



Terapia com células CAR T em gliomas: eficácia, desafios e perspectivas futuras

CAR T cell therapy in gliomas: efficacy, challenges and future perspectives

Terapia com células CAR T em gliomas: eficacia, retos y perspectivas de futuro

DOI: 10.55905/revconv.18n.1-119

Originals received: 12/2/2024

Acceptance for publication: 12/25/2024

Geovana Pereira Braga Batista

Graduanda em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Endereço: Goiânia – Goiás, Brasil

E-mail: geopbb@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-5178-2207>

Thalliany Cristina Ribeiro Sobrinho

Graduanda em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Endereço: Goiânia – Goiás, Brasil

E-mail: thalliany2009@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5502-9562>

Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva

Doutor em Biologia Celular e Molecular

Instituição: Universidade Federal de Goiás

Endereço: Goiânia – Goiás, Brasil

E-mail: marciocmed@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0645-3599>

Jacqueline Andréia Bernardes Leão-Cordeiro

Doutora em Enfermagem

Instituição: Universidade Federal de Goiás

Endereço: Goiânia – Goiás, Brasil

E-mail: jacqueline_cordeiro@ufg.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0703-3609>



Daiane de Oliveira Cunha

Mestre em Ciências Ambientais e Saúde
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Endereço: Altamira – Pará, Brasil
E-mail: daianebio13@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4079-8366>

Marcus Vinícius Paiva de Oliveira

Mestre em Biologia Celular e Molecular
Instituição: Universidade Federal de Goiás
Endereço: Goiânia – Goiás, Brasil
E-mail: mvpogen@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4355-0064>

Cesar Augusto Sam Tiago Vilanova-Costa

Doutor em Biologia Celular e Molecular
Instituição: Universidade Federal de Goiás
Endereço: Goiânia – Goiás, Brasil
E-mail: vilanovacosta@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2704-2166>

RESUMO

O presente estudo investigou a terapia com células CAR-T em gliomas, a neoplasia central primária mais comum em adultos. Trata-se de uma terapia onde as células T são coletadas do sangue periférico de pacientes ou doadores e, em seguida, geneticamente modificadas *in vitro* para expressar o receptor de antígeno quimérico (CAR). Essa ligação do CAR aos antígenos-alvo expressos na superfície celular resulta em uma ativação vigorosa de células T e poderosas respostas antitumorais, levando à destruição do tumor. Este estudo objetivou elucidar as perspectivas atuais quanto à imunoterapia com células CAR-T em gliomas. A metodologia adotada envolveu revisão sistemática da literatura guiada pelo método PRISMA, nas bases de dados: PubMed e Periódicos Capes e, ao fim da busca, foram obtidos 31 estudos. O estudo evidenciou que os gliomas são tumores cerebrais intra-axiais com alta taxa de recorrência, com tendência a se espalharem de forma difusa pelo tecido cerebral. Essa disseminação dificulta o tratamento e a remoção cirúrgica do tumor é extremamente desafiadora, muitas vezes impossibilitando a retirada completa da massa tumoral. A introdução de novas terapias, como o uso de células CAR-T, é relevante, tendo em vista a maior especificidade e potencial de personalização no tratamento, representando alternativa promissora para superar as limitações das terapias convencionais. Contudo, também há a necessidade de mais estudos para garantir maior segurança para os pacientes, maior especificidade e eficácia.

Palavras-chave: câncer, glioma, terapia CAR-T, imunoterapia.

ABSTRACT

This study investigated CAR-T cell therapy in gliomas, the most common primary central neoplasm in adults. This is a therapy in which T cells are collected from the peripheral blood of patients or donors and then genetically modified *in vitro* to express the chimeric antigen receptor (CAR). This binding of CAR to target antigens expressed on the cell surface results in vigorous



activation of T cells and powerful antitumor responses, leading to tumor destruction. This study aimed to elucidate the current perspectives on CAR-T cell immunotherapy in gliomas. The methodology adopted involved a systematic review of the literature guided by the PRISMA method, in the databases: PubMed and Periódicos Capes and, at the end of the search, 31 studies were obtained. The study showed that gliomas are intra-axial brain tumors with a high recurrence rate, with a tendency to spread diffusely throughout the brain tissue. This dissemination makes treatment difficult and surgical removal of the tumor is extremely challenging, often making it impossible to completely remove the tumor mass. The introduction of new therapies, such as the use of CAR-T cells, is relevant, given the greater specificity and potential for personalized treatment, representing a promising alternative to overcome the limitations of conventional therapies. However, there is also a need for further studies to ensure greater patient safety, greater specificity and efficacy.

Keywords: cancer, glioma, CAR-T therapy, immunotherapy.

RESUMEN

El presente estudio investigó la terapia con células CAR-T en gliomas, la neoplasia central primaria más común en adultos. Esta es una terapia en la que las células T se recolectan de la sangre periférica de pacientes o donantes y luego se modifican genéticamente in vitro para expresar el receptor de antígeno quimérico (CAR). Esta unión de CAR a antígenos diana expresados en la superficie celular da como resultado una activación vigorosa de las células T y poderosas respuestas antitumorales, lo que conduce a la destrucción del tumor. Este estudio tuvo como objetivo dilucidar las perspectivas actuales sobre la inmunoterapia con células CAR-T en gliomas. La metodología adoptada implicó una revisión sistemática de la literatura guiada por el método PRISMA, en las bases de datos: PubMed y Periódicos Capes y, al final de la búsqueda, se obtuvieron 31 estudios. El estudio demostró que los gliomas son tumores cerebrales intraaxiales con una alta tasa de recurrencia, con tendencia a extenderse de forma difusa por todo el tejido cerebral. Esta diseminación dificulta el tratamiento y la extirpación quirúrgica del tumor es extremadamente desafiante, lo que a menudo hace imposible extirpar completamente la masa tumoral. La introducción de nuevas terapias, como el uso de células CAR-T, es relevante, dada la mayor especificidad y potencial de personalización en el tratamiento, representando una alternativa prometedora para superar las limitaciones de las terapias convencionales. Sin embargo, también es necesario realizar más estudios para garantizar una mayor seguridad para los pacientes, una mayor especificidad y eficacia.

Palabras clave: câncer, glioma, terapia CAR-T, imunoterapia.

1 INTRODUÇÃO

Os gliomas representam a neoplasia cerebral primária mais comum em adultos. O termo engloba os diferentes tumores com origem das células gliais, que possuem as características de necrose, crescimento agressivo e angiogênese. São classificados em gliomas de grau I, II, III e



IV, sendo os dois primeiros os de baixo grau e os dois últimos os de alto grau e, também, os mais prevalentes (Jamerson, 2019). No Brasil, estima-se que, para cada ano, entre 2020 e 2022, surjam 5.870 novos casos de câncer do sistema nervoso central em homens e 5.220 em mulheres (INCA, 2019).

A fisiopatologia dos gliomas não é esclarecida, mas avanços relevantes foram feitos na elucidação da função molecular dos tumores cerebrais. Os glioblastomas foram, assim, divididos em quatro subgrupos, de acordo com o perfil molecular: (1) clássicos, cuja característica principal é a ativação excessiva da via do EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico, do inglês, *epidermal growth factor receptor*); (2) pró-neurais, caracterizados pela hiper expressão de PDGFRA (do inglês, *platelet-derived growth factor receptor alpha*), expressão de marcadores neurais e mutações dos genes da IDH (isocitrato-desidrogenase); (3) mesenquimais, marcados pela expressão de marcadores mesenquimais e pela perda do *NF1* (gene da neurofibromatose tipo 1), e (4) neurais, definido pela atividade excessiva do EGFR e pela expressão dos marcadores neurais (Jamerson, 2019). Os fatores de risco mais estudados para esses tumores são: uso de celulares e radiação ionizante, além do histórico familiar de tumores no sistema nervoso e presença de síndromes genéticas predisponentes (Valadares *et al.*, 2021).

Os sintomas incluem: fadiga, síncope, cefaleia, déficits cognitivos, convulsão, depressão, mudanças de comportamento e personalidade. Essas manifestações afetam diretamente o cotidiano dos pacientes e de seus familiares e, conseqüentemente, causam queda progressiva na qualidade de vida, sendo o declínio cognitivo mais prevalente em pacientes com os tumores primários, em detrimento dos tumores metastáticos ou de outras condições que afetam o sistema nervoso. Esses sintomas são causados, majoritariamente, pela própria doença e, em pequena parte, por efeitos colaterais do tratamento (Ijzerman-Korevaar, 2018, Buffon *et al.*, 2022).

O diagnóstico é feito a partir da combinação de uma avaliação médica inicial e exame físico, mas torna-se definitivo com a adição do estudo histoquímico. Os principais marcadores genéticos-moleculares que se associam ao diagnóstico dos gliomas são a codeleção 1p/19q, a metilação de *MGMT* (gene da O-6-metilguanina-DNA metiltransferase) e as mutações nos genes da IDH1 e 2 (isocitrato desidrogenase 1 e 2), que, quando presentes, indicam bom prognóstico. Os exames de imagem também possuem papel importante no diagnóstico dos gliomas, principalmente, a ressonância magnética do cérebro, que auxilia, ainda, na indicação de segurança para remoção cirúrgica (Brasil, 2020).



Atualmente, as principais opções terapêuticas para os gliomas são: a ressecção cirúrgica, agentes alquilantes orais e radioterapia. Apesar dos avanços conquistados com o advento dessas modalidades de tratamento, os gliomas permanecem com prognóstico desfavorável, ocorrendo recidiva em todos os casos de glioblastoma. O arsenal terapêutico disponível na atualidade contribuiu com uma melhora modesta da sobrevida, que varia de 5 anos, para os gliomas de grau II, e até 15 meses, para os glioblastomas (Jamerson, 2019). Diante da análise desse tipo neoplásico, que necessita de três formas de tratamento para alcançar pequena sobrevida, fica evidente que a cura ainda está distante, fato este que incentiva o estudo de novas técnicas para atingir melhor prognóstico para essa doença (Marra *et al.*, 2017).

Diante desse cenário, a imunoterapia surge como esperança de tratamento visionado para a cura dos gliomas, tanto em casos novos quanto em relapsos da doença. Essa modalidade terapêutica tem obtido grandes resultados quando aplicadas em neoplasias hematológicas (Bagley *et al.*, 2018), o que leva ao interesse de sua aplicação em outros tipos tumorais. Ela demonstra grande potencial para os tumores cerebrais, que continuam a apresentar desfecho desfavorável, apesar dos avanços recentes em seu tratamento (Petersen *et al.*, 2019).

Em primeiro plano, para entender o funcionamento dessa terapia é preciso revisitar o funcionamento das respostas imuno mediadas pelos linfócitos T, que desempenham papel fundamental na vigilância e eliminação de células tumorais ou pré-malignas. O ciclo de imunidade do câncer depende da capacidade das células T de atacar e eliminar as células cancerosas (Haslauer *et al.*, 2021; Jogalekar *et al.*, 2022).

No caso da terapia com as células CAR-T as células T são coletadas do sangue periférico de pacientes ou doadores e, em seguida, geneticamente modificadas *in vitro* para expressar o receptor de antígeno quimérico (CAR, do inglês, *chimeric antigen receptor*). Eles são receptores sintéticos projetados para redirecionar linfócitos, mais comumente células T, para reconhecer e eliminar células que expressam um antígeno-alvo específico. A ligação do CAR aos antígenos-alvo expressos na superfície celular é independente do receptor MHC (complexo maior de histocompatibilidade, do inglês, *major histocompatibility complex*), resultando em ativação vigorosa de células T e poderosas respostas antitumorais (Jogalekar *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2022; Sterner, 2021).

Depois da expansão *in vitro* dessas células, os pacientes recebem quimioterapia linfodepletante para abrir espaço para essas células CAR-T e, posteriormente, essas células



geneticamente modificadas são reinfundidas nos pacientes. Quanto à estrutura dessa célula, ela é uma proteína híbrida composta por quatro componentes diferentes, uma área de ligação a antígenos-alvo extracelular, que garante especificidade ao antígeno alvo. Outro componente é uma região de dobradiça, proporcionando atingir, através de uma flexibilização, o alvo. As duas últimas partes restantes funcionam como âncora, sinalização e função das células. As células CAR-T ativadas identificam especificamente alvos nas células cancerosas, levando à sua destruição. Uma das principais vantagens é que o reconhecimento é irrestrito ao MHC (Zhang *et al.*, 2022; Haslauer *et al.*, 2021; Sterner *et al.*, 2021).

Para essa técnica, a identificação do antígeno assume importância fundamental no contexto da terapia com células CAR-T, dada a observação de recidivas frequentes em pacientes, decorrentes da perda da expressão do antígeno alvo pelas células tumorais. Além disso, a ocorrência de reatividade cruzada representa uma questão que persiste na terapia com células CAR-T. Portanto, aprimorar o reconhecimento antigênico e a especificidade das células CAR-T constitui o desafio predominante na área (Haslauer *et al.*, 2021).

Entretanto, obstáculos significativos emergem, obstruindo a disseminação e progresso da terapia celular CAR-T. Em análise inicial, é evidente que diversos elementos podem resultar na ineficácia da terapia com células CAR-T, incluindo variáveis intrínsecas, tais como: a limitada expansão das células CAR-T ou sua persistência breve, e variáveis extrínsecas, como: células tumorais que apresentam deleções ou mutações alvo, além do microambiente tumoral inibitório. Além disso, há preocupações críticas relacionadas à segurança que demandam abordagem cuidadosa (Lin *et al.*, 2021).

Existem diversos efeitos associados à terapia que utiliza células CAR-T. Uma das reações mais comuns é a resposta sistêmica excessiva de citocinas (RSC), em que a liberação abundante de citocinas é provocada pelo aumento da ativação, proliferação e morte das células CAR-T. Isso se manifesta através de uma variedade de sintomas clínicos, como: febre, taquicardia e pirexia, podendo até levar ao óbito. Além disso, a síndrome de lise tumoral (SLT) é uma toxicidade frequentemente observada no tratamento com células CAR-T. Devido à destruição em larga escala das células malignas, seus componentes celulares são liberados rapidamente, o que resulta em danos hepáticos e renais (Haslauer *et al.*, 2021).

Nesse cenário, com o surgimento dessa nova forma de terapia para o combate ao câncer, é relevante a aplicação da técnica para que se faça a análise da sua performance diante dos



gliomas, devido ao prognóstico ruim dessa doença. Estudos evidenciam que a imunoterapia com células CAR-T possui enorme potencial no tratamento de gliomas de alto grau, porém, urge a necessidade de modificação dessas células, tão bem-sucedidas no tratamento das neoplasias hematológicas, para a sua adaptação ao contexto biológico dos gliomas.

2 METODOLOGIA

Trata-se de revisão sistemática da literatura, pois a principal fonte de dados baseou-se no levantamento bibliográfico e documental, visando a devida análise das categorias a serem estudadas. O procedimento metodológico, para a elaboração desta revisão, foi direcionado pelo método PRISMA (do inglês, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Para que os objetivos deste estudo fossem plenamente alcançados, a pesquisa seguiu as etapas:

- 1) busca dos artigos: foi realizada busca de artigos nas bases de dados: PubMed e Periódicos Capes. As publicações foram localizadas utilizando-se os descritores DeCS/MeSH: “glioma”, “immunotherapy”, “genetics” e “therapy”. Foi realizada a associação entre os descritores utilizando-se os operadores booleanos: “AND” e “OR”: *Glioma AND (Immunotherapy AND CAR-T cells)*;
- 2) as estratégias de busca utilizadas nas respectivas bases de dados e os critérios de inclusão e exclusão foram apresentados em fluxograma, como recomendado pelo método PRISMA, descrito abaixo:

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author



Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)



* It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.

- 1) seleção inicial dos artigos: Foram analisados e avaliados os títulos e resumos dos artigos, por dois pesquisadores, de maneira independente, obedecendo rigorosamente os critérios de elegibilidade estabelecidos. Quando estes não eram suficientes para a avaliação, foi realizado a partir do conteúdo integral, visando uma melhor análise;
 - 1.1. Critérios de inclusão: foram incluídas no estudo as publicações: (a) em todos os idiomas; (b) publicadas nos últimos 10 anos; (c) que tinham em seu título pelo menos um dos descritores utilizados; (d) com o texto completo disponível.
 - 1.2. Critérios de exclusão: foram excluídos os trabalhos que: (a) foram publicados fora do período de tempo pré-estabelecido; (b) não tinham no título um dos descritores estabelecidos; (c) não atenderam à demanda bibliográfica desta pesquisa; (d) metodologicamente fracos e/ou inconsistentes; (e) apresentaram informações redundantes em relação a bibliografia já consultada.
- 2) análise crítica da qualidade dos estudos incluídos: Os estudos selecionados foram avaliados segundo a sua abordagem metodológica. Para tanto, essa fase constou da análise baseada na hierarquia das evidências, conforme a classificação adiante:
 - a) Nível 1: evidências resultantes da metanálise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados;
 - b) Nível 2: evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental;
 - c) Nível 3: evidências de estudos quase-experimentais;
 - d) Nível 4: evidências de estudos descritivos (não-experimentais) ou com abordagem qualitativa;
 - e) Nível 5: evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência;
 - f) Nível 6: evidências baseadas em opiniões de especialistas.
- 3) análise dos dados coletados: nesta fase, os trabalhos selecionados, que obedeceram aos critérios de inclusão e com boa qualidade metodológica, foram analisados criteriosamente para extração dos dados necessários para esta pesquisa. Estes dados foram utilizados para responder à pergunta inicial do presente estudo. Os dados extraídos foram: estágio que está no desenvolvimento da terapia com células CAR-T para o glioma; fatores que



influenciam na sobrevida dos pacientes em tratamento; fatores que influenciam para a recorrência pós-tratamento com células CAR-T; efeitos esperados e os não esperados advindos do tratamento;

- 4) o presente estudo, por realizar a tabulação de dados por meio de banco de dados de acesso livre e não realizar abordagem direta ou indireta de pacientes, não necessita ser submetido a um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Dos 31 artigos incluídos, 5 abordaram o direcionamento das células CAR-T para o alvo EGRFvIII, uma mutação específica do receptor do fator de crescimento epidérmico muito encontrada no glioblastoma multiforme (GBM). O alvo IL13Ra2, interleucina-13 receptor alfa 2, cuja expressão é significativamente maior em gliomas de alto grau, foi avaliado em 7 estudos. O HER2, receptor 2 do fator de crescimento epidermal humano, por sua vez, foi o alvo selecionado em 4 pesquisas e é associado a gliomas de alto grau, principalmente, aos glioblastomas. Para os tumores pediátricos, as pesquisas escolheram como direcionamento para a CAR-T o disialogangliosídeo GD2, que também é altamente expresso em tecidos tumorais.

Foram levantados efeitos adversos como a neurotoxicidade e a síndrome de liberação de citocinas, mas a maioria apresentou meios de torná-los controláveis. As recidivas, por outro lado, estiveram presentes na maioria significativa dos estudos, sendo apontados como fatores causais os desafios impostos fisiologicamente pela barreira hematoencefálica e a supressão dos efeitos imuno terapêuticos pelo microambiente tumoral.

Os gliomas apresentam-se desafiadores quando o assunto é tratamento. O glioblastoma, por exemplo, que é o tumor cerebral primário mais comum, possui sobrevida média menor que 2 anos e taxa de mortalidade de quase 100% em caso de tratamento convencional, que consiste em cirurgia seguida de radioquimioterapia combinada. Existem diversos fatores que tornam esses tumores desafiadores, como o fato de serem localizados no sistema nervoso central (SNC), o que limita a terapêutica, já que muitos medicamentos não conseguem atravessar a barreira hematoencefálica. Além disso, os gliomas são altamente invasivos e heterogêneos, tornando difícil um tratamento padronizado obter sucesso (Montoya *et al.*, 2024).



Além disso, o microambiente tumoral imunossupressor, caracterizado pela presença de macrófagos do tipo M2 e outras células imunes inativas, impede uma resposta imunológica eficaz contra as células tumorais, reduzindo o sucesso das terapias baseadas em imunoterapia. Essas características tornam os gliomas particularmente resistentes às intervenções disponíveis, resultando em prognóstico ruim para os pacientes. É nesse cenário que o tratamento com células CAR-T surge como opção de tratamento.

Dessa forma, a presente revisão identificou 31 estudos primários com o objetivo de discutir sobre a eficácia, desafios e perspectivas futuras. Para tanto, foram analisados tanto estudos com animais, quanto alguns mais avançados em seres humanos, os alvos são diversos e os resultados, como anteriormente apresentados, também.

3.1 ALVOS PARA AS CÉLULAS CAR-T

Os gliomas são tumores com alta heterogeneidade molecular e celular, com diversidade genética e expressando diferentes antígenos na superfície celular, como: EGFRvIII, IL13R α 2, HER2, que podem variar entre os pacientes e até mesmo entre o próprio tumor. Além disso, as células tumorais possuem uma plasticidade que as permitem mudar seu fenótipo em resposta a terapia, desenvolvendo certo grau de resistência.

Por conta disso, nos estudos levantados os alvos são os mais diversos, visando melhorar a especificidade e eficácia do tratamento. Os alvos levantados foram: o GD2, EGFRvIII, IL13R α 2, HER2, PD-L1, B7-H3, CD-70, EphA2, Inibição da via Wnt/ β -catenina.

Nos estudos, o alvo mais frequente foi o EGFRvIII, uma mutação específica do receptor do fator de crescimento epidérmico e a resposta foi mista, gerando tanto estabilidade no crescimento tumoral, quanto neurotoxicidade latente em alguns casos. No estudo de Bagley (2024), houve falta de resposta observada, e apesar da segurança, estratégias alternativas se mostraram necessárias para melhorar a eficácia.

Em 7 das pesquisas, o alvo mais utilizado foi o receptor de interleucina-13 (IL13R α 2) que é superexpresso em muitos gliomas, mas normalmente não existe em tecidos normais. Dentre os autores, Brown realizou uma série de 4 estudos em pacientes com glioblastoma, desde 2015, onde em diversas situações os pacientes receberam as infusões intracranianas (Brown *et al.*, 2015; Brown *et al.*, 2016; Brown *et al.*, 2022).



No geral, os estudos apontaram redução da IL13R α 2, com resposta antitumoral transitória e o problema da recidiva foi uma constante. No mais recente, em 2024, houve a tentativa de administração repetida dessas células, que foi viável e segura, sem toxicidades limitantes (Brown *et al.*, 2024). Ainda sobre esse mesmo alvo, em modelos animais, utilizando xenoinxertos, foi observada eliminação significativa de células tumorais, mas com alguns efeitos colaterais relacionados à localização do tumor (Gergi *et al.*, 2018; Seblani *et al.*, 2021).

Por sua vez, o antígeno GD2, que é um gangliosídeo expresso principalmente em gliomas difusos de linha média, foi outro alvo muito utilizado, estando presente em 6 estudos. Em alguns modelos de xenoinxerto em animais, a resposta antitumoral foi significativa, mas com alguns efeitos colaterais fatais relacionados à localização dos tumores. As células CAR-T anti-GD2 demonstraram eficácia antitumoral significativa, infiltrando o parênquima cerebral e poupando neurônios locais durante a eliminação do tumor (Mount *et al.*, 2018).

No caso de alguns estudos iniciais em humanos, as respostas antitumorais também foram variáveis e com efeitos transitórios, além de uma infiltração de células T CD8+ e redução de macrófagos M2 no microambiente tumoral, indicando uma resposta imune, associada a um aumento de expressão de citocinas, que também sugere essa resposta (Majzner *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2023).

Outro alvo possível, que foi trabalhado em 4 estudos selecionados, foi o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano que em condições normais, o HER2, que desempenha um papel no controle do ciclo celular, mas em certos tipos de câncer, como: o de mama, pulmão, ovário e alguns gliomas, ocorre superexpressão ou amplificação desse receptor, levando a um crescimento celular descontrolado e à progressão tumoral (Moasser, 2007). Estudos sobre o uso de células CAR-T direcionadas ao HER2 no tratamento de gliomas têm mostrado desfechos variados, indicando tanto o potencial quanto os desafios dessa abordagem.

Vitanza *et al.* (2021) relataram inflamação local controlada sem toxicidade significativa em três pacientes tratados, destacando a viabilidade do uso intracraniano repetido. Em outros estudos também foi possível observar estabilidade temporária da doença em alguns pacientes com glioblastoma, embora sem redução tumoral (Ahmed *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2023). Já no estudo de Gao (2023), utilizou-se macrófagos CAR reprogramados, obtendo forte resposta imune antitumoral. No entanto, melhorias são necessárias para superar a heterogeneidade tumoral e aumentar a eficácia terapêutica.



Além desses alvos mais frequentes, atualmente outros alvos também vêm sendo trabalhados, como a proteína PD-L1, que é superexpressa em glioblastomas e usada pelos tumores para escapar da resposta imune e, com ela, houve uma administração segura com atividade biológica temporária (Guo *et al.*, 2019). Feng Ji *et al.* (2023) mostraram que o direcionamento ao CD70, superexpresso em gliomas recorrentes, melhorou a travessia da barreira hematoencefálica (BHE) e a exposição ao tumor, com maior eficácia antitumoral e menor toxicidade sistêmica.

Já quando o alvo foi a inibição da via Wnt/ β -catenina com ICG-001, observou-se efeitos citostáticos, diferenciação de células-tronco de glioma e aumento na infiltração de células imunes, sugerindo uma modulação do microambiente tumoral favorável à imunoterapia (Gutova *et al.*, 2018).

Mais recentemente, Haydar *et al.* (2023, 2024), em seus estudos sobre o alvo B7-H3 no tratamento de gliomas com células CAR-T, indicaram resposta antitumoral eficaz *in vitro*, com modificação significativa do microambiente imunológico. No entanto, os resultados *in vivo* foram menos expressivos em termos de eficácia antitumoral direta, embora tenha sido observada modificação robusta no meio, favorecendo a ativação de “centros imunológicos”. Esses achados sugerem que o sucesso do tratamento depende não apenas do alvo, mas também da interação do CAR-T com o meio, destacando a importância do *design* do CAR.

3.2 PRINCIPAIS DESAFIOS DA TERAPIA

Dessa forma, ao analisar os artigos, fica claro que a terapia com células CAR-T no tratamento do glioma é bem promissora, apesar da maioria das pesquisas serem embrionárias e ainda estarem buscando os melhores alvos a serem utilizados. Além disso, dentre os principais desafios estão o papel do microambiente tumoral, o papel da barreira hematoencefálica, a recidiva e os efeitos adversos.

O TME (*tumor microenvironment*) é composto de células endoteliais, neurônios, astrócitos, oligodendrócitos, células imunes, como micróglia, células circulantes tumor-infiltrantes, como: macrófagos tumor-associados (TAM) e linfócitos tumor-infiltrantes (TIL), além de componentes não celulares, como: moléculas sinalizadoras apócrinas e parácrinas, exossomos e matriz extracelular. As células inflamatórias podem constituir até 50% da



celularidade tumoral (Sharma *et al.*, 2023; Tripathy *et al.*, 2024). A permeabilidade e a composição das células imunológicas no TME dos glioblastomas são distintas, criando um microambiente extremamente opressivo, o que representa um desafio severo para a imunoterapia com células CAR-T (Tripathy *et al.*, 2024).

As TAMs são as grandes responsáveis por promover o crescimento tumoral através da secreção de citocinas e fatores de crescimento tumoral, a exemplo de: IL-6, TGF- β e VEGF, da inibição das respostas imunes antitumorais e do aumento da angiogênese. As outras células presentes no TME, próprias do SNC e sujeitas a interações com as células tumorais, desempenham papéis semelhantes na proteção do tumor, e células cuja função é defesa antitumoral, como as *natural-killers* (NK), possuem as suas atividades intensamente reprimidas quando em contato com o glioma (Tripathy *et al.*, 2024).

Assim, o sucesso obtido pela imunoterapia com células CAR-T em malignidades hematológicas não se repete, por hora, nos gliomas, devido à existência dessas limitações exclusivas dos tumores do SNC. Além do TME imunossupressor desempenhar importante papel em frustrar a conquista de uma imunidade contra a neoplasia e respostas à imunoterapia, a maioria dos gliomas não gera respostas imunes significativas de forma natural, o que representa um obstáculo adicional ao tratamento (Barthel *et al.*, 2022; Sharma *et al.*, 2023).

Outro empecilho para o sucesso da terapêutica estudada é imposto pela barreira hematoencefálica, uma estrutura neurovascular complexa composta por uma camada interna de células endoteliais altamente especializadas, envoltas em pericitos e embebidas pela membrana basal endotelial, acrescida de uma camada externa de astrócitos (Pinto *et al.*, 2024). A função crucial da BHE é a de proteger o cérebro de patógenos e de manter a homeostase do meio. Devido à baixa permeabilidade da BHE, previne-se a entrada de substâncias iônicas circulantes, moléculas grandes e células imunes no cérebro, assim como a passagem de inúmeros agentes terapêuticos (Del Baldo *et al.*, 2023).

Assim, a administração tradicional da terapia é dificultada, pois ela é feita via endovenosa (Guzman *et al.* 2023; Del Baldo *et al.*, 2023). Estudos investigam a possibilidade de infusão sistêmica das células CAR-T e de seu possível acesso aos tumores cerebrais via plexo coroide e pelo líquido cefalorraquidiano, justamente pela inviabilidade que a BHE traz à aplicação das células CAR-T via hematológica (Baldo *et al.*, 2023).



A recidiva do tumor após o tratamento também não pode ser ignorada, em mais da metade dos estudos ela foi apontada como um problema a ser resolvido no futuro. Barish *et al.* (2022) sugeriram que um entendimento mais profundo da expressão de antígenos nos tumores pode otimizar as imunoterapias combinatórias e minimizar essa questão, já que em muitos casos seria necessário a abordagem de mais um alvo no tumor, uma vez que cada alvo atingiu sucesso em algumas áreas e desafios em outros pontos como pode ser visto a seguir, na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais alvos destacados no estudo, assim como as respostas obtidas pela aplicação de cada um deles e os principais desafios encontrados para a sua efetividade.

ALVO	RESPOSTA OBTIDA	PRINCIPAIS DESAFIOS
HER2	Segurança e estabilidade observadas em pacientes; estabilização temporária da doença em alguns casos.	Ausência de redução tumoral significativa; persistência das células CAR-T para evitar a progressão do tumor.
CD70	Resultados promissores quanto à resposta antitumoral.	Perda de expressão do antígeno alvo, levando à evasão imunológica e recidiva.
EPHA2	Resposta antitumoral observada em estudos pré-clínicos.	Heterogeneidade tumoral e resistência adquirida, limitando a eficácia a longo prazo.
B7-H3	Potencial para respostas antitumorais em estudos iniciais.	Perda do antígeno alvo pelo tumor, dificultando a eficácia e contribuindo para a recidiva.
GD2	Resposta imunológica significativa observada em alguns casos.	Efeitos adversos graves, como neurotoxicidade, progressão tumoral não controlada e hemorragia cerebral.
IL13RA2	Induz resposta imunológica em gliomas com expressão do antígeno.	Alta heterogeneidade da expressão do antígeno nos tumores, dificultando a eficácia uniforme.
EGFRVIII	Promete resposta direcionada em tumores que expressam esse marcador.	Expressão limitada a subpopulações tumorais, contribuindo para a resistência e recidiva.
PD-L1	Modulação de resposta imune observada em alguns modelos experimentais.	Impacto limitado devido à imunossupressão severa do microambiente tumoral.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Alvos, como: HER2, CD70, EphA2 e B7-H3, têm sido explorados em pesquisas com resultados promissores quanto à resposta antitumoral, mas a heterogeneidade dos tumores e a resistência adquirida limitam a eficácia a longo prazo. No estudo de Ahmed *et al.* (2017), por exemplo, apesar da segurança e estabilidade observada em pacientes com glioblastoma tratados com CAR-T anti-HER2, a ausência de redução tumoral significativa e a estabilização temporária



da doença em apenas alguns pacientes indicam que a persistência das células CAR-T é insuficiente para prevenir a progressão do tumor.

Além disso, a recidiva pode ocorrer devido à evasão imunológica, onde o tumor perde a expressão dos antígenos alvo, como observado em estudos com CD70 e B7-H3, o que permite que as células tumorais sobrevivam e proliferem. Isso demonstra a importância de abordagens que não dependam exclusivamente de um único antígeno, considerando estratégias que visem múltiplos alvos ou que modifiquem o microambiente tumoral para aumentar a eficácia do tratamento. Haydar *et al.* (2023) mostraram que a modificação do microambiente tumoral pode ser essencial para o sucesso do tratamento, sugerindo que uma combinação de abordagens terapêuticas, incluindo a ativação de “centros imunológicos”, pode ajudar a superar a resistência e prevenir a recidiva dos gliomas após o tratamento com CAR-T.

Além de toda essa dificuldade para a eficácia do tratamento, outro problema a ser enfrentado, está relacionado aos efeitos colaterais. No estudo, tendo como alvo o antígeno GD2, em Majzner *et al.* (2022), os principais efeitos adversos foram: neurotoxicidade, progressão tumoral não controlada e um caso de hemorragia cerebral.

Além da neurotoxicidade, o tratamento com células CAR-T também pode induzir mudanças no microambiente tumoral que contribuem para a complexidade do manejo dos efeitos colaterais. No caso do estudo de Mount *et al.* (2018), embora a terapia promovesse resposta imunológica significativa, a modulação do microambiente tumoral pode levar a efeitos adversos, como: neuroinflamação e hidrocefalia, especialmente em casos de gliomas de linha média.

A infiltração de células T CD8+ e a redução de macrófagos M2 observadas em alguns estudos indicam uma resposta imune, mas também revelam a necessidade de um equilíbrio delicado entre a eficácia antitumoral e a proteção dos tecidos cerebrais adjacentes (Gao *et al.*, 2023). Portanto, o futuro das terapias com células CAR-T em gliomas pode depender da otimização das estratégias de infusão e da abordagem para minimizar a toxicidade, garantindo que a resposta antitumoral seja acompanhada de uma gestão eficaz dos efeitos colaterais.

Dessa maneira, os estudos revisados destacaram casos de neurotoxicidade e síndrome de liberação de citocina, que ressaltam a necessidade de mecanismos de segurança aprimorados.



3.3 PERSPECTIVAS FUTURAS

Para superar essas limitações, os estudos selecionados sugeriram diversos caminhos e possibilidades a serem seguidos. E uma das maiores apostas reside na personalização das terapias, considerando as características específicas de cada ambiente tumoral e de cada paciente.

A combinação da terapia com CAR-T com outras modalidades, como a radioterapia, também tem mostrado resultados encorajadores. Por exemplo, a associação de FLASH-RT com CAR-T demonstrou manter a eficácia do tratamento sem comprometer a proteção do tecido cerebral, o que sugere uma estratégia viável para otimizar os desfechos clínicos em pacientes com glioma (Soderholm, 2023).

Para Brown *et al.* (2024), um dos principais desafios se trata de melhorar a persistência e a eficácia das células CAR-T, devendo focar em estratégias para melhorar ainda mais a eficácia e durabilidade dessa abordagem terapêutica, especialmente em tumores sólidos altamente imunossupressores, como o GBM. Outro ponto importante a ser abordado é a escolha da melhor via de infusão, apontado por um dos estudos como fator que influencia de forma direta e pode mudar toda a eficácia do tratamento (Liu *et al.*, 2023).

Ademais, outra possibilidade, levantada por Vitanza *et al.* (2021), foca na possibilidade de tratar com mais de uma infusão, já que o estudo demonstrou viabilidade do tratamento com doses repetidas de células CAR-T e a importância de biomarcadores no LCR para avaliar a atividade das células CAR-T no SNC. A utilização também de tecnologias avançadas, como a edição genética de macrófagos tumorais para reprogramá-los de um fenótipo M2 para M1, está sendo explorada como uma forma de melhorar a resposta imune contra os tumores (Gao *et al.*, 2023). Tais abordagens visam aumentar a infiltração de células imunes no microambiente tumoral e, assim, potencializar a eficácia das células CAR-T.

Além disso, o entendimento mais profundo da expressão de antígenos nos tumores pode otimizar as imunoterapias combinatórias, que parecem surgir como solução para o fato que muitas vezes um tumor superexpressar mais de um dos antígenos alvo (Barish *et al.*, 2022).

Por fim, também uma unanimidade nos estudos foi a necessidade de ensaios maiores, a longo prazo, para fornecer informações mais precisas na investigação sobre a eficácia da terapia.



4 CONCLUSÃO

A terapia com células CAR-T para o tratamento de gliomas, em especial o glioblastoma, aparece como uma inovação com potencial de transformar o cenário oncológico. Em um cenário onde as terapias convencionais, como: a cirurgia, radioterapia e quimioterapia, alcançam sobrevida de apenas 2 anos, se mostrando problemáticas devido à agressividade e à localização difusa desse tumor. As células CAR-T surgem como estratégia personalizada, baseada na reprogramação do sistema imunológico do próprio paciente para atacar alvos específicos presentes nas células tumorais.

No entanto, como apontado pelos estudos analisados, a maioria das pesquisas ainda está em estágio muito inicial e necessita de melhoria quando se trata de: especificidade, eficácia e segurança do tratamento. A complexidade do microambiente tumoral, a barreira hematoencefálica e a heterogeneidade dos tumores são obstáculos significativos que precisam ser superados.

Além disso, é necessário definir quais alvos são realmente promissores. Embora os alvos, como: EGFRvIII, IL13R α 2 e HER2, tenham mostrado potencial, os desafios relacionados à recidiva tumoral, observada em mais da metade dos estudos, e à evasão imunológica indicam a necessidade de mais abordagens. A personalização quando se trata das células CAR-T é essencial e o levantamento frisou ainda mais a necessidade de uso de alvos múltiplos e a combinação com outras terapias para melhorar a eficácia e a durabilidade da resposta.

Porém, um dos maiores desafios continua sendo a segurança. A neurotoxicidade e a síndrome de liberação de citocinas foram efeitos colaterais relatados, que precisam ser gerenciados cuidadosamente para garantir que os benefícios do tratamento superem os riscos. A necessidade de otimizar a infiltração das CAR-T no tecido cerebral e evitar danos colaterais ao tecido saudável ainda é ponto crítico para a evolução da terapia.

Outro ponto importante a ser considerado é a curta sobrevida que pacientes com gliomas possuem, que gira em torno de apenas 2 anos a partir do diagnóstico. Dessa maneira, muitos não conseguem nem mesmo chegar a realmente fazer o tratamento com as células CAR-T, já que o próprio tempo de produção das mesmas, pela agressividade dos gliomas podem ser um empecilho.



Assim, a terapia com células CAR-T está avançando, mas ainda está em fase experimental para o tratamento de gliomas. As evidências iniciais são promissoras, especialmente, no que diz respeito à resposta imune antitumoral. Dessa maneira, a partir da análise realizada, percebeu-se a necessidade de realização de pesquisas a longo prazo, com alvos mais direcionados e combinados, e melhoria em relação à segurança e eficácia.



REFERÊNCIAS

- AGLIARDI, G. *et al.* **IMMU-16. Intra-tumoural IL-12 delivery enables CAR T-cell immunotherapy for high-grade glioma.** *Neuro-Oncology*, v. 22, Supplement_3, p. iii363, 1 dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa222.372>. Acesso em: 18 ago. 2024.
- AHMED, N. *et al.* **HER2-specific chimeric antigen receptor-modified virus-specific T cells for progressive glioblastoma: a phase 1 dose-escalation trial.** *JAMA Oncology*, v. 3, n. 8, p. 1094-1101, 2017. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0184. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0184>. Acesso em: 22 ago. 2024.
- BAGLEY, S. J. *et al.* **Intrathecal bivalent CAR T cells targeting EGFR and IL13R α 2 in recurrent glioblastoma: phase 1 trial interim results.** *Nature Medicine*, v. 30, n. 5, p. 1320–1329, 2024. DOI: 10.1038/s41591-024-02893-z. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02893-z>. Acesso em: 22 ago. 2024.
- BAGLEY, S. J.; *et al.* **Repeated peripheral infusions of anti-EGFRvIII CAR T cells in combination with pembrolizumab show no efficacy in glioblastoma: a phase 1 trial.** *Nature Cancer*, [S.l.], v. 5, n. 3, p. 517-531, 2024. DOI: 10.1038/s43018-023-00709-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s43018-023-00709-6>. Acesso em: 22 ago. 2024.
- BARISH, M. E. *et al.* **Spatial organization of heterogeneous immunotherapy target antigen expression in high-grade glioma.** *Neoplasia*, v. 30, p. 100801, ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.100801>. Acesso em: 20 ago. 2024.
- BARTHEL, L. *et al.* **Glioma: molecular signature and crossroads with tumor microenvironment.** *Cancer Metastasis Reviews*, v. 41, n. 1, p. 53–75, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10555-021-09997-9>. Acesso em: 20 ago. 2024.
- BELTRAME, C. M. *et al.* **Perfil epidemiológico dos pacientes com tumores intracranianos primários.** *Revista Médica do Paraná*, v. 80, n. 1, p. 1694–1694, 20 jul. 2022. Disponível em: <https://bioscience.org.br/bioscience/index.php/ramp/article/view/122>. Acesso em: 25 ago. 2024.
- BOLE-RICHARD, E. *et al.* **CAR-T cell immunotherapies targeting type III variant epidermal growth factor receptor, a glioma-associated antigen.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, n. 15suppl, p. e14022-e14022, 20 maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15suppl.e14022>. Acesso em: 20 ago. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Tumor Cerebral no Adulto.** Ministério da Saúde, Brasília - DF, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/20201218_pcdt_tumor_cerebral_em_adulto_isbn.pdf. Acesso em: 15 ago. 2024.
- BROWN, C. E. *et al.* **Bioactivity and safety of IL13R α 2-redirected chimeric antigen receptor CD8⁺ T cells in patients with recurrent glioblastoma.** *Clinical Cancer Research*, Philadelphia, v. 21, n. 18, p. 4062-4072, 15 set. 2015. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0428. Disponível em: <https://doi.org/10.2741/4772>. Acesso em: 22 ago. 2024.



BROWN, C. E. *et al.* **Locoregional delivery of IL-13R α 2-targeting CAR-T cells in recurrent high-grade glioma: a phase 1 trial.** *Nature Medicine*, v. 30, n. 4, p. 1001–1012, 2024. DOI: 10.1038/s41591-024-02875-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02875-1>. Acesso em: 22 ago. 2024.

BROWN, C. E. *et al.* **Off-the-shelf, steroid-resistant, IL13R α 2-specific CAR T cells for treatment of glioblastoma.** *Neuro-Oncology*, v. 24, n. 8, p. 1318-1330, 2022. DOI: 10.1093/neuonc/noac024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac024>. Acesso em: 22 ago. 2024.

BROWN, C. E. *et al.* **Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy.** *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 375, n. 26, p. 2561-2569, 29 dez. 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1610497. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1610497>. Acesso em: 20 ago. 2024.

DEL BALDO, G. *et al.* **The peculiar challenge of bringing CAR-T cells into the brain: perspectives in the clinical application to the treatment of pediatric central nervous system tumors.** *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1142597, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1142597>. Acesso em: 28 ago. 2024.

GAO, L. *et al.* **Convection-enhanced delivery of nanoencapsulated gene locoregionally yielding ErbB2/Her2-specific CAR-macrophages for brainstem glioma immunotherapy.** *Journal of Nanobiotechnology*, v. 21, n. 1, 20 fev. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01810-9>. Acesso em: 20 ago. 2024.

GERGI, M. *et al.* **EXTH-44. Targeting glioma stem cells with CAR-T immunotherapy in xenograft animal models.** *Neuro-Oncology*, v. 20, suppl_6, p. vi94, nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy148.392>. Acesso em: 20 ago. 2024.

GUO, J. X.; WU, C. X.; WANG, P. F.; LI, Z. J.; HAN, S.; JIN, W.; LIN, Z. X. **Bioactivity and safety of chimeric switch receptor T cells in glioblastoma patients.** *Frontiers in Bioscience (Landmark edition)*, [S.l.], v. 24, n. 6, p. 1158-1166, 2019. DOI: 10.2741/4772. Disponível em: <https://doi.org/10.2741/4772>. Acesso em: 22 ago. 2024.

GUTOVA, M. *et al.* **Targeting Wnt signaling for improved glioma immunotherapy.** *Frontiers in Immunology*, v. 15, 21 fev. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1342625>. Acesso em: 22 ago. 2024.

GUZMAN, G. *et al.* **CAR T-cells to treat brain tumors.** *Brain Research Bulletin*, v. 196, p. 76–98, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.02.014>. Acesso em: 20 ago. 2024.

HASLAUER, T. *et al.* **CAR T-Cell Therapy in Hematological Malignancies.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 16, p. 8996, 20 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22168996>. Acesso em: 20 jul. 2024.

HAYDAR, D. *et al.* **IMMU-06. CAR Design Shapes the Brain Tumor Immune Microenvironment: Impact on Activity and Persistence of Anti-Glioma Adoptive T Cell Immunotherapy.** *Neuro-Oncology*, v. 26, Supplement_4, p. 0, 18 jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae064.377>. Acesso em: 22 ago. 2024.



IJZERMAN-KOREVAAR, M. *et al.* **Prevalence of Symptoms in Glioma Patients Throughout the Disease Trajectory: A Systematic Review.** *Journal of Neuro-Oncology*, v. 140, n. 3, p. 485–496, 30 out. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03015-9>. Acesso em: 25 ago. 2024.

J LARRY JAMESON. **Harrison Princípios de Medicina Interna.** 20. ed. Ciudad De México: Mcgraw-Hill Education, 2019. v. 1.

Jl, F. *et al.* **Rabies Virus Glycoprotein 29 (RVG29) Promotes CAR-T Immunotherapy for Glioma.** *Translational Research*, mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2023.03.003>. Acesso em: 21 ago. 2024.

JOGALEKAR, M. P. *et al.* **CAR T-Cell-Based Gene Therapy for Cancers: New Perspectives, Challenges, and Clinical Developments.** *Frontiers in Immunology*, v. 13, 22 jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.925985>. Acesso em: 26 ago. 2024.

LIN, F. Y. *et al.* **Phase I Trial of GD2.CART Cells Augmented with Constitutive Interleukin-7 Receptor for Treatment of High-Grade Pediatric CNS Tumors.** *Journal of Clinical Oncology*, [S.l.], v. 42, n. 23, p. 2769-2779, 2024. DOI: 10.1200/JCO.23.02019. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02019>. Acesso em: 20 ago. 2024.

LIU, Z.; ZHOU, J.; YANG, X.; LIU, Y.; ZOU, C.; LV, W.; CHEN, C.; CHENG, K. K.; CHEN, T.; CHANG, L. J.; WU, D.; MAO, J. **Safety and Antitumor Activity of GD2-Specific 4SCAR-T Cells in Patients with Glioblastoma.** *Molecular Cancer*, [S.l.], v. 22, n. 1, p. 3, 2023. DOI: 10.1186/s12943-022-01711-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01711-9>. Acesso em: 22 ago. 2024.

MAJZNER, R. G. *et al.* **GD2-CAR T Cell Therapy for H3K27M-Mutated Diffuse Midline Gliomas.** *Nature*, v. 603, n. 7903, p. 934-941, mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04489-4>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04489-4>. Acesso em: 20 ago. 2024.

MARRA, J.; PRETO, R.; PAULO, S. **Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto Sobrevida Após Radioterapia para Gliomas de Alto Grau.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17159/tde-04012017-143005/publico/JoanaSpaggiariMarraCorrig.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2024.

MOASSER, M. M. **The Oncogene HER2: Its Signaling and Transforming Functions and Its Role in Human Cancer Pathogenesis.** *Oncogene*, v. 26, n. 45, p. 6469-6487, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210477>. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210477>. Acesso em: 22 ago. 2024.

MOUNT, C. *et al.* **DIPG-36. Anti-GD2 Chimeric Antigen Receptor T Cells as a Potent Immunotherapy Regimen in Xenograft Models of Histone 3 K27M Mutant Diffuse Midline Glioma.** *Neuro-Oncology*, v. 20, suppl_2, p. i56, jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/neuonc/ny059.129>. Acesso em: 20 ago. 2024.

MOUNT, C. *et al.* **PDTM-39. GD2-Directed Chimeric Antigen Receptor T Cells as a Potent Immunotherapy Regimen in Xenograft Models of Diffuse Intrinsic Pontine**



Glioma. Neuro-Oncology, v. 19, suppl_6, p. vi198, nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox168.802>. Acesso em: 22 ago. 2024.

O'ROURKE, D. M. *et al.* **A Single Dose of Peripherally Infused EGFRvIII-Directed CAR T Cells Mediates Antigen Loss and Induces Adaptive Resistance in Patients with Recurrent Glioblastoma.** Science Translational Medicine, v. 9, n. 399, p. eaaa0984, 2017. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa0984. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa0984>. Acesso em: 20 ago. 2024.

PETERSEN, C. T.; KRENCIUTE, G. **Next Generation CAR T Cells for the Immunotherapy of High-Grade Glioma.** Frontiers in Oncology, v. 9, 26 fev. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00069>. Acesso em: 26 ago. 2024.

PINTO, S. N.; GIEDRE KRENCIUTE. **The Mechanisms of Altered Blood–Brain Barrier Permeability in CD19 CAR T–Cell Recipients.** International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 1, p. 644–644, 4 jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms25010644>. Acesso em: 26 ago. 2024.

RAVI, H. *et al.* **NIMG-74. Multiparameter MRI Investigation of High-Grade Glioma Response to CAR T Cell Immunotherapy.** Neuro-Oncology, v. 21, Supplement_6, p. vi178, nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz175.743>. Acesso em: 20 ago. 2024.

SABBAGH, A. *et al.* **Opening of the Blood–Brain Barrier Using Low-Intensity Pulsed Ultrasound Enhances Responses to Immunotherapy in Preclinical Glioma Models.** Clinical Cancer Research, 24 maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-3760>. Acesso em: 22 ago. 2024.

SEBLANI, M. *et al.* **EXTH-63. A Novel Mouse Model of Diffuse Midline Glioma for Targeted Immunotherapy.** Neuro-Oncology, v. 23, Supplement_6, p. vi177, 2 nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab196.702>. Acesso em: 19 ago. 2024.

SHARMA, P. *et al.* **Tumor Microenvironment in Glioblastoma: Current and Emerging Concepts.** Neuro-Oncology Advances, v. 5, n. 1, p. vdad009, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/noajnl>

SODERHOLM, H. *et al.* **RBIO-06. Combining FLASH Radiotherapy with GD2-CAR T Cell Immunotherapy in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma.** Neuro-Oncology, v. 25, Supplement_5, p. v257, 1 nov. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad179.0987>. Acesso em: 20 ago. 2024.

TRIPATHY D.K., *et al.* **Insights into the Glioblastoma Tumor Microenvironment: Current and Emerging Therapeutic Approaches.** Front. Pharmacol. 15:1355242. doi: 10.3389/fphar.2024.1355242, 08 mar 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1355242>. Acesso em: 21 ago. 2024.

VALADARES, A. D. *et al.* **Perfil Anatomopatológico e Imuno-histoquímico de Gliomas de Pacientes da Região de Maringá-PR.** Revista Brasileira de Cancerologia, v. 67, n. 3, p. e–101287, 21 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n3.1287>. Acesso em: 23 ago. 2024.



VITANZA, N. A. *et al.* **Locoregional Infusion of HER2-Specific CAR T Cells in Children and Young Adults with Recurrent or Refractory CNS Tumors: An Interim Analysis.**

Nature Medicine, v. 27, n. 9, p. 1544-1552, set. 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01404-8.

Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01404-8>. Acesso em: 22 ago. 2024.

WANG, S. S. *et al.* **HER2 Chimeric Antigen Receptor T Cell Immunotherapy is an Effective Treatment for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma.** Neuro-Oncology Advances, v. 5,

n. 1, 1 jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdad024>. Acesso em: 20 ago.

2024.

WEBB, M. *et al.* **Efficacy of Function-Enhanced, Re-Activatable, Dual-Specific CAR T Cells Pre-Loaded with Oncolytic Virus for Immunotherapy of High-Grade Glioma.**

Journal of Clinical Oncology, v. 41, n. 16suppl, p. 2062, 1 jun. 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16suppl.2062>. Acesso em: 21 ago. 2024.

YI, Z. *et al.* **Optimizing EphA2-CAR T Cells for the Adoptive Immunotherapy of Glioma.**

Molecular Therapy - Methods & Clinical Development, v. 9, p. 70-80, jun. 2018. Disponível

em: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.01.009>. Acesso em: 20 ago. 2024.

ZHANG, X. *et al.* **CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current**

Opportunities and Challenges. Frontiers in Immunology, v. 13, n. 927153, 10 jun. 2022.

Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.927153>. Acesso em: 20 jul. 2024.