



B1

ISSN: 2595-1661

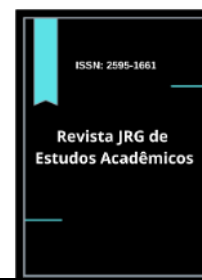
ARTIGO DE REVISÃO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](#)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



Tratamento oncológico com células CAR-T: remissão total do câncer de próstata através da terapia celular

Oncological treatment with CAR-T cells: total remission of prostate cancer through cell therapy

DOI: 10.55892/jrg.v7i15.1454

ARK: 57118/JRG.v7i15.1454

Recebido: 02/10/2024 | Aceito: 12/10/2024 | Publicado *on-line*: 13/10/2024

Fabiane Mendes da Silva¹

<https://orcid.org/0009-0002-6157-203X>

<https://lattes.cnpq.br/4385119748567457>

Faculdade Sulamérica, BA, Brasil

E-mail: fabianefms2002@gmail.com

Julliana Ferreira de Jesus²

<https://orcid.org/0009-0001-1063-079X>

<https://lattes.cnpq.br/8210297527915417>

Faculdade Sulamérica, BA, Brasil

E-mail: jullianaferreira2019@gmail.com

Suzana Pereira de Souza³

<https://orcid.org/0009-0003-5533-4219>

<https://lattes.cnpq.br/2144183167933316>

Faculdade Sulamérica, BA, Brasil

E-mail: suzanap205@gmail.com

Brenda Lúcia Burtuli Perondi⁴

<https://orcid.org/0000-0002-8299-0014>

<https://lattes.cnpq.br/5108023596898390>

Faculdade Sulamérica, BA, Brasil

E-mail: brendaperondi@sulamericafaculdade.edu.br



Resumo

O câncer de próstata é um tumor maligno com crescimento desordenado do tecido prostático. É responsável por cerca de 10% de todas as mortes provocadas por câncer em pacientes do sexo masculino no Brasil. A célula CAR-T é o maior avanço no tratamento do câncer dos últimos anos e é um dos pilares no combate à doença. É uma modalidade da imunoterapia que utiliza células de defesa geneticamente modificadas e reprogramadas em laboratório para destruir o tumor.

Palavras-chave: Células CAR-T. Terapia Celular. Câncer de Próstata.

¹ Graduanda em Enfermagem pela Faculdade Sulamérica.

² Graduanda em Enfermagem pela Faculdade Sulamérica.

³ Graduanda em Enfermagem pela Faculdade Sulamérica.

⁴ Graduada em Enfermagem pela Faculdade IESGO, Especialização em enfermagem em pediatria e neonatologia, Especialização em Docência no Ensino, Especialização em Oncologia e Hematologia e Mestrado em Ciências da Saúde. Atualmente atua como docente e coordenadora do curso de Enfermagem das Sulamérica Faculdade.

Abstract

Prostate cancer is a malignant tumor with disordered growth of prostate tissue. It is responsible for about 10% of all cancer deaths in male patients in Brazil. The CAR-T cell is the biggest advance in cancer treatment in recent years and is one of the pillars in the fight against the disease. It is a modality of immunotherapy that uses genetically modified defense cells reprogrammed in the laboratory to destroy the tumor.

Keywords: CAR-T Cells. Cell Therapy. Prostate Cancer.

1. Introdução

O câncer de próstata (CaP) é a neoplasia maligna mais frequente a acometer os homens, exceto por tumores de pele não-melanoma (Fujiike, 2017), é caracterizado pelo aumento excessivo da próstata com progressão lenta, sendo essa uma glândula localizada anterior ao reto (Fonseca; Rubia *et al.*, 2023). Nos últimos anos, em decorrência à vasta procura ao exame PSA houve um aumento na detecção rápida da patologia com fatores determinantes, a idade e a presença exagerada do hormônio testosterona (Arap e Coelho, 2010).

O câncer manifesta-se quando uma célula sofre um desequilíbrio genético, causando diferenciações no DNA, passam a se multiplicar de forma rápida e descompensada, chegando a invadir tecidos e órgãos (Brum, Fagner *et al.*, 2019). O câncer de próstata, tornou-se um dos estudos mais efetuados pela ciência devido aos registros e números de mortalidades nos homens a partir dos 50 anos, com maior risco após os 80 anos e de maior incidência em homens de cor preta. Esta patologia é a quarta mais comum no mundo, com mais de 1,4 milhões de novos casos e mais de 375.000 mortes estimadas (Nascimento *et al.*, 2022).

O tumor maligno da próstata tem uma taxa de crescimento lenta em indivíduos com idade menor que 60 anos e que tenha descoberto na fase inicial. A maioria dos homens vivem por muitos anos sem sintomas, já em outros casos o câncer pode ser mais agressivo, debilitando e induzindo o paciente a investigação. As ferramentas utilizadas para a detecção incluem a avaliação do antígeno prostático específico (PSA), é o rastreamento feito a partir dos 45 anos para a prevenção ou rápida detecção do tumor, logo seguido do exame retal já sendo prescrito a partir dos 50 anos quando encontra-se alterações no PSA ou quando há histórico familiar como principal fator de risco (MED CLIN, 2021).

As fases iniciais da doença podem ser tratadas através da remoção cirúrgica, radioterapia e terapia hormonal, ainda não instituído um tratamento curativo para o câncer de próstata em fase avançada. Nos últimos anos, a imunoterapia tornou-se uma opção importante para tratamento dessa patologia, o que levou a estudos adicionais com outros agentes, iniciando uma nova era na imuno-oncologia. Os imunoterápicos por si só podem mudar radicalmente os resultados, sendo a inovação promissora para cura do CaP (Wolf *et al.*, 2021), a terapia com células T de receptor de antígeno quimérico (CAR) demonstrou uma eficácia clínica notável em doentes com câncer de próstata. (Beamud *et al.*, 2010).

A terapia celular envolve a modificação genética das células T do paciente, equipando-as com um CAR na sua superfície, que irão mediar o reconhecimento específico e a eliminação de células tumorais malignas. Essas células foram descritas como "medicamentos vivos", que podem multiplicar-se e diferenciar-se em células de memória de longa duração. Assim, são geneticamente modificadas à medida que podem provocar uma resposta imunitária específica e duradoura contra as células cancerígenas, que estão propagadas no organismo, em sua fase inicial do câncer. No

entanto, a tecnologia precisa ser otimizada e implantada para que o tratamento e a cura sejam realizados de forma integral e segura de tumores sólidos (Wei *et al.*, 2024).

Justifica-se este presente estudo, evidenciando a remissão total do câncer de próstata através da imunoterapia com células CAR-T, tratando-se de uma abordagem revolucionária, uma esperança renovada para os pacientes, podendo eliminar especificamente tumores avançados. A imunoterapia com células CAR-T é uma opção segura, uma vez que reparou em sua totalidade o câncer de próstata em pacientes que já haviam sido submetidos a quimioterapia, transplante e terapias convencionais (Kloss *et al.*, 2018). Tem como objetivo apresentar evidências sobre a eficácia do tratamento oncológico de próstata através de células CAR-T, acompanhar a divulgação dos avanços da terapia celular e incentivar a busca pela expansão de unidades do SUS para o avanço de pessoas tratadas por esse método.

Embora tenha um aumento na expansão de alguns tipos de tratamento e prevenção da doença, a terapia com células CAR-T é a opção de remissão total para pacientes com câncer de próstata. Visto que, os pacientes oncológicos somente são direcionados a terapia celular quando estão em estado terminal, fica a problemática: Por que o tratamento com células CAR-T não é a primeira opção para remissão total do câncer de próstata?

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa da literatura, descritiva, com abordagem qualitativa, utilizando-se de análises de conceitos, revisões de teorias de evidências e síntese do conhecimento sobre o tema. Desta forma, foi de grande relevância a realização de pesquisas bibliográficas em sites e artigos, tendo como meta fundamentar os objetivos propostos neste projeto. As buscas bibliográficas foram realizadas entre os meses de julho ao mês de setembro de 2024, através do portal Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Pubmed.

A população do estudo é composta por toda a literatura relacionada ao tema de estudo, indexada nos bancos de dados supracitados. Quanto à amostra, foram selecionados a partir da variável de interesse, totalizando 20 artigos. A seleção ocorreu a partir da leitura criteriosa dos artigos, teses e dissertações encontradas nas bases de dados, escolhidas apenas as literaturas que atendam aos critérios de inclusão definidas neste estudo. Incluídas apenas as publicações que respondam a questão norteadora do trabalho, publicadas no período de 2014 a 2024, no idioma português, inglês e espanhol, que sejam disponibilizados de forma gratuita e online, cujo contenham correlatividade com o objetivo, exposição do tema e dados científicos.

Para critérios de exclusão, descartados os artigos publicados antepostos à data mencionada que não apresentaram ferramentas diagnósticas, não responderam à pergunta norteadora, artigos não gratuitos e sem enfoque aos descritores do estudo. Total de artigos pesquisados: 249, leitura de títulos e resumos: 119, selecionados para leitura na íntegra: 99, artigos que não responderam à pergunta norteadora: 79, artigos selecionados: 20.

O câncer de próstata é uma doença que pode ser tratada através de radioterapia, quimioterapia e cirurgias. Entretanto, o índice de cura ainda apresenta baixas taxas, posto isso, este presente estudo terá como benefício a propagação de uma eficaz e revolucionária terapia pouco disseminada e explorada no Brasil e no mundo, considerando uma nova forma de evidenciar remissão do câncer de próstata em sua totalidade, para desta forma, manifestar a importância de investir e executar a terapia de forma acelerada.

As informações registradas dos artigos científicos foram utilizadas como alicerce neste projeto, coletadas mediante às pesquisas que tenham como filtro as palavras-chaves: Células CAR-T, Terapia Celular e Câncer de Próstata. Através das informações obtidas, foi realizada a leitura detalhada dos artigos destacando o que é relevante. A revisão integrativa está de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, garantindo a autoria dos artigos pesquisados por meio de citações e referências, utilizando as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

3. Resultados e Discussão

TÍTULO	REVISTA	AUTOR/ANO	RESULTADO DO ESTUDO
Células T CAR blindadas insensíveis à TGF β direcionadas a PSMA em câncer de próstata metastático resistente à castração: um ensaio de fase 1	Biblioteca Nacional de medicina	Narayan <i>et al.</i> , 2022.	As células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) demonstraram eficácia promissora, particularmente em malignidades hematológicas. Cinco dos 13 pacientes apresentaram expansão clonal acentuada das células T CAR, redução de 98% no antígeno prostático específico.
Terapia com células T PSCA-CAR em câncer de próstata metastático resistente à castração	Biblioteca Nacional de medicina	Dorff <i>et al.</i> , 2022.	Terapias com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) demonstraram remissões duráveis em malignidades hematológicas. Persistência limitada de células T CAR foi observada além de 28 dias após a infusão
A imunoterapia combinada induz respostas distintas do repertório de células T quando administrada a pacientes com diferentes malignidades	Biblioteca Nacional de medicina	Cham <i>et al.</i> , 2020.	Pacientes com melanoma metastático e em pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastática. As reduções na clonalidade induzidas pelo tratamento estão associadas às contagens basais de células T CD8+ em ambos os grupos de pacientes
A carboplatina em baixas doses modifica o microambiente tumoral para aumentar a eficácia das células T CAR em modelos de câncer de próstata humano	Nature Communications	Porter <i>et al.</i> , 2023.	Os dados fornecem evidências pré-clínicas de prova de conceito para o uso de carboplatina como agente modulador para imunoterapia com células CAR-T no tratamento do câncer de próstata.
O receptor TGF- β dominante negativo aumenta a proliferação de células T CAR humanas direcionadas ao PSMA e aumenta a erradicação do câncer de próstata	Molecular Therapy	Kloss <i>et al.</i> , 2018	Os recentes avanços médicos da imunoterapia contra o câncer demonstraram o poder que o aproveitamento do sistema imunológico pode ter para eliminar células cancerígenas. Para atingir o sucesso terapêutico em tumores sólidos, as células T CAR

			precisam superar os sinais imunossupressores.
Uso de novos sistemas de administração de medicamentos no tratamento do câncer através da imunoterapia	Universidade La Laguna	Alemán, 2022.	Apesar das desvantagens destas novas terapias, tais como os seus processos dispendiosos investigação e produção, estas têm enormes vantagem combate ao cancro em comparação com as terapias tradicionais, pois conseguem reduzir a resistência e melhorar terapias combinadas disponíveis.
Imunologia humoral e celular no câncer de próstata humano: células plasmáticas e linfócitos T e B	Revista Internacional de Morfologia	Rodriguez <i>et al.</i> , 2023	O aumento do conhecimento da infiltração de linfócitos B e T e da ativação de células plasmáticas pode ser usado para direcionar melhor os ensaios clínicos sobre tratamentos baseados em respostas do sistema imunológico. A imunoterapia pode ser um novo paradigma para aplicar melhores estratégias de terapia antitumoral.
O antígeno F77 é um alvo promissor para a terapia adotiva com células T do câncer de próstata	Science Direct	Grover <i>et al.</i> , 2023	De modo geral, o presente trabalho descreve a criação e validação do primeiro CAR que tem como alvo exclusivo o antígeno do carboidrato F77 expresso em células tumorais de próstata, tornando-o um candidato promissor para imunoterapia do câncer de próstata.
Terapia com células CAR-T enriquecidas com $\gamma\delta$ para câncer de próstata metastático resistente à castração óssea	Science Advances	Frieling <i>et al.</i> , 2023	Observamos um declínio significativo no PSA após o tratamento com células $\gamma\delta$ CAR-T, mas não com células T $\gamma\delta$ GFP. A adição de ZOL às células T $\gamma\delta$ GFP produziu uma redução significativa no PSA sérico, indicando ativação presumível de células T através do TCR $\gamma\delta$ endógeno devido ao IPP acumulado nas células-alvo;
O TET2 protege contra a expansão não controlada de células T CAR induzida por BATF3	NATURE	Jain <i>et al.</i> , 2023	Nossas descobertas ilustram o potencial da programação epigenética para aumentar a imunidade das células T, mas destacam o risco de desencadear respostas proliferativas não controladas.
Método de alto rendimento para analisar a citotoxicidade de células CAR-T em um modelo esferóide	Slia Discovery	Zurowski <i>et al.</i> , 2023	O método de citometria de imagem baseado em placas proposto pode fornecer um método robusto e de alto rendimento para caracterizar o tratamento de células CAR-T usando um modelo esferóide 3D, o

tumoral 3D usando citometria de imagem			que pode melhorar a eficiência da descoberta de células CAR-T para o tratamento de tumores sólidos.
O docetaxel aumenta a eficácia terapêutica das células CAR-T específicas para PSMA contra modelos de câncer de próstata, suprimindo MDSCs	Springer Link	Zhang et al., 2022	O resultado dos ensaios de descarga de citocinas e morte celular demonstrou que as células PSMA-CAR-T têm capacidade efetora característica contra células de câncer de próstata PSMA+ in vitro.
Anticorpo V totalmente humanoH domínios para gerar CAR mono e biespecífico para atingir tumores sólidos.	BJM Jourarls	Wang et al., 2021	Humano VH CAR baseado em domínio direcionado a PSMA e MSLN são estáveis e funcionais tanto in vitro quanto in vivo. VH Os módulos no formato biespecífico são capazes de ligar seu alvo específico com afinidade semelhante às suas contrapartes monovalentes.
Regressão do câncer de próstata mediada por células PSMA-CAR-T que aumentam o receptor de citocina quimérico	Cancer Biology e Therapy	Weimin et al., 2020	Experimentos in vitro mostraram que a coexpressão de ICR poderia aumentar significativamente as capacidades antitumorais sustentadas das células PSMA-CAR-T. Para permitir que as células CAR-T sejam mais eficazes em tumores sólidos, um receptor de citocina quimérico invertido (ICR) foi projetado, que consiste no domínio extracelular TGF- β , domínio intracelular do receptor IL-7 e coexpressão em células CAR-T.
Desenvolvimento pré-clínico de células CAR-T CD126 com ampla atividade antitumoral	Blood Cancer Journal	Mirsha et al., 2021	A terapia com células CAR-T é cara, em parte, devido à aplicabilidade restrita de tais agentes direcionados. Assim, uma construção CAR-T que pode ser usada para tratar uma ampla variedade de tumores pode ter amplo apelo, pois isso pode resultar em uma redução nos custos.
Adenovírus oncolítico armado com BiTE, citocina e inibidor de checkpoint permitem que as células T CAR controlem o crescimento de tumores heterogêneos	Molecular Therapy	Porter et al., 2020	Confirmamos que as células T mataram as células tumorais de maneira dependente de CD44 na presença de CD44v6.BiTE, indicando que CD44v6.BiTE leva ao reconhecimento e morte de células T dependentes de antígeno.
Células T de design de antígeno de membrana antiprostático específico de geração avançada	Biblioteca Nacional de medicina	<i>Qiangzhong et al.</i> , 2014	A imunoterapia adotiva por infusão de células T com receptores de antígeno quimérico (CARs) para atividade tumoricida representa uma modalidade potencialmente

para imunoterapia do câncer de próstata			altamente específica para o tratamento do câncer.
Ensaio de fase I de células CAR-T anti-PSMA projetadas no câncer de próstata: possível papel da farmacodinâmica da célula T interagente da interleucina 2 como determinante da resposta clínica	Biblioteca Nacional de medicina	Junghans <i>et al.</i> , 2016.	Sob uma escalada de dose de Fase I no câncer de próstata, uma meta de enxerto de 20% foi atingida ou excedida em três indivíduos com segurança adequada, levando à conclusão do estudo.
Terapia com células T CAR: a toda velocidade	Oncologia Hematológica	David Sermer e Renier Brentjens, 2019	Uma proporção significativa de pacientes terá recidiva; além disso, as respostas vistas em tumores sólidos são menos robustas. Além disso, os pacientes sofrem de toxicidade grave como resultado da terapia, como neurotoxicidade e síndrome de liberação de citocina
Redirecionamento de linfócitos T para células de câncer de próstata positivas para PSCA ou PSMA usando a nova tecnologia de plataforma de receptor de antígeno quimérico modular "UniCAR"	Oncotarget	Feldmann <i>et al.</i> , 2017	Imunoterapias específicas de antígeno altamente promissoras foram desenvolvidas, atualmente se aproximando das clínicas, que são baseadas em anticorpos biespecíficos (bsAbs) ou receptores de antígeno quiméricos (CARs)

Fonte: elaboração própria

De acordo com Alemán *et al* (2022), o câncer é uma proliferação de células malignas que ocorre de forma descontrolada, sendo uma das doenças que mais afeta a saúde da sociedade e que ainda não tem tratamento definitivo, tornando-se um dos maiores empecilhos para a cura desta patologia, já que os pacientes submetidos a quimioterapia, radioterapia e cirurgia sofrem com os efeitos colaterais, o que diminui a qualidade e a sobrevida dos pacientes, fazendo com que o tratamento seja exaustivo, considerando então, a imunoterapia como o tratamento menos agressivo e mais resolutivo. Exalta também que, apesar do grande número de imunoterapias atualmente em uso, elas não são válidas para todas as pessoas devido a desvantagem que provém da falta de nanocarreadores com moléculas bioativas que seriam capazes de atravessar as barreiras corporais que impedem os pacientes de beneficiarem-se dessa nova terapia oncológica, sendo a resolução mais eficaz, baseando-se em vinte tipos de câncer em diferentes pacientes.

David Sermer e Ranier Brentjens *et al* (2019), obtiveram resultados significativos através dos experimentos com células T CAR e uma alta taxa da resposta e da remissão do tumor. A terapia com células T CAR demonstra respostas impressionantes, incluindo respostas completas em aproximadamente 40% a 60% dos tumores sólidos agressivos e 60% a 80% nos linfomas. No entanto, uma proporção significativa de pacientes terá recidiva; além disso, as respostas vistas em

tumores sólidos são menos robustas. As células T CAR são produzidas pela transdução de uma proteína de fusão CAR geneticamente modificada por meio de um retrovírus ou lentivírus em células T autólogas. Porém, mecanismos potenciais de falha das células T CAR incluem um microambiente tumoral imunossupressor, escape de antígeno tumoral e exaustão das células T CAR e diminuição da persistência. Para esse fim, novos designs CAR foram recentemente traduzidos do cenário pré-clínico para estudos de fase inicial “primeiro em humanos”.

Segundo o autor Zhang *et al* (2022), o câncer de próstata pode causar alguns efeitos indesejáveis como a prostatectomia radical ou radioterapia radical. O tratamento mais promissor para câncer de alto risco é também um método controverso, pois tem uma menor capacidade de infiltração para tumores sólidos, essencialmente com as células T CAR. Neste estudo, foi realizada a combinação entre o docetaxel e PASM-CAR-T para identificar a capacidade antitumoral. Através de testes *in vitro* usando ELISA e RTCA, avaliado em camundongos, o estudo demonstrou que as células PASM-CAR-T têm capacidade efetora contra o câncer de próstata metastático e pode surgir como um caminho para melhora nesta imunoterapia diminuindo efeitos adversos da quimioterapia.

De acordo com Rodriguez *et al* (2023), muitos fatores têm sido mencionados no desenvolvimento do câncer de próstata como a genética, ambiente externo e outros, porém, a idade é um dos fatores mais determinantes, variando inclusive o tratamento de acordo com o estágio de progressão e grau da doença. Além disso, o grau de progressão do câncer é definido de acordo com a análise morfológica histológica (biópsia), onde é estimado o grau de diferenciação tecidual. A imunidade inata e adaptativa em tumores de próstata sólidos e malignos, onde as respostas antitumorais são combinadas, estão atualmente sendo discutidas, há evidências da participação de linfócitos B e T. Portanto, o autor defende que a imunoterapia é uma nova abordagem para potencialmente tratar a neoplasia da próstata. As amostras foram montadas com bálsamo do Canadá sintético (Eukit) observadas e quantificadas ao microscópio óptico, foram realizadas quantificações de 100 campos por biópsia e por paciente, com variação de 40 a 73 anos de idade e diagnóstico de câncer de próstata com suas avaliações de Gleason menor, maior e total foram obtidas do banco de dados de cada paciente.

Os autores Narayan e Dorff *et al* (2022), realizaram estudos através de ensaios clínicos com o objetivo de avaliar a segurança e a viabilidade de células T PSCA-CAR transduzidas e administradas por via intravenosa em pacientes com câncer de próstata com redução de >98% no antígeno prostático específico (PSA). A terapia com células T CAR atingiu taxas de respostas duráveis para pacientes com malignidades hematológicas refratárias. Foram rastreados para expressão de PSCA, 58 pacientes por imuno-histoquímica, 22 participantes foram submetidos à leucaférese e fabricação de células T CAR e 14 participantes foram tratados de agosto de 2019 a julho de 2022, com idade média dos participantes de 62 anos. Pacientes com arritmias cardíacas clinicamente significativas, doença do sistema nervoso central, HIV, Hepatite B ou C (ativa) foram excluídos. Os participantes foram hospitalizados para receber a terapia do estudo e foram obrigados a permanecer no hospital por pelo menos 7 dias após a infusão de células T CAR. Além disso, possuir um cuidador em tempo integral disponível, permaneceram 40 minutos no centro de câncer por um período de 28 dias após a infusão de células T CAR. Esses resultados dão suporte a futuros estudos clínicos para otimizar estratégias de dosagem e combinação para melhorar resultados terapêuticos duráveis.

Segundo Grover *et al* (2023), o tratamento realizado com a imunoterapia adotiva através das células T receptor de antígeno quimérico CAR apresentou um sucesso significativo para tratamento de malignidades hematológicas, que facilitou o acesso para tumores sólidos como o câncer de próstata. O artigo relata a importância de novas descobertas de antígenos, que é escassa, para que possa alterar o microambiente tumoral (TME). Apresenta o antígeno carboidrato F77, através de ensaios clínicos com camundongos para provar a eficácia de tal. Os achados comprovaram que o antígeno é capaz de erradicar células tumorais da próstata, sendo um alvo e descoberta importantíssimo para tratamentos com imunoterapia. No entanto o estudo com esse antígeno não fora testado em tecidos normais ou tumores de cólon, rim, colo de útero, pâncreas, pulmão, pele e bexiga humana, desse modo o F77 é altamente restrito e super expresso em tumores de próstata. Resultando em 29 de 34 amostras positivas para o tratamento. Neste estudo, comprovou que a células T CAR F77 apresentaram remissão total, entretanto a NTD (células T sem CAR) não exibiram nenhuma atividade tumoral.

Conforme Porter *et al* 2023 e Jain *et al* 2023, o tratamento com células CAR-T para câncer de próstata não possui uma grande eficácia devido a imunossupressão do ambiente. Além disso, necessita-se de maiores avanços na engenharia celular para que a terapia com receptor de antígeno quimérico CAR juntamente com células T seja diligente. No entanto, Porter utilizou testes com antígeno Y de Lewis, através do uso da carboplatina (fármaco) que obteve resultados positivos devido a sua capacidade de transformar microambiente tumoral imunossupressor (TME). Como esperado, o ensaio clínico apenas com as células CAR-T não obteve resultado suficiente para um tratamento de CaP. Entretanto, o tratamento associado ao antígeno Y de Lewis e quimioterapia à base de carboplatina obteve uma regressão de 1% de seu volume inicial. A carboplatina induziu uma série de alterações no microambiente tumoral (TME) que facilitam a entrada e persistência de células CAR-T. Sua metodologia foi baseada em ensaios clínicos, utilizando 800 amostras em 739 pacientes com câncer de próstata, resultantes de prostatectomia radical ou ressecção transuretral da próstata, o tecido de câncer metastático foi obtido por biópsia, cirurgia paliativa ou autópsia rápida, todos os experimentos foram realizados em camundongos.

Porém, Jain *et al* (2023), dá enfoque à importância da interrupção do TET2 e BATF3, que promove o aumento da rejeição por meio das células T em câncer de próstata e leucemia. Desse modo, o TET2 induzido por BATF3 tem a função de reduzir a proliferação não controlada. Elucida a importância da epigenética para aumentar a imunidade de células T, contudo, esse tipo de tratamento pode desencadear uma resposta proliferativa não controlada.

Frieling *et al* 2023, ressalta que o bloqueio do checkpoint não obteve o sucesso esperado para o tratamento com câncer de próstata resistente à castração metastático ósseo (mRPC). O ensaio clínico foi realizado para tratar o mRPC, através de células T do receptor quimérico CAR enriquecido com $\gamma\delta$ e zoledronato (ZOL). A partir deste ensaio clínico, as células $\gamma\delta$ CAR-T associada aos antígenos de células-tronco da próstata (PSCA) regrediram de forma rápida e significativas em tumores sólidos, recuperando a sobrevida e redução da doença óssea associada ao câncer. Estudos expressam que o tratamento com células CAR-T especialmente em testes com $\gamma\delta$ apresentam uma nova perspectiva, além disso refere que este potencial pode ser aumentado através do ZOL. Desse modo, esse tratamento foi capaz de reduzir significativamente a doença óssea associada ao câncer. Os testes induziram a regressão e erradicação total colocando este método como primeira linha para tratamento, embora em alguns casos houve um ressurgimento da doença.

Segundo o autor Zurowisk *et al* (2023), existem seis tipos de terapia com células CAR-T aprovadas, no entanto, todas aprovadas para tumores hematológicos. Devido ao microambiente tumoral, os acessos das células T ficam dificultados, sendo assim esse tratamento não se torna tão eficaz. Em contrapartida, no estudo foi demonstrado o uso de novas tecnologias para direcionar e melhorar o desenvolvimento dessa terapia, através de modelos esféricos 3D. De acordo com o autor, a citometria de imagem baseada em placas de alto rendimento aumentam a capacidade de CAR-T contra as facetas do tumor sólido. O método de pesquisa e teste foi realizado em microscopia fluorescente padrão que fornece ensaio eficaz de células via e análises *in situ*. A citometria de imagem oferece uma melhora no rendimento da terapia com CAR-T por especificar modelos exatos em tumores sólidos e identificar qual CAR (antígeno quimérico) pode ser utilizado.

Segundo Wang *et al* (2021), as células T do receptor do antígeno quimérico CAR são eficazes em neoplasias malignas de células B. Entretanto, essa terapia para tumores sólidos não é tão eficiente, a expectativa do estudo baseia-se na junção de diversos antígenos para que haja uma melhora no resultado, sendo o maior desafio manter diversos antígenos simultaneamente para utilização dos CARs. Os resultados apontam que o anticorpo V totalmente humano consegue gerar moléculas capazes de transformar CARs de modo funcional e células T causar respostas antitumorais em tumores sólidos, também consegue gerar células CAR-T específicas para atingir um propósito diferente, controlando a imunogenicidade.

De acordo com Cham *et al* 2020, o câncer de próstata é menos responsivo a imunoterapias em comparação com o melanoma. Os anticorpos monoclonais bloqueadores de CTLA-4 foram estudados extensivamente em pacientes com melanoma maligno. Alguns dos estudos de fase III de ipilimumabe no câncer de próstata não conseguiram mostrar melhora na sobrevida geral. As diferenças na resposta ao bloqueio do CTLA-4 entre o melanoma e o câncer de próstata podem refletir a maior frequência de mutação no melanoma, o que resultaria em um maior conjunto de neoantígenos.

As mudanças significativas que o repertório de células T sofre em pacientes com melanoma metastático em comparação com pacientes com mCRPC no período de tratamento podem ser paralelas à eficácia do bloqueio de CTLA4 nessas duas doenças. O CTLA-4 resulta em um benefício de sobrevivência em melanoma metastático, mas não em pacientes com mCRPC, onde vemos menos impacto nas células T circulantes. À medida que mais ensaios com as mesmas imunoterapias são realizados em diferentes doenças, a avaliação do repertório de células T pode revelar ainda mais como o sistema imunológico responde a diferentes terapias combinadas em diferentes contextos de doenças.

O autor Feldman *et al* (2017), realizou ensaios de liberação usando antígeno das células-tronco da próstata (PSCA), para detecção da expressão de superfície de CAR. As células T foram incubadas e subsequentemente coradas com IgG anti-camundongo, vemos uma ativação altamente eficiente, específica e dependente do alvo, através de células T UniCAR, secreção de citocinas pró-inflamatórias e lise de células PCa, tanto *in vitro* quanto em camundongos experimentais. Os alvos estão presentes em cerca de 90% dos tumores de próstata humanos, incluindo metástases, e sua expressão se correlaciona positivamente com o estágio do tumor. Tratamentos recentes de leucemias com receptores de antígeno quimérico (CARs) ressaltam seu impressionante potencial terapêutico.

Todavia, os CARs atualmente aplicados nas clínicas não podem ser repetidamente ligados e desligados, o que pode levar a efeitos colaterais graves e

fatais. Imunoterapias específicas de antígeno altamente promissoras foram desenvolvidas, atualmente se aproximando das clínicas, que são baseadas em anticorpos biespecíficos (bsAbs) ou receptores de antígeno quiméricos (CARs), o antígeno específico da membrana da próstata (PSMA) e o antígeno das células-tronco da próstata (PSCA) representam alvos tumorais muito promissores para o CaP e também outros carcinomas, incluindo, por exemplo, carcinomas pancreáticos e de mama.

Os autores Kloss *et al* (2018) e Weimin *et al* (2020), mostram que o bloqueio da sinalização do TGF- β em células T aumenta sua capacidade de infiltrar, proliferar e mediar respostas antitumorais em modelos de câncer de próstata. Após a expressão do TGF- β RII dominante negativo em células T CAR, observa-se o aumento da proliferação desses linfócitos, secreção aumentada de citocina, resistência à exaustão, persistência *in vivo* de longo prazo e a indução da erradicação do tumor em modelos agressivos de camundongos com câncer de próstata humano. Os autores afirmam que para atingir o sucesso terapêutico em tumores sólidos, as células T CAR precisam superar os sinais imunossupressores.

No ensaio clínico foi infundido as células de câncer de próstata humano PC3-PSMA em camundongos NOD/SCID IL-2gamma (NSG), permitindo que tumores disseminados se formassem nos camundongos dentro do pulmão, fígado, osso, rim, estômago, pâncreas, cabeça e medula espinhal. Nesse modelo, os camundongos morreram de 4 a 6 semanas após a injeção do tumor. As células PC3-PSMA foram projetadas para expressar luciferase, permitindo que a carga tumoral fosse facilmente quantificada. Foi evidente a partir da quantificação da carga tumoral que as células T CAR funcionaram significativamente e erradicaram o tumor desses camundongos. Essa abordagem pode ser considerada uma nova estratégia terapêutica para o câncer de próstata e dar suporte à tradução dessa abordagem aprimorada no ambiente clínico.

Os autores Qiangzhon *et al* (2014) e Junghans *et al* (2016), demonstram que a segunda geração de antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) de células T projetadas, foram desenvolvidas para melhorar a eficácia da primeira geração para imunoterapia do câncer de próstata. Para Qiangzhon, a primeira geração de células T projetadas é modificada com receptor de célula T de imunoglobulina quimérico, enquanto a segunda geração é projetada com um receptor de célula T de imunoglobulina-CD28 que incorpora um sinal coestimulatório CD28 para ativação ótima de células T. Sua eficácia antitumoral foi comparada quanto à ativação específica no contato com tumores, os resultados demonstram que as células T exibem funções antitumorais superiores, que determinam o avanço deste agente melhorado em direção à aplicação clínica na imunoterapia do câncer de próstata. Porém para Junghans, as células T "designer" modificadas por receptor de antígeno quimérico (CAR), contra PSMA, visam seletivamente células que expressam antígeno *in vitro* e eliminam tumores *in vivo* infundidos. Clinicamente, nenhuma toxicidade anti-PSMA foi observada, e nenhuma reatividade anti-CAR foi detectada após o tratamento.

Segundo Porter *et al* (2020), nenhuma imunoterapia é capaz de erradicar tumores sólidos completamente, incluindo a plasticidade da expressão do antígeno ou microambiente tumoral. O estudo teve o objetivo de utilizar o vírus oncolítico responsável pela ocitocina, bloqueio de checkpoint e moléculas bioespecíficas de células T para aumento da atividade antitumoral das terapias CAR-T. O método de teste foi realizado em humanos com câncer e outros em camundongos, através da

criação de uma molécula BITE para usar em associação ao vírus oncolítico e erradicar as linhagens cancerígenas, controlando a doença em seus estágios e progresso.

Por fim, Mirshra *et al* (2021), a utilização de células CAR-T é um custo caro devido a utilização de CARs específicos para cada câncer, mesmo que vantajosa. Nos estudos, o CD126 é exposto em diversos tipos de tumores, incluindo câncer de próstata. As células CAR-T direcionadas a CD126 resultaram em uma diminuição dos tumores. Os testes foram realizados em camundongos e através do uso das células CAR-T com o expresso CD126 infiltraram-se no tumor e mataram células neoplásicas. Mas, este tipo de expresso possui o pior prognóstico de tratamento, além de resultar em algumas perdas de CARs.

4. Considerações Finais

Conclui-se que, o tratamento imunológico é a melhor e eficaz forma de tratamento, para que os pacientes não sofram com os efeitos adversos e danos causados pela quimioterapia, radioterapia e cirurgia. Adverso a esse benefício, a terapia com células CAR-T apenas, não é capaz de redimir com totalidade os tumores sólidos, sendo necessário a complementação de outros componentes, moléculas, antígenos e fármacos para melhor efetividade e remissão. Em conformidade a este artigo, para melhor desenvolvimento, credibilidade do mesmo e avanço do estudo, denota-se a necessidade de uma pesquisa de campo, a fim de avaliar melhor os pacientes e resultados direcionados ao tratamento oncológico promissor do câncer de próstata.

Referências

ALEMÁN, Gambra Icíar. Uso de novos sistemas de administração de medicamentos no tratamento do câncer através da imunoterapia. **Universidade La Laguna**. São Cristóvão-2022. pág. 3-31.

CHAM, Jason *et al*. A imunoterapia combinada induz respostas distintas do repertório de células T quando administrada a pacientes com diferentes malignidades. **Biblioteca Nacional de medicina**. 2020. 8. pág. 258- 368. DOI: 10.1136/jitc-2019-000368.

SERMER, David. BRENTJENS, Renier. Terapia com células T CAR: a toda velocidade. **Oncologia Hematológica**. 2019. Volume 37. pág 95-100. DOI: 10.1002/hon.2591.

DO NASCIMENTO, Eduarda Gomes *et al*. Epidemiologia do câncer de próstata no Brasil nos últimos 10 anos. **Revista de Saúde** , v. 13, n. 2, pág. 48-52, 2022.

DORFF B, Tanya *et al*. Terapia com células T PSCA-CAR em câncer de próstata metastático resistente à castração: um ensaio de fase 1. **Biblioteca Nacional de medicina**. 2024. 30, 6. pág. 1636-1644. DOI: 10.1038/s41591-024-02979-8.

FELDMANN, Anja. ARNDT, Claudia *et al*. Redirecionamento de linfócitos T para células de câncer de próstata positivas para PSCA ou PSMA usando a nova tecnologia de plataforma de receptor de antígeno quimérico modular “UniCAR”. **Oncotarget**. 8, 19. pág. 31385-31368.

FRIELING, S. Jeremy *et al.* Terapia com células CAR-T enriquecidas com $\gamma\delta$ para câncer de próstata metastático ósseo resistente à castração. **Science Advances**. 2023; v 9, no18, pág. 2-24. DOI: 10.1126/sciadv.adf0108

JAIN, N., Zhao, Z., Feucht, J. *et al.* TET2 protege contra a expansão descontrolada de células T CAR induzida por BATF3. **Nature**. 2023; 615 , 315–322 . DOI: 10.1038/s41586-022-05692-z.

JUNGHANS, P Richard. Ensaio de fase I de células CAR-T anti-PSMA projetadas no câncer de próstata: possível papel da farmacodinâmica da célula T interagente da interleucina 2 como determinante da resposta clínica. **Biblioteca Nacional de medicina**. 2016. 76, 14. pág. 70-1257. DOI: 10.1002/pros.23214.

KLOSS, Christopher C. *et al.* Dominant-negative TGF- β receptor enhances PSMA-targeted human CAR T cell proliferation and augments prostate cancer eradication. **Molecular therapy**, v. 26, n. 7, p. 1855-1866, 2018

MISHARA, AK, Kemler, I. & Dingli, D. Desenvolvimento pré-clínico de células CD126 CAR-T com ampla atividade antitumoral. **Blood Cancer J**. 2021. 11 , 3. DOI: 10.1038/s41408-020-00405-z.

NARAYAN, Vivek *et al.* Células T CAR blindadas insensíveis a TGF β direcionadas a PSMA em câncer de próstata metastático resistente à castração: um ensaio de fase 1. **Biblioteca Nacional de medicina**. 2022, 28. pág. 724-734. DOI: 10.1038/s41591-022-01726-1

PORTER, Lh *et al.* Carboplatina em baixa dosagem modifica o microambiente tumoral para aumentar a eficácia das células T CAR em modelos de câncer de próstata humano. **Nature Communications**. 2023; v. 14, pág. 4-16. DOI: 10.1038/s41467-023-40852-3.

PORTER, E Caroline *et al.* Adenovírus Oncolítico Armado com BiTE, Citocina e Inibidor de Ponto de Verificação Permite que Células T CAR Controlem o Crescimento de Tumores Heterogêneos. **Molecular therapy**. 2020. Volume 28 ,Edição 5 p1251-1262. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.02.016.

QIANGZHONG, Ma. GOMES, Érica *et al.* Células T de design de antígeno de membrana antiprostático específico de geração avançada para imunoterapia do câncer de próstata. **Biblioteca Nacional de medicina**. 2014. 74, 3. pág. 96-286. DOI: 10.1002/pros.22749.

RODRÍGUEZ, Héctor *et al.* Inmunología Humoral y Celular en el Cáncer de Próstata Humano: Células Plasmáticas y Linfocitos T y B. **Revista Internacional de Morfologia**. 2023. v 41, edição 5. DOI: 10.4067/S0717-95022023000501558.

WEIMIN, Shao. ABULA, Asimujiang *et al.* 2020. Regressão do câncer de próstata mediada por células PSMA-CAR-T que aumentam o receptor de citocina quimérico. 21, 6. pág. 570-580. DOI: 10.1080/15384047.2020.1739952.



ZHANG, X., Sun, S., Miao, Y. *et al.* Docetaxel aumenta a eficácia terapêutica de células CAR-T específicas de PSMA contra modelos de câncer de próstata suprimindo MDSCs. **J Cancer Res Clin Onco.** 2022. 148 , 3511–3520.doi: 10.1007/s00432-022-04248-y.

ZUROWSKI, David *et al.* Método de alto rendimento para analisar a citotoxicidade de células CAR-T em um modelo esferoide tumoral 3D usando citometria de imagem. **Stem Cell Discovery.** 2023. Volume 28 , Edição 3. pág. 65-72. DOI: 10.1016/j.slasd.2023.01.008.