapia celular, células CAR-T, edição genômica, CRISPR-Cas9, resistência tumoral, neoplasias hematológicas e tumores sólidos.

Entre os termos em inglês, serão utilizados chimeric antigen receptor T cells, CAR-T cell therapy, next-generation CAR-T cells, CRISPR-Cas9, genome editing, tumor resistance, hematological malignancies e solid tumors.

Os descritores serão combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, respeitando as particularidades de cada base consultada. As estratégias buscarão identificar publicações que relacionem o desenvolvimento das terapias CAR-T aos mecanismos de resistência e às aplicações da edição genômica.

Como exemplos de combinações, poderão ser utilizadas as expressões CAR-T cells AND CRISPR-Cas9, CAR-T therapy AND tumor resistance, CAR-T cells AND solid tumors e genome editing AND cellular immunotherapy.

O recorte temporal compreenderá preferencialmente publicações de 2015 a 2026, período que contempla importantes avanços clínicos e tecnológicos relacionados à imunoterapia celular. Entretanto, estudos anteriores poderão ser incorporados quando apresentarem contribuições fundamentais para a compreensão do desenvolvimento dos receptores quiméricos ou das tecnologias de edição genética.

2.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A seleção das publicações será orientada pela pertinência temática, pela consistência metodológica e pela contribuição para os objetivos da pesquisa.

Serão incluídos artigos científicos originais, estudos clínicos, pesquisas pré-clínicas relevantes, revisões de literatura e documentos institucionais que abordem o desenvolvimento, a eficácia, a segurança ou as limitações das terapias CAR-T.

Também serão considerados estudos sobre aplicações de CRISPR-Cas9 na modificação de linfócitos T, especialmente aqueles relacionados ao aperfeiçoamento da atividade antitumoral, à redução de mecanismos de resistência e ao desenvolvimento de produtos celulares alogênicos.

Terão prioridade publicações que apresentem informações claras sobre os métodos empregados, as características das células modificadas, os modelos experimentais ou as populações clínicas investigadas.

Serão excluídos materiais duplicados, publicações sem identificação adequada de autoria ou procedência, textos sem relação direta com os objetivos da pesquisa e documentos que não apresentem informações suficientes para análise crítica.

A seleção também buscará distinguir estudos pré-clínicos, ensaios clínicos iniciais e investigações clínicas mais avançadas. Essa classificação será necessária para evitar comparações inadequadas entre resultados obtidos em modelos experimentais e evidências provenientes de pacientes.

2.5 AMOSTRA DOCUMENTAL E INSTRUMENTOS DE PESQUISA

Por se tratar de uma revisão bibliográfica, a investigação não envolverá recrutamento de pacientes, coleta de material biológico ou realização de procedimentos laboratoriais.

A unidade de análise será constituída pelas publicações científicas e pelos documentos institucionais selecionados durante o levantamento. A amostra documental será intencional e não probabilística, formada pelos materiais que atenderem aos critérios de inclusão.

A quantidade final de estudos dependerá dos resultados das buscas e da aplicação dos critérios de seleção. Não será estabelecido antecipadamente um número de publicações analisadas, uma vez que essa informação deverá corresponder ao levantamento efetivamente realizado.

Como instrumento de organização, será utilizada uma matriz de extração de informações contendo autoria, ano de publicação, objetivo, delineamento metodológico, tipo de neoplasia investigada, características da intervenção, principais resultados e limitações identificadas.

Nos estudos clínicos, serão registrados, quando disponíveis, dados relacionados à população investigada, ao produto celular utilizado, ao antígeno-alvo, às respostas terapêuticas, à persistência celular e aos eventos adversos.

Nas pesquisas pré-clínicas, serão observados os modelos experimentais empregados, as modificações genéticas realizadas e os resultados relacionados à atividade antitumoral.

A matriz também contemplará informações sobre mecanismos de resistência, aplicações de CRISPR-Cas9 e dificuldades relacionadas à fabricação e à utilização clínica das terapias celulares.

2.6 PROCEDIMENTOS DE COLETA E ORGANIZAÇÃO DAS INFORMAÇÕES

O levantamento será desenvolvido em etapas sucessivas de identificação, seleção e leitura crítica das publicações.

Inicialmente, serão examinados títulos, resumos e palavras-chave dos materiais encontrados nas bases científicas. Os estudos considerados pertinentes serão submetidos à leitura integral, buscando identificar suas contribuições para o problema investigado.

Durante a leitura, serão registrados os objetivos, os procedimentos metodológicos e os principais resultados apresentados pelos autores. Também serão observadas as limitações declaradas nos estudos, especialmente aquelas relacionadas ao tamanho das amostras, ao tempo de acompanhamento e às características das intervenções.

A organização das informações considerará as diferenças entre as terapias CAR-T autólogas e alogênicas, os tipos de receptores utilizados e as estratégias de modificação genética.

Maude et al. (2018), em estudo clínico sobre o tratamento de leucemia linfoblástica aguda de células B com tisagenlecleucel, demonstraram a relevância de avaliar simultaneamente as respostas terapêuticas e os eventos adversos associados à imunoterapia celular. Essa perspectiva orientará a análise dos estudos clínicos selecionados.

Stadtmauer et al. (2020), ao investigarem linfócitos T geneticamente modificados por CRISPR-Cas9, apresentaram evidências iniciais sobre a viabilidade da edição genômica em células destinadas à imunoterapia. O estudo será considerado na discussão sobre as possibilidades e limitações dessa tecnologia, respeitando seu caráter exploratório e as características da intervenção investigada.

2.7 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO

A análise das informações será realizada por meio de síntese temática e interpretação crítica das publicações selecionadas.

Snyder (2019) destaca que a revisão de literatura deve permitir a integração de conhecimentos provenientes de diferentes estudos, contribuindo para identificar avanços, limitações e lacunas na produção científica. Essa perspectiva orientará a organização dos resultados e a construção da discussão.

A análise será estruturada em cinco eixos temáticos.

O primeiro eixo abordará os fundamentos da terapia CAR-T e os avanços relacionados às diferentes gerações de receptores quiméricos, considerando os mecanismos de reconhecimento antigênico, ativação e persistência celular.

O segundo eixo examinará as aplicações da edição genômica por CRISPR-Cas9, especialmente as estratégias destinadas a modificar características funcionais dos linfócitos e ampliar as possibilidades de desenvolvimento de terapias celulares.

O terceiro eixo concentrará a discussão nos mecanismos de resistência tumoral, incluindo escape antigênico, alterações da expressão dos alvos terapêuticos, exaustão funcional dos linfócitos e limitações relacionadas à persistência celular.

O quarto eixo analisará os obstáculos à aplicação das células CAR-T em neoplasias sólidas, com destaque para a heterogeneidade tumoral, as dificuldades de infiltração e as condições imunossupressoras do microambiente.

O quinto eixo abordará os desafios relacionados à segurança, à fabricação, aos custos e à incorporação das terapias celulares nos serviços de saúde.

A interpretação dos resultados buscará identificar convergências e divergências entre os estudos, considerando as diferenças de desenho metodológico, estágio de desenvolvimento tecnológico e população investigada.

Os resultados de estudos pré-clínicos serão analisados separadamente das evidências clínicas, evitando inferências que ultrapassem os limites das investigações originais.

2.8 AVALIAÇÃO CRÍTICA DAS EVIDÊNCIAS

A avaliação das publicações considerará a adequação dos métodos empregados, a clareza dos resultados e a correspondência entre as conclusões apresentadas e as evidências produzidas.

Nos estudos clínicos, serão observados aspectos como número de participantes, critérios de seleção, tempo de acompanhamento, desfechos avaliados e ocorrência de eventos adversos.

Nas pesquisas experimentais, serão consideradas as características dos modelos utilizados e as limitações relacionadas à transferência dos resultados para a prática clínica.

A análise também levará em conta a diversidade das neoplasias investigadas. Resultados obtidos em leucemias e linfomas não serão automaticamente generalizados para tumores sólidos, considerando as diferenças biológicas e imunológicas entre essas doenças.

Da mesma forma, a demonstração de viabilidade da edição genômica não será interpretada como comprovação de eficácia terapêutica. A utilização de CRISPR-Cas9 envolve desafios relacionados à segurança das modificações, à estabilidade genética e ao comportamento das células editadas.

Essa avaliação crítica será importante para distinguir avanços tecnológicos promissores de aplicações clínicas sustentadas por evidências consistentes.

2.9 ASPECTOS ÉTICOS E LIMITAÇÕES DA PESQUISA

A investigação utilizará exclusivamente informações provenientes de publicações científicas e documentos institucionais, sem participação direta de seres humanos ou realização de intervenções clínicas.

Serão respeitados os princípios de integridade acadêmica, reconhecimento da autoria e fidelidade às informações consultadas. As citações e referências serão organizadas conforme as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas.

Entre as limitações previstas, destaca-se a heterogeneidade dos estudos disponíveis, considerando as diferenças entre tipos de neoplasias, produtos celulares, estratégias de modificação genética e estágios de desenvolvimento clínico.

Outra limitação refere-se à rápida evolução das tecnologias de imunoterapia celular. Novos resultados clínicos e modificações nos processos de fabricação podem alterar o conhecimento disponível durante o período de elaboração da pesquisa.

Também se reconhece que a revisão bibliográfica não permitirá produzir novas estimativas de eficácia, segurança ou custo-efetividade. As conclusões dependerão das evidências apresentadas nas publicações selecionadas.

Apesar dessas limitações, a metodologia proposta permitirá reunir e interpretar contribuições científicas relevantes sobre as células CAR-T de nova geração, as aplicações da edição genômica e os mecanismos de resistência tumoral.

Dessa forma, a pesquisa buscará oferecer uma compreensão integrada dos avanços e obstáculos da imunoterapia celular, contribuindo para discussões sobre o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, seguras e acessíveis.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 AVANÇOS DAS TERAPIAS CAR-T NO TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

A literatura científica demonstra que o desenvolvimento das células T com receptores quiméricos de antígeno modificou as possibilidades terapêuticas para determinados pacientes com neoplasias hematológicas recidivadas ou refratárias. A capacidade de direcionar linfócitos geneticamente modificados contra antígenos presentes nas células malignas permitiu alcançar respostas clínicas relevantes em situações nas quais os tratamentos convencionais apresentam eficácia limitada. Entretanto, os resultados variam conforme a doença, o produto celular utilizado, as características dos pacientes e o tempo de acompanhamento.

Entre os avanços mais expressivos, destaca-se o desenvolvimento de células CAR-T direcionadas ao antígeno CD19, presente em diferentes neoplasias de células B. O reconhecimento desse alvo possibilitou a utilização de terapias celulares em determinadas leucemias e linfomas, estabelecendo uma importante demonstração da viabilidade clínica da imunoterapia geneticamente direcionada.

Maude et al. (2018), em estudo multicêntrico envolvendo crianças e adultos jovens com leucemia linfoblástica aguda de células B recidivada ou refratária, identificaram uma taxa global de remissão de 81% nos três primeiros meses após a administração de tisagenlecleucel. O resultado evidenciou a capacidade da terapia de produzir respostas importantes em uma população com doença de difícil tratamento. Contudo, a investigação também registrou eventos adversos graves, demonstrando que a eficácia antitumoral precisa ser analisada juntamente com os riscos associados à ativação imunológica.

A interpretação desses resultados exige considerar que as taxas de resposta observadas em uma população específica não podem ser generalizadas para todas as neoplasias hematológicas. Diferentes doenças apresentam características biológicas próprias, incluindo variações na expressão dos antígenos, na distribuição das células malignas e na interação com o sistema imunológico.

Sterner e Sterner (2021) observam que a resposta às terapias CAR-T depende de fatores relacionados tanto às células modificadas quanto ao comportamento da neoplasia. A expansão inicial dos linfócitos, sua persistência após a administração e a manutenção do reconhecimento antigênico influenciam a duração do efeito terapêutico. Dessa maneira, a obtenção de remissão não significa necessariamente eliminação definitiva da doença.

A utilização de células CAR-T também avançou no tratamento de determinadas neoplasias de células plasmáticas, especialmente com o desenvolvimento de estratégias direcionadas ao antígeno de maturação de células B, conhecido pela sigla BCMA. Esse avanço ampliou o campo de aplicação da imunoterapia celular para além das neoplasias que expressam CD19.

Apesar das diferenças entre os produtos terapêuticos, os resultados disponíveis indicam que a seleção de antígenos adequados constitui um dos elementos centrais para o sucesso da abordagem. A

identificação de alvos expressos nas células malignas, associada ao controle dos efeitos sobre tecidos saudáveis, permanece fundamental para o desenvolvimento de novas aplicações.

Assim, os avanços nas neoplasias hematológicas demonstram o potencial das células CAR-T, mas também evidenciam a necessidade de aperfeiçoar a duração das respostas, reduzir as toxicidades e compreender os mecanismos responsáveis pela resistência ao tratamento.

3.2 CÉLULAS CAR-T DE NOVA GERAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE APRIMORAMENTO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL

A evolução das terapias CAR-T está relacionada ao aperfeiçoamento da estrutura dos receptores quiméricos e à incorporação de mecanismos destinados a melhorar a ativação, a expansão e a persistência dos linfócitos modificados. Essas alterações procuram superar limitações identificadas nas primeiras estratégias de engenharia celular, especialmente a dificuldade de manter uma resposta antitumoral duradoura.

Os receptores quiméricos apresentam uma região extracelular responsável pelo reconhecimento do antígeno e componentes intracelulares envolvidos na ativação dos linfócitos. A incorporação de domínios coestimulatórios representou um avanço importante, pois permitiu modificar a intensidade e as características da resposta celular após o contato com o alvo tumoral.

Sterner e Sterner (2021) destacam que as estratégias de aprimoramento das células CAR-T incluem alterações nos receptores, reconhecimento de múltiplos antígenos e intervenções destinadas a reduzir os efeitos de mecanismos imunossupressores. Essas possibilidades refletem a compreensão de que a eficácia terapêutica não depende exclusivamente da capacidade inicial de reconhecer células malignas.

Entre as abordagens investigadas, encontram-se as células CAR-T capazes de reconhecer mais de um antígeno. Essa estratégia procura reduzir a possibilidade de escape tumoral decorrente da perda de um único alvo terapêutico. Entretanto, sua eficácia depende da seleção adequada dos antígenos e da avaliação dos riscos de reconhecimento de tecidos saudáveis.

Outra linha de desenvolvimento envolve a modificação de características funcionais dos linfócitos, buscando melhorar sua capacidade de sobrevivência e atividade em ambientes desfavoráveis. Em tumores sólidos, essas alterações assumem especial importância diante da presença de fatores que podem comprometer a infiltração e a persistência das células modificadas.

Também são investigados mecanismos destinados a controlar a atividade das células CAR-T, incluindo estratégias de ativação condicionada e sistemas de segurança. Essas tecnologias procuram ampliar a especificidade da resposta e oferecer possibilidades de intervenção diante de determinadas complicações.

Entretanto, o desenvolvimento de receptores mais complexos não assegura automaticamente maior eficácia clínica. A introdução de novos componentes pode modificar o comportamento das células e acrescentar dificuldades aos processos de fabricação, controle de qualidade e avaliação de segurança.

Dessa forma, o avanço das células CAR-T de nova geração deve ser compreendido como um processo de aperfeiçoamento contínuo, no qual a inovação tecnológica precisa ser acompanhada de evidências experimentais e clínicas consistentes.

3.3 APLICAÇÕES DA EDIÇÃO GENÔMICA POR CRISPR-CAS9 NA IMUNOTERAPIA CELULAR

A edição genômica por CRISPR-Cas9 representa uma das tecnologias mais investigadas para ampliar as possibilidades de modificação das células utilizadas em imunoterapia. Sua principal contribuição consiste na capacidade de realizar alterações direcionadas em regiões específicas do genoma, permitindo investigar funções celulares e desenvolver estratégias de engenharia genética mais complexas.

Na imunoterapia oncológica, a aplicação dessa tecnologia tem sido estudada para modificar genes relacionados à atividade dos linfócitos, à resposta a sinais imunossupressores e à compatibilidade imunológica entre doadores e receptores. Essas intervenções apresentam potencial para aperfeiçoar determinadas características das células terapêuticas, embora seus efeitos dependam dos genes selecionados e das condições experimentais utilizadas.

Stadtmauer et al. (2020) investigaram a utilização de linfócitos T modificados por CRISPR-Cas9 em pacientes com câncer refratário. O estudo apresentou evidências iniciais de viabilidade da edição genética e da administração dessas células em contexto clínico, contribuindo para o desenvolvimento de novas estratégias de imunoterapia.

É importante destacar que a investigação de Stadtmauer et al. (2020) não correspondeu a um ensaio de células CAR-T convencionais. Os pesquisadores utilizaram linfócitos T com receptor de células T geneticamente direcionado, associados a modificações realizadas por CRISPR-Cas9. Portanto, sua contribuição para o desenvolvimento das terapias CAR-T está relacionada principalmente à demonstração da viabilidade da edição genômica em linfócitos destinados à imunoterapia, e não à comprovação direta de eficácia de produtos CAR-T editados.

Essa distinção é necessária para evitar a interpretação de que diferentes modalidades de imunoterapia celular apresentam resultados equivalentes. Embora compartilhem procedimentos de engenharia genética, as terapias baseadas em receptores quiméricos e aquelas que utilizam receptores de células T possuem mecanismos específicos de reconhecimento antigênico.

Entre as aplicações investigadas de CRISPR-Cas9, destaca-se a modificação de genes relacionados a vias de inibição da atividade imunológica. O objetivo dessas intervenções consiste em reduzir

determinados sinais que limitam a função dos linfócitos, especialmente em ambientes tumorais capazes de comprometer a resposta imune.

Outra possibilidade envolve a produção de células alogênicas, obtidas a partir de doadores e destinadas à utilização em diferentes pacientes. Nesse contexto, a edição genômica pode contribuir para modificar componentes associados ao reconhecimento imunológico, buscando reduzir determinadas incompatibilidades entre as células administradas e o organismo receptor.

Entretanto, a utilização de células alogênicas envolve desafios que não se restringem à edição genética. A rejeição imunológica, a possibilidade de reações contra tecidos do receptor e a necessidade de manter a atividade antitumoral representam questões relevantes para o desenvolvimento desses produtos.

A segurança das modificações genômicas constitui outro aspecto fundamental. Alterações não intencionais, possíveis rearranjos cromossômicos e efeitos sobre o comportamento das células precisam ser investigados durante o desenvolvimento e o acompanhamento clínico das terapias.

Consequentemente, a edição genômica por CRISPR-Cas9 apresenta possibilidades importantes para a evolução da imunoterapia celular, mas sua utilização exige avaliação rigorosa da relação entre benefícios potenciais, riscos biológicos e viabilidade de fabricação.

3.4 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA TUMORAL E LIMITAÇÕES DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

A resistência tumoral constitui um dos principais obstáculos à eficácia duradoura das terapias CAR-T. Embora determinados pacientes apresentem respostas expressivas após a administração das células modificadas, a persistência de populações malignas ou o reaparecimento da doença demonstram que o reconhecimento inicial do tumor nem sempre resulta em controle prolongado.

Entre os mecanismos de resistência, destaca-se o escape antigênico, caracterizado pela redução ou perda da expressão do antígeno reconhecido pelas células terapêuticas. Esse fenômeno permite que determinadas células malignas deixem de ser identificadas pelo receptor quimérico, mesmo quando os linfócitos modificados permanecem presentes no organismo.

Sterner e Sterner (2021) descrevem o escape antigênico como uma limitação relevante das terapias direcionadas a alvos específicos. A pressão seletiva exercida pelo tratamento pode favorecer a permanência de células tumorais que apresentam alterações na expressão do antígeno, contribuindo para a ocorrência de recidivas.

Esse mecanismo demonstra que a especificidade terapêutica, embora represente uma vantagem importante, também pode constituir uma limitação quando o tumor apresenta heterogeneidade celular. A existência de populações malignas com diferentes características antigênicas dificulta a eliminação completa da doença.

Outra forma de resistência está relacionada à persistência insuficiente das células CAR-T. Após a administração, os linfócitos precisam expandir-se, reconhecer as células malignas e manter atividade funcional por período suficiente para controlar a doença. Quando essa persistência é reduzida, pode ocorrer diminuição da vigilância imunológica e maior possibilidade de progressão tumoral.

A exaustão funcional dos linfócitos também representa um mecanismo relevante. A exposição prolongada a estímulos antigênicos e a determinados sinais inibitórios pode comprometer a capacidade de proliferação e a atividade citotóxica das células T.

Além desses fatores, as características do microambiente tumoral podem interferir na resposta terapêutica. A presença de células imunossupressoras, mediadores inibitórios e condições metabólicas desfavoráveis contribui para reduzir a eficiência dos linfócitos modificados.

A interpretação conjunta desses mecanismos evidencia que a resistência tumoral não constitui um processo único. Diferentes fatores podem atuar simultaneamente, envolvendo características das células malignas, das células terapêuticas e do ambiente em que ocorre a interação entre elas.

Por essa razão, o desenvolvimento de estratégias destinadas a superar a resistência exige abordagens complementares. O reconhecimento de múltiplos antígenos, o aprimoramento da persistência celular e a modificação de vias relacionadas à imunossupressão representam possibilidades investigadas para reduzir determinadas limitações.

Entretanto, a eficácia dessas estratégias deve ser demonstrada em estudos adequadamente conduzidos, considerando que resultados obtidos em modelos experimentais nem sempre se reproduzem em pacientes.

3.5 DESAFIOS DA APLICAÇÃO DAS CÉLULAS CAR-T EM NEOPLASIAS SÓLIDAS

A expansão das terapias CAR-T para tumores sólidos representa uma das principais fronteiras da imunoterapia oncológica. Apesar dos resultados relevantes observados em determinadas neoplasias hematológicas, a utilização dessa abordagem em tumores sólidos enfrenta obstáculos relacionados à organização dos tecidos, à diversidade das células malignas e às condições do microambiente tumoral.

Uma das principais dificuldades consiste na identificação de antígenos adequados. Muitos tumores sólidos apresentam expressão heterogênea de moléculas de superfície, de modo que um mesmo alvo pode estar presente em apenas parte das células malignas.

Essa heterogeneidade compromete a capacidade de reconhecimento uniforme do tumor. Mesmo quando uma população celular é eliminada, outras células que não expressam o antígeno selecionado podem permanecer viáveis e contribuir para a progressão da doença.

Além disso, determinados antígenos encontrados nas células malignas também estão presentes em tecidos saudáveis. Essa característica aumenta o risco de toxicidade decorrente do reconhecimento de células não tumorais, dificultando a seleção de alvos suficientemente específicos.

Sterner e Sterner (2021) ressaltam que as características do microambiente tumoral constituem obstáculos importantes à aplicação das células CAR-T em neoplasias sólidas. A presença de barreiras físicas, células imunossupressoras e mediadores inibitórios pode comprometer tanto a chegada dos linfócitos ao tumor quanto sua atividade após a infiltração.

A organização estrutural dos tumores sólidos também interfere na distribuição das células terapêuticas. Componentes do estroma e alterações da vascularização podem dificultar o acesso dos linfócitos a determinadas regiões tumorais, reduzindo a eficiência do tratamento.

Mesmo quando conseguem alcançar o tecido maligno, as células CAR-T podem encontrar condições metabólicas desfavoráveis, incluindo disponibilidade limitada de nutrientes e exposição a fatores que comprometem sua função.

Essas dificuldades demonstram que a expansão das terapias celulares para tumores sólidos exige mais do que a identificação de novos antígenos. É necessário desenvolver estratégias capazes de melhorar a infiltração, a persistência e a atividade dos linfócitos em ambientes biologicamente complexos.

Entre as possibilidades investigadas, destacam-se modificações destinadas a aumentar a resistência aos sinais imunossupressores, estratégias de reconhecimento de múltiplos alvos e abordagens que procuram melhorar a distribuição das células terapêuticas no tecido tumoral.

Entretanto, a maior parte dessas aplicações ainda necessita de confirmação clínica robusta. A existência de resultados promissores em estudos experimentais ou ensaios iniciais não permite concluir que as terapias CAR-T apresentem eficácia consolidada para o conjunto das neoplasias sólidas.

Dessa forma, a aplicação em tumores sólidos permanece um campo de investigação no qual a compreensão dos mecanismos de resistência e das características do microambiente tumoral será decisiva para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

3.6 SEGURANÇA CLÍNICA E EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS ÀS TERAPIAS CELULARES

A avaliação da segurança constitui uma dimensão indispensável da discussão sobre imunoterapia celular. A capacidade das células CAR-T de produzir respostas antitumorais intensas está associada à ativação de mecanismos imunológicos que, em determinadas circunstâncias, podem desencadear complicações graves.

Entre os eventos adversos mais relevantes, destaca-se a síndrome de liberação de citocinas, caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica que pode apresentar diferentes graus de gravidade.

Suas manifestações podem incluir febre, alterações hemodinâmicas e comprometimento de funções orgânicas.

Maude et al. (2018) identificaram a ocorrência de síndrome de liberação de citocinas em pacientes tratados com tisagenlecleucel, incluindo manifestações graves que exigiram cuidados especializados. Esse resultado evidencia que o benefício terapêutico precisa ser acompanhado por estratégias de prevenção, identificação e tratamento das complicações.

As manifestações neurológicas também representam uma preocupação importante. Determinados pacientes podem apresentar alterações cognitivas, dificuldades de linguagem, confusão mental e outras complicações relacionadas à neurotoxicidade associada às células efetoras imunes.

A frequência e a gravidade desses eventos variam conforme o produto utilizado, a população tratada e as características da doença. Portanto, os riscos identificados em um estudo não devem ser automaticamente atribuídos a todas as modalidades de terapia celular.

O acompanhamento dos pacientes também deve considerar possíveis complicações tardias, incluindo alterações hematológicas, infecções e consequências relacionadas à persistência das células geneticamente modificadas.

No contexto da edição genômica, a segurança envolve questões adicionais. Modificações não intencionais e alterações estruturais do material genético podem representar riscos que precisam ser investigados durante o desenvolvimento dos produtos celulares.

Stadtmauer et al. (2020) contribuíram para essa discussão ao demonstrar a viabilidade clínica inicial da administração de linfócitos T editados por CRISPR-Cas9. Entretanto, o caráter inicial da investigação reforça a necessidade de acompanhamento prolongado e de estudos adicionais para avaliar os efeitos das modificações genéticas.

Assim, a segurança não deve ser considerada um aspecto secundário da inovação tecnológica. O desenvolvimento de terapias celulares mais complexas exige sistemas rigorosos de controle de qualidade, monitoramento clínico e avaliação dos riscos em diferentes períodos após o tratamento.

3.7 DESAFIOS DE FABRICAÇÃO, CUSTOS E AMPLIAÇÃO DO ACESSO

Além das dificuldades biológicas e clínicas, a expansão das terapias CAR-T depende da superação de obstáculos relacionados à produção e à organização dos serviços de saúde.

A fabricação de produtos autólogos exige a obtenção de linfócitos do próprio paciente, seguida de procedimentos de modificação genética, expansão celular e controle de qualidade. Esse processo apresenta elevada complexidade técnica e depende de infraestrutura especializada.

O tempo necessário para a fabricação pode representar uma limitação para pacientes com doenças de rápida progressão. Além disso, as condições clínicas e a qualidade das células obtidas podem interferir na viabilidade da produção.

As terapias alogênicas têm sido investigadas como uma alternativa para reduzir determinadas dificuldades associadas à fabricação individualizada. A possibilidade de produzir células a partir de doadores pode favorecer a organização de processos de fabricação mais padronizados.

Entretanto, a utilização de células alogênicas apresenta desafios imunológicos e regulatórios próprios. A redução do tempo de produção não elimina a necessidade de comprovar segurança, eficácia e compatibilidade biológica.

A incorporação de tecnologias de edição genômica também pode ampliar a complexidade dos processos produtivos. A realização de múltiplas modificações exige procedimentos adicionais de validação, avaliação da estabilidade genética e monitoramento da qualidade celular.

Outro aspecto relevante refere-se à disponibilidade de centros especializados. A administração das terapias CAR-T demanda equipes capacitadas para acompanhar respostas clínicas e identificar complicações potencialmente graves.

Em sistemas de saúde marcados por desigualdades regionais e limitações de financiamento, a concentração da infraestrutura em determinados centros pode dificultar o acesso de pacientes que residem em localidades distantes.

Dessa maneira, a ampliação das terapias celulares não depende exclusivamente da descoberta de novos alvos ou do desenvolvimento de técnicas mais eficientes de engenharia genética. Também exige planejamento institucional, formação profissional e avaliação da sustentabilidade dos processos de incorporação tecnológica.

A discussão sobre custos deve considerar o conjunto das etapas envolvidas no tratamento, incluindo fabricação, internação, acompanhamento clínico e manejo de eventos adversos. A análise econômica precisa ser realizada de acordo com cada produto, indicação terapêutica e contexto assistencial, evitando generalizações.

Portanto, a expansão das terapias celulares representa um desafio científico e organizacional, no qual os avanços da biotecnologia precisam ser acompanhados de estratégias que favoreçam sua utilização segura e equitativa.

3.8 SÍNTESE COMPARATIVA DOS AVANÇOS E LIMITAÇÕES DAS TERAPIAS CELULARES

A análise dos diferentes eixos temáticos permite identificar que os avanços das terapias CAR-T e da edição genômica apresentam contribuições importantes para a oncologia, mas permanecem associados a desafios específicos.

Nas neoplasias hematológicas, os resultados clínicos demonstram que determinadas terapias celulares podem produzir respostas relevantes em pacientes com doenças recidivadas ou refratárias. Entretanto, a resistência tumoral e as toxicidades continuam limitando os resultados.

A edição genômica por CRISPR-Cas9 amplia as possibilidades de modificação funcional dos linfócitos, embora as aplicações clínicas ainda dependam de avaliações rigorosas de eficácia e segurança.

Nos tumores sólidos, as dificuldades relacionadas ao reconhecimento antigênico, à infiltração celular e ao microambiente imunossupressor demonstram que a transferência dos resultados obtidos nas neoplasias hematológicas não ocorre de maneira direta.

O Quadro 1 apresenta uma síntese dos principais aspectos discutidos na literatura.

Quadro 1 – Avanços, limitações e perspectivas das terapias celulares na imunoterapia oncológica

Dimensão analisada	**Principais avanços**	**Limitações identificadas**	**Perspectivas de desenvolvimento**
Terapias CAR-T em neoplasias hematológicas	Respostas clínicas relevantes em determinadas leucemias, linfomas e outras neoplasias hematológicas	Recidivas, escape antigênico, persistência celular limitada e toxicidades	Aperfeiçoamento dos produtos celulares e ampliação das estratégias de reconhecimento tumoral
Células CAR-T de nova geração	Desenvolvimento de receptores mais complexos e estratégias de reconhecimento de múltiplos alvos	Necessidade de comprovação clínica de eficácia e segurança	Melhoria da especificidade, da persistência e do controle da atividade celular
Edição genômica por CRISPR-Cas9	Possibilidade de modificar genes relacionados à função e à compatibilidade imunológica dos linfócitos	Alterações genéticas não intencionais e incertezas sobre efeitos de longo prazo	Desenvolvimento de células funcionalmente aprimoradas e de produtos alogênicos
Resistência tumoral	Maior compreensão dos mecanismos de escape antigênico e exaustão celular	Persistência de células malignas e perda de resposta terapêutica	Estratégias combinadas e reconhecimento de múltiplos antígenos
Aplicação em tumores sólidos	Desenvolvimento de novas estratégias de engenharia e investigação de diferentes alvos	Heterogeneidade antigênica, barreiras físicas e microambiente imunossupressor	Aprimoramento da infiltração e da atividade celular no tecido tumoral
Segurança clínica	Ampliação do conhecimento sobre toxicidades e seu manejo	Síndrome de liberação de citocinas, neurotoxicidade e riscos associados à engenharia genética	Sistemas de controle da atividade celular e monitoramento prolongado
Fabricação e acesso	Investigação de processos produtivos mais padronizados e estratégias alogênicas	Custos elevados, infraestrutura especializada e desigualdade de acesso	Aperfeiçoamento da produção, avaliação econômica e ampliação da capacidade assistencial

Fonte: Elaboração própria, com base em Maude et al. (2018), Stadtmauer et al. (2020) e Sterner e Sterner (2021).

A síntese evidencia que os desafios da imunoterapia celular apresentam natureza multidimensional. A superação de uma limitação específica, como o escape antigênico, não elimina necessariamente outros obstáculos relacionados à persistência dos linfócitos, à segurança clínica ou às condições de fabricação.

Da mesma forma, a incorporação de tecnologias de edição genômica não representa, isoladamente, garantia de maior eficácia terapêutica. O benefício dessas intervenções depende da identificação adequada dos mecanismos envolvidos na resistência tumoral e da demonstração de resultados clínicos favoráveis.

3.9 PERSPECTIVAS CIENTÍFICAS E IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA ONCOLÓGICA

As perspectivas de desenvolvimento das terapias celulares estão relacionadas à integração entre conhecimentos de imunologia, biologia molecular, engenharia genética e oncologia clínica.

O aprimoramento dos receptores quiméricos pode contribuir para ampliar o reconhecimento das células malignas e reduzir determinados mecanismos de resistência. Entretanto, a seleção dos alvos terapêuticos continuará exigindo atenção à heterogeneidade tumoral e à possibilidade de reconhecimento de tecidos saudáveis.

A edição genômica apresenta potencial para modificar características funcionais dos linfócitos, incluindo mecanismos relacionados à atividade imunológica e à compatibilidade celular. Contudo, sua incorporação depende de estudos que demonstrem segurança e benefícios clínicos consistentes.

A aplicação em tumores sólidos permanece especialmente desafiadora. O desenvolvimento de estratégias capazes de melhorar a infiltração, a persistência e a atividade das células modificadas poderá contribuir para ampliar as possibilidades terapêuticas, mas a eficácia dessas abordagens ainda precisa ser confirmada em diferentes contextos clínicos.

Outra perspectiva importante envolve a identificação de fatores associados à resposta terapêutica. A compreensão das características tumorais e imunológicas que influenciam o tratamento poderá contribuir para selecionar pacientes e orientar o desenvolvimento de intervenções mais adequadas às particularidades de cada neoplasia.

A segurança continuará ocupando posição central nesse processo. O aperfeiçoamento dos produtos celulares deve considerar não apenas sua capacidade antitumoral, mas também os efeitos decorrentes da ativação imunológica e das modificações genéticas realizadas.

No campo assistencial, a expansão das terapias celulares exigirá investimentos em infraestrutura, qualificação profissional e organização de serviços especializados. A discussão sobre acesso deverá acompanhar o desenvolvimento tecnológico para que os benefícios das novas abordagens não permaneçam restritos a determinados centros ou grupos de pacientes.

Por fim, a literatura permite reconhecer que as células CAR-T e a edição genômica por CRISPR-Cas9 representam avanços relevantes para a imunoterapia oncológica, embora apresentem diferentes níveis de maturidade científica e clínica. A consolidação dessas tecnologias dependerá da produção de evidências robustas, da superação dos mecanismos de resistência e do desenvolvimento de condições que permitam sua utilização segura, eficaz e progressivamente mais acessível.

4 CONCLUSÃO

O presente estudo teve como objetivo analisar os avanços das células CAR-T de nova geração e as aplicações da edição genômica por CRISPR-Cas9 na imunoterapia oncológica, considerando os mecanismos de resistência tumoral e os desafios para a expansão dessas terapias em neoplasias hematológicas e sólidas. A discussão bibliográfica evidenciou que essas tecnologias representam avanços importantes no tratamento do câncer, embora apresentem diferentes níveis de desenvolvimento e aplicação clínica.

A literatura analisada demonstra que determinadas terapias CAR-T apresentam resultados relevantes em neoplasias hematológicas, enquanto sua utilização em tumores sólidos permanece limitada pela heterogeneidade antigênica, pelo microambiente imunossupressor e pelas dificuldades de infiltração e persistência celular. A edição genômica por CRISPR-Cas9 oferece possibilidades de aprimoramento das células terapêuticas, mas ainda exige investigações sobre eficácia e segurança.

A principal contribuição do estudo consiste em reunir os avanços e as limitações dessas tecnologias, destacando a necessidade de integrar inovação científica, segurança clínica e condições de acesso aos tratamentos. A superação da resistência tumoral, o aperfeiçoamento da engenharia celular e a redução das dificuldades de fabricação constituem aspectos fundamentais para ampliar suas aplicações.

Recomenda-se que pesquisas futuras aprofundem a avaliação clínica das células CAR-T geneticamente editadas, investiguem estratégias para superar a resistência em tumores sólidos e examinem os efeitos de longo prazo dessas intervenções. Conclui-se que a expansão da imunoterapia celular depende de evidências consistentes e de condições que permitam sua utilização segura, eficaz e acessível.

REFERÊNCIAS

GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.

MAUDE, Shannon L. et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. **The New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 5, p. 439-448, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.

MINAYO, Maria Cecília de Souza. **O desafio do conhecimento**: pesquisa qualitativa em saúde. 14. ed. São Paulo: Hucitec, 2014.

SNYDER, Hannah. Literature review as a research methodology: an overview and guidelines. **Journal of Business Research**, v. 104, p. 333-339, 2019. DOI: 10.1016/j.jbusres.2019.07.039.

STADTMAUER, Edward A. et al. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. **Science**, v. 367, n. 6481, eaba7365, 2020. DOI: 10.1126/science.aba7365.

STERNER, Robert C.; STERNER, Rosalie M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. **Blood Cancer Journal**, v. 11, art. 69, 2021. DOI: 10.1038/s41408-021-00459-7.