

ONCOCLÍNICAS

 **JOURNAL**
HEMATOLOGIA

Publicação médico-científica do Instituto Oncoclínicas | Edição nº 01 | Nov/19 | Especial 7º Simpósio Internacional Oncoclínicas



INSTITUTO
 **ONCOCLÍNICAS**

COMISSÃO CIENTÍFICA



Carla Boquimpani
Hematologista
Centro de Excelência Oncológica - RJ



Evandro Fagundes
Hematologista
Hematológica e Oncobio - MG



Jacques Tabacof
Hematologista
Centro Paulista de Oncologia - SP



Rosa Arcuri
Hematologista
Multihemo Oncologia e Hematologia - PE

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



Caron Jacobson
Hematologista
Dana-Farber Cancer Institute - USA



Wellington Azevedo
Hematologista
Núcleo de Hematologia e Oncologia - MG

A ERA DOS MEDICAMENTOS VIVOS

As CAR T cells, células modificadas do próprio sistema imune do paciente para combater o câncer, ganham versão alogênica a partir de um doador sadio. Artigo de revisão analisa os prós e os contras dessa opção.

Já faz algum tempo que os cientistas sabem da capacidade do sistema imunológico de combater o câncer. “No entanto, quando esse sistema falha na vigilância ou na luta contra as células cancerosas, estas tendem a vencer”, comenta Wellington Azevedo, diretor médico do Núcleo de Hematologia e Oncologia, do Grupo Oncoclínicas em Minas Gerais.

Várias tentativas já foram feitas para estimular o sistema imune contra o câncer, como vacinas, infusão de células não manipuladas, substâncias “estimuladoras” do sistema imunológico, entre outras. Contudo, os resultados não foram satisfatórios.

Mas pesquisadores insistiram nessa vertente e algumas soluções têm surgido, como o uso de anticorpos monoclonais, o transplante de medula óssea e o desenvolvimento de drogas que estimulam diretamente os linfócitos do paciente a reconhecer e combater as células malignas que se fazem passar por células normais, ou “a imunoterapia moderna”, como explica Azevedo.

Há cerca de 30 anos iniciaram-se algumas tentativas de induzir modificações nas células imunes do organismo e fazer com que se tornassem ativas, capazes de reconhecer e atacar células malignas que apresentassem algum marcador específico tornando-as identificáveis. Esse caminho levou a progressos excepcionais e, após duas décadas, os primeiros ensaios clínicos foram iniciados.

Foram anos de pesquisa básica para conseguir criar em laboratório células capazes de apresentar funções de linfócitos B e T, simultaneamente, e ser efetivas na detecção e no ataque às células malignas. “Testemunhamos a criação de células sintéticas, capazes de se reproduzir promovendo uma expansão celular imensa no organismo, além de se tornarem perenes e prosseguirem no combate às células para o qual foram criadas”, descreve Azevedo.

Esse novo compartimento do sistema imunológico é altamente eficaz, embora às vezes ainda seja derrotado devido à capacidade

do câncer de se defender, por diversos mecanismos, alguns já conhecidos.

Técnicas modernas de engenharia genética permitem aos cientistas acoplar fragmentos de imunoglobulinas em estruturas das células T, que permitem a estas reconhecer um antígeno preestabelecido. Esse fragmento está acoplado a um sistema de sinalização intracelular que ativa a agressividade do linfócito T contra aquela célula que foi identificada. Estima-se que uma CAR T cell possa destruir milhares de células malignas, conta o médico,

Atualmente existe uma atividade frenética de pesquisa em torno das CAR cells, seja com linfócitos T, seja com outras células efectoras, tais como as natural killers (CAR NK), por exemplo. Estão disponíveis, hoje, dois produtos licenciados comercialmente e outros chegarão muito em breve.

A expressão do marcador CD 19 pelas células tumorais originadas em linfomas e leucemias de linhagem B fez deste o alvo ideal para o desenvolvimento de células projetadas para sua destruição.

Como se trata de células geneticamente manipuladas, muito pode ser feito para variar essas manipulações, no sentido de torná-las mais específicas e potentes, inclusive permitindo que reconheçam mais de um alvo e que

possam secretar produtos, como as citocinas ou interleucinas, capazes de aumentar a sua letalidade contra as células malignas, assim como expandir seu uso para outros tipos de tumor.

Um artigo publicado no periódico Cells (2018;7(10):155) revisou justamente os potenciais benefícios e obstáculos das CAR T cells alogênicas provenientes de um doador saudável. Azevedo explica que atualmente as células mais pesquisadas são as autólogas, obtidas do próprio paciente, devido à menor probabilidade de rejeição e de sobrevivência dessas células. Por outro lado, ele adverte que “os pacientes podem ter problemas em produzir células saudáveis e vigorosas para que possam ser trabalhadas na produção das CAR T cells”.

A questão é que, muitas vezes, o indivíduo não tem tempo para esperar a produção das suas próprias células, pois a doença está muito avançada e progride rapidamente. Isso torna desejável a disponibilidade de células já manufaturadas, prontas para uso. As células obtidas de outra pessoa seriam ideais, mas, conforme lembra o médico, “nos deparamos com problemas de rejeição e/ou reação enxerto versus hospedeiro, o que seria naturalmente esperado nesse contexto”.

A solução vai ficando mais complexa, sendo necessárias outras manipulações genéticas

além das já previstas. Isso tem sido estudado de modo intenso, e espera-se que no futuro possamos dispor de CAR T cells alogênicas para uso universal.

Outro problema dessa nova tecnologia é o acesso para os pacientes. “Os custos são muito elevados, o que torna necessária a criação de programas dedicados a ela em instituições muito bem preparadas para seu uso, pois os efeitos adversos e os riscos envolvidos são muito grandes. A segurança dos pacientes deve estar sempre em primeiro plano”, lembra o médico. Esses programas estão, em geral, inseridos dentro de projetos já existentes de transplante de medula óssea. No Brasil existem algumas iniciativas acadêmicas e para uso em pesquisa clínica, como a comandada pelo hematologista Renato Cunha, pesquisador da FMRP-USP, que já realizou o primeiro tratamento com estas células, produzidas no Brasil.

Outra preocupação referente às CAR T cells alogênicas é que o hospedeiro pode rejeitar o enxerto (as células T do doador): “Existe o risco da doença do enxerto versus hospedeiro, mas, ao se editar o gene para a célula T do receptor, grande parte desse risco pode ser eliminado”, diz Caron Jacobson, oncologista clínica do Dana-Farber Cancer Institute.

Ela explica que pode ocorrer uma resposta do hospedeiro contra as CAR T cells geneticamente modificadas autólogas, mas esse risco é definitivamente superior quando se utilizam as CAR T cells de um doador. “Com as CAR T cells autólogas, essa imunogenicidade demora a acontecer, de forma que as células T têm a oportunidade de agir contra a doença. Com as CAR T cells alogênicas, existe o risco de a imunogenicidade ocorrer mais precocemente, antes que as células tenham a chance de se expandir ao máximo e possam combater a doença”, descreve. Há, no entanto, estratégias para tentar reduzir esse risco, como aquelas de edição gênica adicional e as mudanças no regime linfodepletor, mas ainda é muito cedo para saber se elas serão eficazes. “Esperamos em breve os resultados desses estudos iniciais, tanto clínicos como de biomarcadores, para analisar se esses produtos são promissores. Caso contrário, os estudos de biomarcadores e farmacocinética trarão novas estratégias de engenharia genética para auxiliar no avanço das CAR T cells”, conclui a oncologista do Dana-Farber.

REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Graham C. et al. Allogeneic CAR-T Cells: More than Ease of Access? Cells 2018, 7(10), 155;

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6210057/>



EXPEDIENTE

PRODUÇÃO DE CONTEÚDO E CURADORIA:

Equipe Iaso Editora

INSTITUTO
 ONCOCLINICAS

TENHA ACESSO A TODO
O CONTEÚDO CIENTÍFICO:
VÍDEO AULAS, ENTREVISTAS E BANCO
DE AULAS DO SIMPÓSIO.

www.simposiooc.com.br

Acesse também por meio
do QR Code abaixo:



ONCOCLINICAS



SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510
2º andar - Itaim Bibi - São Paulo - SP
CEP: 04543-906 - Tel.: 11 2678-7474

Responsável técnico: Dr. Bruno Lemos Ferrari | CRM-MG 26609