

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de graduação em Farmácia-Bioquímica

**Mecanismos de resistência a imunomoduladores em terapia celular com
CAR-T anti-BCMA em pacientes com mieloma múltiplo refratário e/ou
recidivante (MM R/R)**

Bruna Ferreira da Silva

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador: Prof. Dr. João Agostinho
Machado Neto

São Paulo

2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família por todo o apoio oferecido e por me ensinarem os melhores valores.

Agradeço ao meu orientador por todo o suporte oferecido durante a construção do trabalho.

Agradeço aos meus amigos por sempre estarem comigo nos momentos mais importantes e intensos para mim.

Agradeço ao Wallace Carvalho pela parceria durante a construção do trabalho.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
1.1 Mieloma Múltiplo.....	6
1.1.1 Cenário epidemiológico.....	6
1.1.2 Fisiopatologia e diagnóstico da neoplasia.....	7
1.1.3 Critério diagnóstico, prognóstico e estratificação do risco.....	9
1.2 Opções terapêuticas existentes.....	10
1.2.1 Mieloma múltiplo recém-diagnosticado.....	10
1.2.2 Mieloma múltiplo refratário ou recidivado.....	12
1.3 Terapia CAR-T.....	13
1.4 BCMA.....	17
2. OBJETIVOS.....	19
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
3.1 Critérios de inclusão.....	19
3.2 Critérios de exclusão.....	19
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
4.1 Cenário da terapia CAR-T anti-BCMA.....	20
4.2 Mecanismos de resistência contra a terapia CAR-T anti-BCMA.....	23
4.2.1 Baixa persistência da CAR-T e senescência celular.....	24
4.2.2 Exaustão de células T.....	25
4.2.3 Escape do sistema imune.....	26
4.2.4 Microambiente tumoral imunossupressor.....	27
4.3 Estratégias de aprimoramento da terapia CAR-T anti-BCMA.....	29
4.3.1 Inibidores de gama-secretase.....	29
4.3.2 Fragmento scFv humano.....	30
4.3.3 Antígeno-alvo duplo.....	31
4.3.4 CAR “blindado”.....	32
4.3.5 CAR-NK.....	33
4.3.6 Modificação do processo de fabricação.....	33
5. CONCLUSÃO.....	34
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

ADCC	Citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APRIL	Ligante indutor de proliferação
BAFF-R	Receptor do fator de ativação de células B
BCMA	Antígeno de maturação de células B
CAR-T	Receptor de antígeno quimérico de células T
CT	Tomografia computadorizada
EMD	Doença extramedular
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Hibridização in Situ por Fluorescência
GMSI	Gamopatia monoclonal de significado indeterminado
ICANS	Síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras
IFN- γ	Interferon-gama
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IMWG	International Myeloma Working Group
INCA	Instituto Nacional de Câncer
HLA	Histocompatibilidade humana
MGUS	Gamopatia monoclonal de significado indeterminado
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
RMN	Ressonância magnética nuclear
scFv	Fragmento variável de cadeia única
SLAMF7	Molécula de ativação de sinalização linfocitária 7
STC	Síndrome de Tempestade de Citocinas
TACI	Receptores interatuadores do ligando da ciclofilina
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TNFRSF-17	Receptores de fatores de necrose tumoral

RESUMO

DA SILVA, F.B. **Mecanismos de resistência a imunomoduladores em terapia celular com CAR-T anti-BCMA em pacientes com mieloma múltiplo refratário e/ou recidivante (MM R/R)**. 2024. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo, mecanismos de resistência, CAR-T, recidiva, refratário, BCMA, TNFRSF17.

INTRODUÇÃO: Apesar do avanço substancial no desenvolvimento de novas farmacoterapias para o tratamento do mieloma múltiplo nas duas últimas décadas, incluindo inibidores de proteassoma, imunomoduladores e anticorpos monoclonais anti-CD38, o mieloma múltiplo permanece incurável e com múltiplas recidivas. O BCMA se tornou um dos antígenos-alvo mais promissores no prognóstico de pacientes com mieloma múltiplo recidivante e/ou refratário, com desfechos sem precedentes em ensaios clínicos que visam analisar a segurança e eficácia da terapia CAR-T anti-BCMA. Entretanto, a maioria dos pacientes apresenta novas recidivas em menos de 12 meses a partir da infusão. **OBJETIVO:** Compreender, por meio de uma visão geral, os mecanismos celulares e microambientais de resistência à terapia CAR-T anti-BCMA atualmente discutidos na literatura científica. **MATERIAL E MÉTODOS:** Revisão bibliográfica de artigos de revisão nas bases de dados entre 2018 e 2024 utilizando as palavras-chave e/ou termos de busca combinados ou isolados “multiple myeloma”, “resistance”, “CAR-T”, “refractory”, “relapsed” e “BCMA” sobre temas como o atual panorama terapêutico do mieloma múltiplo, mecanismos de resistência à terapia CAR-T em mieloma múltiplo em recidiva e/ou refratário com foco no alvo terapêutico BCMA e estratégias atualmente estudadas e adotadas como tratamento de resgate complementar. **RESULTADOS:** Ainda não há um consenso acerca dos mecanismos de resistência desenvolvidos contra a imunoterapia, apesar de estarem relacionados a fatores intrínsecos às células CAR-T, ao microambiente tumoral e às células tumorais. **CONCLUSÕES:** Apesar de desafiadora, a compreensão dos atuais mecanismos de resistência que

permeiam a terapia são fundamentais para o planejamento e desenvolvimento de estratégias adotadas como tratamento de resgate complementar.

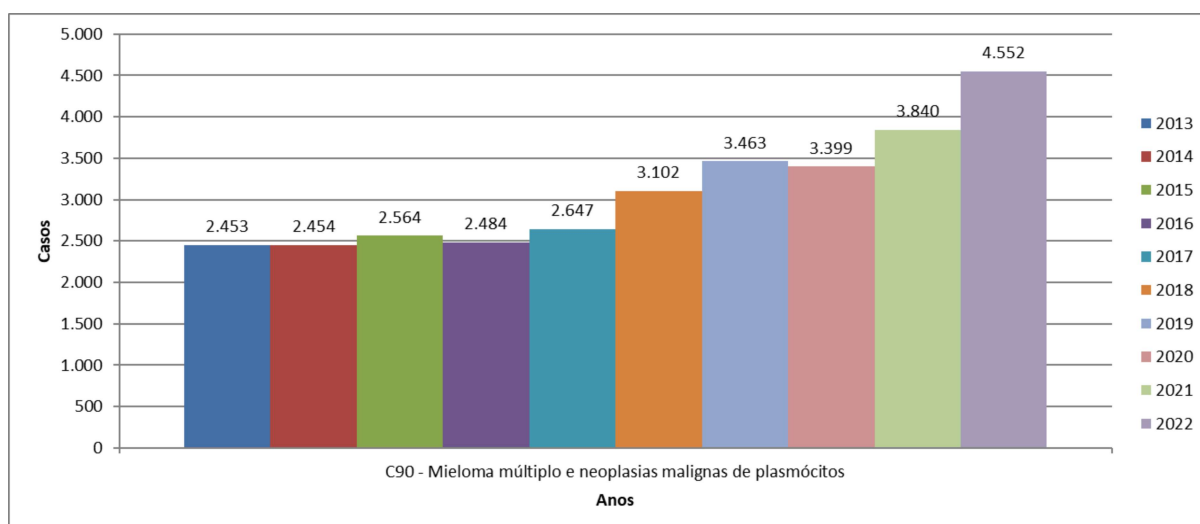
1. INTRODUÇÃO

1.1 Mieloma Múltiplo

1.1.1 Cenário epidemiológico

O mieloma múltiplo (MM, CID-11: C90.0) é uma neoplasia maligna de plasmócitos provenientes da medula óssea que, de acordo com dados da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer da OMS, foi responsável por 187.952 novos casos e 121.388 óbitos de pacientes de ambos os sexos em 2022. A incidência mundial, neste mesmo ano, foi de 1,8 casos/100 mil habitantes com taxa de mortalidade mundial de 1,1 óbitos/100 mil habitantes (WHO, 2022). Por não ter notificação compulsória e, portanto, não compor as estimativas anuais do INCA, há poucas informações epidemiológicas de base populacional brasileira sobre o mieloma múltiplo e as neoplasias plasmocitárias, o que dificulta a análise da magnitude da doença no país e impacta na construção de políticas públicas direcionadas. Entretanto, dados do Painel Oncologia Brasil demonstram que, entre 2013 e 2022, foram diagnosticados cerca de 3.000 casos de MM anualmente, em ambos os sexos, estimando-se 1,48 casos/100 mil habitantes, dado que a população brasileira em 2022 foi de 203.080.756 (BRASIL, 2024; BRASIL, 2022).

Gráfico 1 – Casos de mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos por ano (2013-2022)



Fonte: Adaptado de BRASIL, 2024.

Atualmente não foram definidos riscos etiológicos. Algumas condições clínicas estão associadas ao maior risco de desenvolvimento do MM, tais como a GMSI, o plasmocitoma solitário e o MM latente. Entretanto, idade, sexo, ascendência negra, obesidade, fatores ambientais e ocupacionais (exposição à radiação, pesticidas e benzenos), localização geográfica e histórico familiar de MGUS estão associados à maior prevalência da doença. Observa-se disparidade na incidência de MM entre homens e mulheres, sendo 47% maior para os primeiros; incidência 2 vezes maior em pessoas negras do que em caucasianas, sendo mais de 3 vezes maior em idades mais jovens, demonstrando início precoce do desenvolvimento da doença para este grupo; e menor incidência em pessoas asiáticas e nascidas nas ilhas do Pacífico Sul. Também existe forte associação de risco entre parentes de primeiro grau, especialmente em homens negros. A localização geográfica com maior IDH está associada à taxa de mortalidade padronizada para a idade cerca de 3 vezes maior em relação às localidades estudadas com menor IDH (PADALA et al., 2021; HUANG et al., 2022). No Brasil, há poucos dados de base populacional sobre a epidemiologia do MM, mas dados do Observatório de Oncologia apontam uma mediana de idade destes pacientes de 63 anos (variação de 18 a 100 anos) (MELO, s.d.).

1.1.2 Fisiopatologia e diagnóstico da neoplasia

A fisiopatologia se baseia na produção excessiva de cadeias leves livres séricas (κ ou λ) e de cadeias pesadas de imunoglobulinas monoclonais, bem como proteínas M, por células secretoras de anticorpos (plasmócitos), diferenciadas e proliferadas a partir de linfócitos B maduros presentes na medula óssea. Dessa maneira, as manifestações clínicas do MM decorrem, em geral, da infiltração de células plasmáticas na medula óssea ou de imunoglobulinas em órgãos, apresentando-se com base no acrônimo “CRAB”: hipercalcemia (*calcium elevation*), com concentrações corrigidas de cálcio sérico iguais ou superiores a 11 mg/dL de origem na destruição óssea, o que pode causar alteração do estado mental, fraqueza muscular, sede e constipação; insuficiência renal (*renal failure*) com creatinina elevada, causada pela hipercalcemia e deposição de cristais de fosfato de cálcio nos túbulos renais e nefropatia de cadeias leves, o que pode sobrecarregar o órgão com proteínas que não podem ser filtradas ou reabsorvidas; anemia (*anemia*),

geralmente associada à fadiga no momento do diagnóstico, devido a diversos fatores: substituição da medula óssea por células plasmáticas imaturas, redução do número de precursores eritróides e deficiência de eritropoetina devido aos danos renais; e doença óssea (*bone disease*), pois a produção de interleucina-1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF- α) gera destruição óssea e inibe a atividade de osteoblastos, resultando em dores osteomusculares e fraturas patológicas e comprometendo a mobilidade. Outras manifestações clínicas observadas são perda de peso, parestesia e dor de cabeça, que, juntamente ao acrônimo CRAB, destacam a carga da doença capaz de comprometer a qualidade de vida do paciente desde o estágio inicial da doença e levar a queixas relacionadas à saúde mental, como depressão e ansiedade (SHAH, 2024; BRASIL, 2023; RAJKUMAR, 2022).

Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo (BRASIL, 2023), o diagnóstico clínico do paciente com suspeita inclui o histórico clínico completo com investigação dos sintomas iniciais, dependentes das lesões de órgãos-alvo como a dor óssea, anemia, infecções (disfunção leucocitária) e alteração da função renal e avaliação da história familiar (antecedentes como infecção, doença crônica, exposição a substâncias carcinogênicas como solventes, inseticidas e herbicidas, imunossupressão e histórico familiar de MM). Os achados de exame físico são inespecíficos e se relacionam à lesão do órgão-alvo, como a palidez cutânea e taquicardia possivelmente resultantes de um quadro anêmico, hepatomegalia, esplenomegalia e linfonomegalia.

O diagnóstico laboratorial avalia na triagem inicial o hemograma completo (contagem celular e esfregaço), níveis séricos de ureia e creatinina, cálcio, eletroforese e imunofixação de proteínas séricas e urinárias, dosagem sérica de imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG e IgE), dosagem de cadeias leves (kappa e lambda) livres, albumina e desidrogenase láctica (DHL), apoiado por exames de sangue, urina, aspirado de medula óssea e de imagem objetivando identificar lesões de órgão-alvo (hipercalcemia, anemia, insuficiência renal e lesões ósseas), presença de proteína monoclonal tumoral (sérica e urinária) e infiltração plasmocitária na medula-óssea (BRASIL, 2023).

A avaliação citogenética é obrigatória para o diagnóstico. A técnica FISH é utilizada para avaliação de alterações moleculares e avaliação do prognóstico de

pacientes recém-diagnósticos, e o painel mínimo de investigação visa avaliar a presença de alterações moleculares de importância prognóstica como t(4;14), del17p13, t(14;16) (BRASIL, 2023).

Na confirmação do diagnóstico do MM, exames adicionais devem ser realizados para apoiar o planejamento terapêutico. Estes exames incluem tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fibrinogênio, d-dímero, bilirrubina total (BT) e frações, fosfatase alcalina, aminotransferases/transaminases, gama-glutamil transferase, ácido úrico e glicemia (BRASIL, 2023).

1.1.3 Critério diagnóstico, prognóstico e estratificação do risco

De acordo com a classificação publicada em 2014 pela IMWG, o diagnóstico do MM será confirmado com a presença de lesão de órgão-alvo conforme critérios CRAB ou pela presença de, pelo menos, um evento definidor de doença. Com a classificação apresentada, que contempla três biomarcadores de malignidade (aspirado de medula óssea, cadeias leves livres e lesões focais à ressonância magnética) avaliados a partir da biópsia de medula óssea, dosagem de cadeias kappa/lambda leves livres séricas e lesões focais, é previsto um aumento da sensibilidade do diagnóstico, que possibilita a identificação precoce e o início oportuno do tratamento antes que lesões de órgão-alvo potencialmente graves se estabeleçam. Cada um dos novos biomarcadores está associado a um risco de aproximadamente 80% de progressão para danos sintomáticos em órgãos-alvo em dois ou mais estudos independentes. Os critérios atualizados representam uma mudança de paradigma, uma vez que permitem o diagnóstico precoce e o início da terapia antes da lesão do órgão-alvo (BRASIL, 2023; RAJKUMAR, 2023).

Tabela 1 – Critérios diagnósticos de mieloma múltiplo

CRAB	Parâmetro diagnóstico
<i>Hipercalcemia</i>	Nível de cálcio sérico 1 mg/dL ou acima do limite superior de normalidade ou superior a 2,75 mg/dL
<i>Insuficiência renal</i>	<i>Clearance</i> de creatinina inferior a 40 mL/min ou creatinina

	sérica superior a 2 mg/dL
<i>Anemia</i>	Nível de hemoglobina 2g/dL ou abaixo do limite de normalidade ou hemoglobina inferior a 10 g/dL
<i>Lesões ósseas</i>	Pelo menos 1 lesão osteolítica à radiografia óssea, CT ou PET/CT.
Biomarcadores	Parâmetro diagnóstico
<i>Aspirado de medula óssea</i>	Presença de 60% ou mais células clonais
<i>Cadeias kappa/lambda leves livres séricas</i>	Razão entre níveis séricos de cadeias leves envolvidas e não envolvidas igual ou superior a 100, desde que o nível sérico de cadeias leves envolvidas seja de, pelo menos, 100 mg/L
<i>Lesões focais à ressonância magnética</i>	Mais de uma lesão focal à RMN de, pelo menos, 5 mm de tamanho.

Fonte: Adaptado das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo (BRASIL, 2023)

Nesse sentido, é urgente a identificação precoce para maior sobrevida do paciente, mediante cuidados que previnem maior lesão nos órgãos-alvos.

1.2 Opções terapêuticas existentes

1.2.1 Mieloma múltiplo recém-diagnosticado

A sobrevida durante o tratamento do mieloma múltiplo aumentou significativamente nos últimos 15 anos, com melhora do prognóstico e mediana de sobrevivência estendida para cerca de 6 anos (RAJKUMAR, 2023). Inicialmente com a talidomida, no ano de 1997, posteriormente foram introduzidas progressivamente novas opções terapêuticas responsáveis pela maior sobrevida de pacientes com MM, como imunomoduladores (lenalidomida, derivado da talidomida

introduzido em 2004, e pomalidomida), inibidores de proteassoma de primeira geração (bortezomibe), inibidores de proteassoma de segunda geração (carfilzomibe e ixazomibe), anticorpos monoclonais (elotuzumab, daratumumabe, isatuximab, belantamabe-mafodotina) e a terapia celular CAR-T (BRASIL, 2023).

O TCTH autólogo é o padrão-ouro no tratamento do paciente com MM, proporcionando um aumento significativo da sobrevida global, sobrevida livre de doença e da qualidade de vida. O procedimento consiste em fornecer ao paciente células progenitoras que podem ser retiradas dele próprio (transplante autólogo, com células coletadas previamente ao transplante), de um doador (transplante alogênico) ou até mesmo de células do cordão umbilical. As células-tronco se alojam na medula óssea, para que ela volte a produzir células sanguíneas normais. A avaliação da sua indicação deve ser considerada antecipadamente no planejamento terapêutico considerado o perfil clínico do paciente, com segundo TCTH autólogo considerado para pacientes que não alcançaram, no mínimo, resposta parcial satisfatória após o primeiro transplante, para pacientes com alto risco citogenético ou para pacientes que recaíram 18 meses após o primeiro TCTH (BRASIL, 2023).

Pacientes não elegíveis ao TCTH podem iniciar esquema de indução, que deve consistir em terapia tripla que deve incluir inibidor de proteassoma e corticoide. O bortezomibe pode ser utilizado, uma vez que foi incorporado no âmbito do SUS para uso em combinação com outros medicamentos no tratamento de pacientes com MM recém-diagnosticado inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, de acordo com a Portaria SCTIE/MS nº 45/2020 (BRASIL, 2023; DURIE, 2020), e de pacientes com MM recidivado ou refratário, conforme a Portaria SCTIE/MS nº 44/2020.

Não há um consenso sobre qual é a melhor sequência e combinação de medicamentos a ser utilizada por pacientes com MM recidivado e/ou refratário, mas os diferentes tipos de tratamentos do MM recidivado ou refratário incluem novo TCTH autólogo, repetição do uso de medicamentos anti-mieloma já utilizados anteriormente ou uso de outros medicamentos não utilizados na primeira-linha (BRASIL, 2023; RAJKUMAR, 2022).

1.2.2 Mieloma múltiplo refratário ou recidivado

Pacientes com MM R/R podem apresentar três padrões: recidivante, mas não refratário; recidivante e refratário; e de refratariedade primária (RAJKUMAR, 2011; BHATT, 2023).

- a. O mieloma múltiplo *recidivante* é definido como progressão da doença mesmo após remissão parcial ou total, com necessidade de terapia de resgate, e que não atende aos critérios para categorias de doença “refratária primária” ou “recidivante e refratária”. Em parâmetros bioquímicos laboratoriais, a progressão da doença é definida como aumento de 25% em relação ao menor valor de resposta confirmada da proteína M no soro ou aumento absoluto de ≥ 200 mg/dl na urina; aumento de $\geq 25\%$ da menor resposta confirmada entre cadeias leves livres de soro envolvidas e não envolvidas (aumento absoluto, > 10 mg/dL); ou aumento de $\geq 10\%$ da porcentagem absoluta de células plasmáticas da medula óssea. Clinicamente, pode ser definida como a intensificação de sinais e sintomas CRAB em decorrência da proliferação clonal de células plasmáticas subjacentes.
- b. O mieloma múltiplo *refratário* é definido como doença que não responde durante a terapia primária ou de resgate, ou que progride dentro de 60 dias da última terapia. A doença não responsiva é definida como falha na obtenção de resposta mínima ou desenvolvimento de doença progressiva (DP) durante a terapia.
 - i. O mieloma múltiplo *recidivante e refratário* é definido como o quadro clínico não responsivo durante a terapia de resgate ou que progride dentro de 60 dias da última terapia em pacientes que alcançaram pelo menos a resposta mínima (RM) anteriormente, antes de progredir no curso da doença.
 - ii. O mieloma múltiplo *refratário primário* é definido como doença não-responsiva em pacientes que nunca alcançaram resposta mínima em terapia.

A progressão da doença pode ser intrínseca ou adquirida, sendo a primeira relacionada a fatores de resistência que envolvem as células neoplásicas associadas ao microambiente tumoral, e a segunda relacionada a mutações nas células neoplásicas em contexto de tratamento com sensibilidade ao fármaco, com proliferação clonal de células plasmáticas (D'AGOSTINO & RAJE, 2020; SCHELLER, 2024; WANG, 2021;).

Apesar do avanço observado na terapia nos últimos anos, a doença é incurável e quase todos os pacientes recidivam ou se tornam refratários após semanas a anos ao tratamento de primeira linha, principalmente aqueles que apresentam maior risco de anormalidades citogenéticas (s t4;14, t(14;16), t(14;20), gain (1q), del (17p), e mutação TP53) ou doença extramedular, sendo necessárias estratégias adicionais. Dessa maneira, o objetivo terapêutico para este perfil de paciente atualmente é o melhor manejo da progressão da doença, com eventos adversos aceitáveis e manutenção da qualidade de vida do paciente pelo maior tempo possível, restabelecendo a remissão de forma a minimizar a toxicidade associada às linhas de tratamento anteriores (YANG, 2020; ZHANG, 2023).

O desenvolvimento da resistência à quimioterapia, seja intrínseca ou adquirida, é um componente altamente relevante para o fracasso terapêutico, sendo, portanto, necessário o surgimento de novas abordagens terapêuticas para aumento de sobrevida e manutenção da qualidade de vida de pacientes com recidiva e/ou refratariedade – o que ocorre na maioria dos casos mesmo após remissão completa, principalmente a recidiva primária. Trata-se de uma população altamente heterogênea, com uma doença sem consenso de conduta para a linha de tratamento em recidiva/refratariedade ainda que seja preferível alterar a classe terapêutica na nova terapia. Assim, torna-se essencial a investigação e compreensão do mecanismo de resistência desenvolvido perante o quadro clínico, dado que mesmo com a oferta atual de imunomoduladores, inibidores de proteassoma e anticorpos monoclonais os pacientes apresentam recidivas cada vez mais curtas após a terapia (BRASIL, 2023).

1.3 Terapia CAR-T

A terapia CAR-T impactou o cenário do tratamento de doenças malignas de células B, fornecendo uma opção potencialmente curativa ao tratamento-padrão ao

combinar a especificidade de anticorpos monoclonais com a citotoxicidade de células T. A primeira geração de moléculas CAR foi planejada no final dos anos 1980 e envolveu um domínio variável derivado de imunoglobulinas e domínios constantes derivados de receptor da célula T com o objetivo de aumentar a potência antitumoral e a especificidade de células T, dispensando a necessidade da ligação TCR-complexo MHC:antígeno e da apresentação de antígeno na superfície de células tumorais. Os linfócitos T atuam como mediadores da imunidade celular e reconhecem antígenos intracelulares, destruindo-os ou destruindo as células infectadas. Eles só conseguem reconhecer peptídeos antigênicos ligados a proteínas do hospedeiro que são codificadas pelos genes do MHC – logo, só reconhece antígenos associados à superfícies celular (ABBAS, LICHTMAN & PILLAI, 2008).

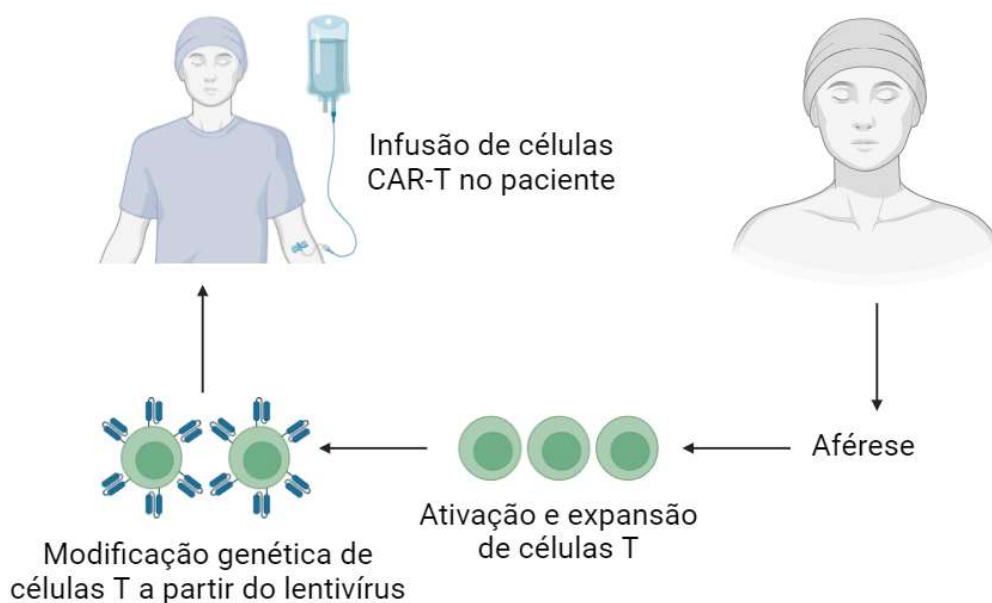
A identificação de antígenos-alvos associados ao tumor é essencial para o sucesso da terapia CAR-T. No geral, três pré-requisitos são necessários para permitir efetividade e segurança (RODRÍGUEZ-LOBATO, 2020):

- 1) Antígeno homogeneamente expresso na superfície celular do tumor, importante para a proliferação e sobrevivência celular de células tumorais;
- 2) Ligação do CAR independente à expressão do MHC, minimizando o risco do mecanismo de escape do sistema imune devido à *downregulation* do HLA; e
- 3) Antígeno não deve ser expresso em tecidos saudáveis para minimizar efeitos *on-target/off-tumor*.

Nos últimos anos, a terapia CAR-T recebeu destaque como uma alternativa de imunoterapia altamente promissora para pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário. A terapia se inicia na leucaférese do paciente, com as células T coletadas modificadas geneticamente a partir de retrovírus não oncogênicos (lentivírus) em laboratório para fusão das moléculas recombinantes CAR, que consistem em um domínio de reconhecimento de antígeno derivado de um anticorpo monoclonal e sinalização intracelular de células T e domínios coestimulatórios contendo um ectodomínio, um domínio transmembranar (TMD) e um endodomínio (CHOI & KANG, 2022). A apresentação de antígeno associada ao MHC I, receptores presentes em todas as células nucleadas, é reduzida em células tumorais malignas como parte do mecanismo de evasão da resposta imune. O MHC

l se liga a receptores de células T CD8⁺ e, dado que as CAR-Ts possuem esse receptor modificado, a ativação não ocorre. Após multiplicação *in vitro*, a dose é administrada via infusão com o objetivo de reconhecimento e lise das células neoplásicas (RODRÍGUEZ-LOBATO, 2020).

Figura 1 – Processo de produção de células CAR-T

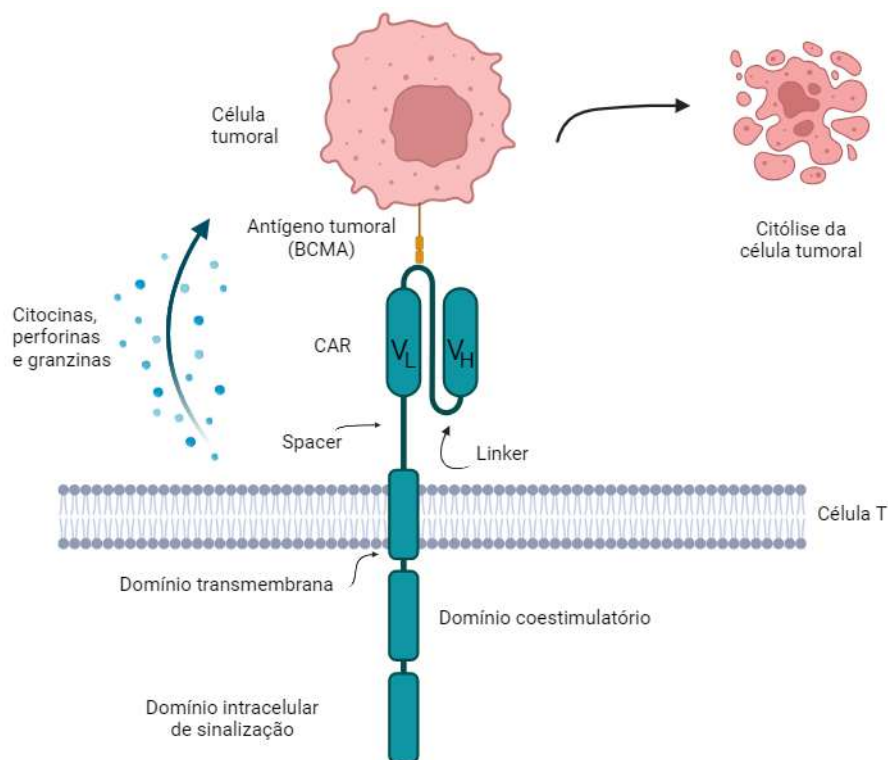


Fonte: Autoria própria, via BioRender.

A estrutura CAR-T possui um domínio de ligação extracelular composto de cadeias leves e pesadas de um anticorpo monoclonal conectado a um *spacer*, um peptídeo flexível, para formar um fragmento scFv. Projetado para fornecer especificidade e afinidade ao antígeno-alvo, esse fragmento visa epítomos do antígeno-alvo, permitindo a ativação de células T independente do MHC. Além disso, o domínio transmembrana e o domínio intracelular CD3 ζ ligam o domínio de ligação extracelular do CAR aos domínios intracelulares, mas também podem influenciar na estabilidade, sinalização e preferência do CAR para ligação proximal ou distal. O domínio transmembrana e o domínio intracelular promovem a primeira sinalização *downstream*, estimulando a ativação da célula T no nível celular a partir da ligação ao antígeno. Embora o domínio de ativação seja tipicamente um *motif* baseado em CD3 ζ , este domínio de ativação por si só não produz ativação e persistência suficientes de células T, necessitando de uma segunda sinalização

intracelular, função preenchida pelo domínio coestimulatório na 2ª geração de células CAR-T, como os CD28 ou CD137 (ou 4-1BB) (GAHVARI, 2024; SCHELLER, 2024; YANG, 2023). Isso minimiza a resposta fisiológica de células T, melhorando a citotoxicidade, proliferação e persistência (D'AGOSTINO & RAJE, 2020). Após a estratégia de transferência de gene *in vitro*, as células T do paciente são capazes de reconhecer os antígenos tumorais nas células plasmáticas do MM, promover a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ , TNF- α e ativação do ligante Fas/Fas (Fas/FasL), mediar a morte da célula tumoral por meio da secreção de grânulos citotóxicos contendo perforinas e granzimas e sofrer proliferação (NIH, s.d.; ZHANG, 2023).

Figura 2 – Estrutura da célula CAR-T anti-BCMA (2ª geração)



Fonte: Autoria própria, via BioRender.

A maioria dos ensaios clínicos que visam testar as células CAR-T em humanos pertencem à 2ª geração (D'AGOSTINO & RAJE, 2020). A 3ª geração de células CAR-T inclui dois ou mais domínios coestimulatórios e a 4ª geração é conhecida como “células CAR-T blindadas”, coexpressando “genes suicidas” ou citocinas-chave com o mesmo vetor de construção.

Um dos fatores decisivos para o sucesso da terapia CAR-T é a escolha do antígeno-alvo, pois células CAR-T podem induzir respostas imunológicas promissoras contra células através da expressão do alvo, portanto, este antígeno deve ser o mais específico possível ao tumor para minimizar o risco de toxicidade. Células plasmáticas do MM são estritamente dependentes do ambiente da medula óssea, e expressam diferentes moléculas na superfície celular como receptores ou moléculas de adesão que exploram a função de *crosstalk* e adesão. Algumas dessas moléculas são o *cluster* de diferenciação 38 (CD38), a SLAMF7 e o BCMA, altamente expressos nessas células, o que os caracteriza como bons alvos para novas estratégias terapêuticas como anticorpos monoclonais (ROMANO, 2021).

1.4 BCMA

O BCMA é uma glicoproteína transmembrana tipo III de 20,2 kDa, também chamado de CD269 ou membro 17 da superfamília de TNFRSF-17 codificado pelo gene de 2,92 kb TNFRSF-17, localizado no braço curto do cromossomo 16 (16p13.13) e composto por 3 exons separados por 2 introns, contendo 184 aminoácidos e uma porção N-terminal com motif conservado de 6 cisteínas. Há quatro variantes naturais de *splice* do BCMA humano que apresentam diferentes afinidades de ligação ao receptor, capacidade de ancoragem à membrana e sinalização de domínio intracelular (YU, JIANG & LIU 2020).

O BCMA é indetectável em células B *naïve*, células-tronco hematopoiéticas, ou em tecidos não-hematológicos normais, exceto em alguns órgãos como testículos, traqueia e algumas porções do ducto gastrointestinal devido à presença de células plasmáticas. Nesse caso, a regulação positiva é induzida pela proteína-1 de maturação induzida por linfócitos do fator B de transcrição (Blimp-1), um fator de transcrição envolvido no desenvolvimento e sobrevivência de células plasmáticas. O BCMA, o BAFF-R e TACI regulam a maturação, proliferação e sobrevivência da proliferação de células B, bem como a diferenciação em células plasmáticas. Logo, sua atuação é importante na sobrevivência a longo prazo de células plasmáticas e na diferenciação de células B em células plasmáticas. Entretanto, ao contrário dos outros dois receptores – TACI é expresso em níveis muito baixos e BAFF-R é praticamente indetectável –, o BCMA é uma glicoproteína transmembrana altamente expressa em quase todas as linhas de plasmócitos neoplásicos em comparação

com células saudáveis, sendo um alvo terapêutico amplamente testado entre as novas estratégias da imunoterapia do MM (ROMANO, 2021; YANG, 2023; YU, JIANG & LIU 2020).

O BCMA possui como ligantes agonistas o APRIL e o fator de ativação de células (BAFF), que são secretados principalmente pelas células estromais da medula óssea, osteoclastos e macrófagos de forma parácrina e são responsáveis pela homeostase e manutenção do desenvolvimento e sobrevivência de células B através da transmissão de sinais relacionados à sobrevivência. O ligante APRIL apresenta afinidade muito superior ao BCMA do que o BAFF e também é agonista do TACI, enquanto o BAFF tem seletividade restrita ao BAFF-R. Dessa forma, APRIL também é mais específico a células plasmáticas e se apresenta em níveis séricos 5x maiores em pacientes com MM em comparação com controles saudáveis, sendo cada vez maior conforme o avanço do estágio do MM. Alguns estudos demonstram que células MM podem estimular osteoclastos a produzir mais APRIL, o que contribui para um microambiente imunossupressor na medula óssea e sugere que adicionar anticorpos monoclonais anti-APRIL em imunoterapias direcionadas ao BCMA poderia superar esse microambiente induzido por células MM e, assim, aumentar a ADCC contra células MM (RODRÍGUEZ-LOBATO, 2020; ROMANO, 2021).

Após a ligação dos agonistas ao BCMA, múltiplas cascatas de sinalização de crescimento e sobrevivência são ativadas em células MM, principalmente o factor nuclear kappa B da cadeia leve de células B ativadas (NF- κ B), mas também incluindo a via proteína-quinase ativada por mitógeno por gene vírus de sarcoma de rato (RAS/MAPK) e Fosfadilinositol 3-quinase e proteína quinase B/AKT (PI3K/AKT). Essas vias resultam em estimulação da proliferação, aumento da sobrevivência através da regulação positiva de proteínas antiapoptóticas (por exemplo, MCL-1, BCL-2, BCL-XL) e produção de moléculas de adesão celular (por exemplo, ICAM-1), fatores de angiogênese (por exemplo, VEGF, IL-8) e moléculas imunossupressoras (por exemplo, IL-10, PD-L1, TGF- β) (YU, JIANG & LIU 2020).

Como nova proposta de abordagem terapêutica, o CAR-T anti-BCMA tem apresentado sucesso terapêutico para pacientes com MM R/R (ZHANG, 2023), incluindo pacientes com EMD, apesar de apresentarem menor sobrevivência geral e sobrevivência livre de progressão em comparação ao grupo de pacientes que não a tem

(QUE, 2021). Os anticorpos anti-BCMA são capazes de induzir resposta clínica por meio de múltiplos mecanismos: induzindo apoptose direta e também através de respostas imunes que levam a morte celular de plasmócitos neoplásicos que expressem o BCMA (ABHH, 2021).

2. OBJETIVOS

O presente trabalho objetiva apresentar uma revisão bibliográfica e apresentação de mecanismos microambientais e macroambientais de resistência à terapia CAR-T, com foco na terapia anti-BCMA, em pacientes que apresentam mieloma múltiplo em recidiva e/ou refratário.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia do presente trabalho consistirá em uma revisão bibliográfica de artigos de revisão sobre o atual panorama terapêutico do mieloma múltiplo, mecanismos de resistência à terapia CAR-T em mieloma múltiplo em recidiva e/ou refratário com foco no alvo terapêutico BCMA e estratégias atualmente estudadas e adotadas como tratamento de resgate complementar.

As bases de dados utilizadas foram Web of Science e PubMed. As palavras-chave e/ou termos de busca usados na coleta dos artigos, combinadas ou isoladamente, serão “multiple myeloma”, “resistance”, “CAR-T”, “refractory”, “relapsed”, “BCMA”.

3.1 Critérios de inclusão

Em relação a artigos com atualizações recentes sobre a farmacoterapia do mieloma múltiplo e aos mecanismos de resistência à terapia celular CAR-T, foram usados somente artigos de revisão publicados entre os anos de 2018 e 2024 com o objetivo de obtenção de informações atualizadas sobre o tema. No último caso, foram usados como critérios de inclusão os termos “mechanism of resistance”, “multiple myeloma”, “relapsed”, “refractory” e “CAR-T”.

3.2 Critérios de exclusão

Serão desconsiderados artigos anteriores ao ano de 2018 e que abordem

estudos clínicos de outras opções terapêuticas que não a terapia celular CAR-T limitadas às fases 1 e 2 para maior assertividade da discussão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Cenário da terapia CAR-T anti-BCMA

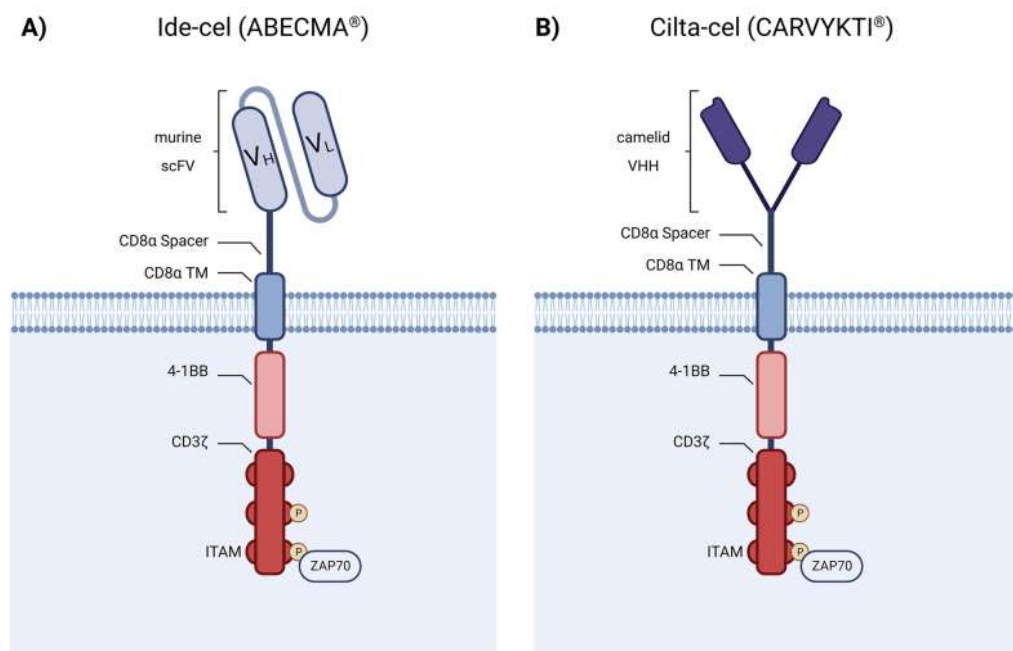
Atualmente, há duas terapias CAR-T anti-BCMA aprovadas pela FDA, agência regulatória dos Estados Unidos, para o tratamento de pacientes com MM R/R: ABECMA (idecabtagene vicleucel, ide-cel, bb2121), aprovada em março de 2021 para o tratamento de pacientes com MM R/R com histórico mínimo de 4 linhas de tratamento a partir do ensaio clínico KarMMa, e aprovada em abril de 2024 para pacientes com MM R/R após 2 ou mais linhas de tratamento incluindo agentes imunomoduladores, um inibidor de proteassoma e um anticorpo monoclonal anti-CD38; e CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel, cilta-cel, LCAR-B38M), aprovada em 2022 para pacientes com histórico mínimo de 1 linha de tratamento, incluindo inibidores de proteassoma e agentes imunomoduladores, e que seja refratário à lenalidomida, a partir do ensaio clínico CARTITUDE-1 (JOHNSONS & JOHNSONS, 2024; ABEBE, 2022). No Brasil, o tratamento com CARVYKTI é aprovado pela ANVISA para pacientes com MM R/R com histórico de pelo menos três classes de medicamentos indicados para esse tipo de câncer (agentes imunomoduladores, inibidores de proteassoma e anticorpos monoclonais) (ANVISA, 2022).

A segurança e eficácia do ide-cel foi avaliada através do ensaio clínico KarMMa (*open-label*, multicêntrico, fase II, n=127), que objetivou avaliar a segurança e eficácia do ide-cel em pacientes com MM R/R após no mínimo 4 linhas terapêuticas (IMiD, PI, e anti-CD38). Entre todos os grupos, a taxa de resposta objetiva (do inglês *objective response rate*, ou ORR), que busca parametrizar a proporção de pacientes com redução do tumor através da duração da resposta entre a resposta inicial e a progressão do tumor, foi de 73%, com 33% dos pacientes obtendo resposta completa (RC) ou superior em uma média de 13,3 meses. A sobrevida livre de progressão mediana (do inglês *progression-free survival*, ou PFS), que busca informações de sobrevida global ao corresponder ao tempo desde a randomização até a progressão objetiva do tumor ou morte, foi de 8,8 meses. Os

resultados atualizados foram apresentados na ASCO 2021, com resultado secundário de sobrevida geral mediana de 24,8 meses. A segurança e eficácia de cilta-cel foi avaliada através do ensaio clínico CARTITUDE-1 (*open-label*, fase 1b/II), que demonstrou que cilta-cel induz respostas profundas e duráveis em pacientes MM R/R com histórico de 3 linhas terapêuticas. Entre todos os grupos, ORR foi de 98%, RC foi de 80% e VGPR (*very good partial response*, do inglês), foi de 94,8%. A PFS mediana não foi alcançada e o cilta-cel demonstrou um perfil de segurança favorável. Os dados recentes de acompanhamento de 2 anos para CARTITUDE-1 foram apresentados na ASCO 2022 e mostraram uma taxa de RC de 82,5% e PFS de 2 anos em 60,5% (TANENBAUM, MIETT & PATEL, 2023). No entanto, como os dois estudos foram realizados em coortes distintas, pode haver viés de confusão na comparação prognóstica. Cilta-cel apresentou PFS notável, entretanto, a maior eficácia foi associada a mais eventos adversos, com maiores taxas de STC, neurotoxicidade e citopenias. Apesar do STC de taxa de grau 3 ou superior fosse comparável a de ide-cel, cilta-cel apresentou taxas mais altas de neurotoxicidade de grau 3 ou superior, incluindo sintomas semelhantes ao parkinsonismo.

Estruturalmente, cilta-cel e ide-cel são agentes autólogos CAR-T de segunda geração geneticamente modificados com anticorpos anti-BCMA no ectodomínio com direcionamento contra antígenos BCMA, bem como um transmissor de sinal primário (CDz). Ambos incorporam o CDz-4-1BB como molécula coestimulatória (CDz-4-1BB) no domínio endo. No entanto, ide-cel contém um único scFv murino, e cilta-cel tem um design exclusivo que expressa duas cadeias pesadas de camelídeos (VH), que se ligam a dois epítomos diferentes do antígeno BCMA, o que resulta em maior avidéz de ligação às células-alvo e imunogenicidade reduzida em comparação com ide-cel. Não está claro, no entanto, se isto está relacionado com a melhor profundidade e remissão observada no caso do cilta-cel (SCHELLER, 2024).

Figura 3 – Comparação estrutural entre Ide-cel e Cilta-cel, duas terapias CAR-T anti-BCMA aprovadas.



Fonte: Retirado de SCHELLER, 2024

Os principais eventos adversos relacionados à terapia CAR-T são a STC e a ICANS. A STC ocorre após migração do CAR-T até o local do tumor, onde ocorre reconhecimento do antígeno-alvo expresso nas células tumorais. Posteriormente, as células CAR-T ativadas proliferam, levando à secreção de IFN- γ , TNF- α e catecolaminas, o que ativa tanto as células imunes (macrófagos) quanto não-imunes (endoteliais). A produção de citocinas como IL-6, IL-1, óxido nítrico e TNF- α leva à morte da célula tumoral e ao início da STC, que causa vazamento capilar e danos aos órgãos-alvo com hipotensão. Mediante o favorecimento por uma barreira hematoencefálica alterada, na fase quatro o ICANS pode evoluir pela infiltração de citocinas, CAR-T e células imunológicas no sistema nervoso central. No final, as células T sofrem morte celular induzida pela ativação após a erradicação do tumor, levando à resolução da STC/ICANS (HUGHES, TEACHEY & DIORIO, 2024).

Os eventos adversos capturados no ensaio clínico KarMMa-2 (n=128), foram capturados eventos adversos como neutropenia (91%), STC (84%, sendo grau 3 ou superior em 5%), anemia (70%) e trombocitopenia (63%). Já o ensaio clínico

CARTITUDE-1 (n=97) incluiu eventos adversos como STC (94,8%), neutropenia (96%), anemia (81%), e trombocitopenia (79%). Além disso, os eventos adversos de natureza hematológica de grau 3 ou superior foram neutropenia (95%), anemia (68%), leucopenia (61%), trombocitopenia (60%), e linfopenia (49%), sendo o STC o principal deles entre os que exigiram monitoramento e manejo terapêutico, em geral no grau 1 ou 2 (SCHELLER, 2024).

Com base em seus respectivos ensaios clínicos, tanto o cilta-cel quanto o ide-cel apresentam taxas de resposta geral (ORR) e resultados de sobrevida (PFS) elevados em pacientes com MM R/R, o que é maior eficácia do que as linhas de terapia (LOTs, do inglês *lines of therapy*) convencionais de MM. Ambas as terapias apresentam *outcomes* de eficácia significativamente melhores em pacientes com histórico de três linhas terapêuticas em comparação com terapias de combinação recentemente aprovadas (slinexor em comparação com dexametasona, belantamabe mafodotin e melfalan fluenamida). Essas terapias de combinação atingiram baixo ORR, com faixa entre 26-34%, e um PFS limitado de menos de 5 meses (60-62) (ABEBE, 2022)

4.2 Mecanismos de resistência contra a terapia CAR-T anti-BCMA

Apesar de todos os benefícios apresentados pela terapia, com possível produção nacional para política de incorporação pelo SUS e estudos clínicos conduzidos para outros tratamentos oncológicos e de mieloma, mais de 50% dos pacientes apresentam nova recidiva em período inferior a 12 meses em relação ao início da terapia com CAR-T anti-BCMA. Os mecanismos de resistência à imunoterapia podem levar à progressão da doença, incluindo evolução clonal e subclonal, e a compreensão dos mecanismos subjacentes são essenciais para promover estratégias de prevenção e aumentar a eficácia da terapia CAR-T. Entretanto, o exato mecanismo de resistência pós terapia CAR-T permanece indefinido. Os mecanismos de resistência estão intimamente relacionados a fatores intrínsecos às células CAR-T (exaustão de células T e baixa persistência), ao microambiente tumoral (ligantes imunossupressores) e às próprias células tumorais (anticorpos anti-CAR e escape do antígeno) (SCHELLER, 2024).

4.2.1 Baixa persistência da CAR-T e senescência celular

De acordo com os dados do ensaio clínico NCT02658929 (n=33), as células CAR-T foram detectáveis até 3 meses pós-infusão, chegando à taxa de detecção em somente 20% dos pacientes em 12 meses (RAJE, 2019). Por isso, acredita-se que a perda do manejo sobre o mieloma ocorra devido à não persistência de células CAR-T após os primeiros 3-6 meses. Nesse sentido, o imunofenótipo da subpopulação de células T usada na produção de CAR-T e a qualidade dela pode ser um fator relacionado à sua atividade antitumoral: as subpopulações de células T são heterogêneas e cada subpopulação pode ter capacidade diferente de proliferação e longevidade quando usada para fabricar células CAR-T. Mais especificamente, células T *naïves* e células T de memória central (TMC) mostraram melhor proliferação e processos de senescência e de exaustão mais lentos. Um estudo mostrou que uma percentagem mais elevada de células T CD8⁺ com características de células T *naïves* ou de memória estaminal no produto de aférese estava associada a melhores resultados, uma vez que os investigadores observaram uma expansão *in vivo* mais robusta e uma persistência mais longa. Além disso, os investigadores do estudo demonstraram que a composição de células T é alterada ao longo do tempo conforme a administração de diferentes linhas de quimioterapia, e a frequência de células T de memória precoces em pacientes que receberam mais linhas de tratamento é menor (D'AGOSTINO & RAJE, 2020).

Além disso, uma possibilidade de risco para a baixa persistência é a imunogenicidade de células CAR-T. Até recentemente, a maioria das células CAR-T anti-BCMA avaliadas na clínica derivavam o fragmento scFv de espécies não-humanas (murino para ide-cel e camélideo para cilta-cel). A utilização de scFv não-humano pode induzir imunogenicidade resultante de uma resposta imunitária adaptativa após a infusão de células CAR-T, o que pode desempenhar um papel na limitação da persistência das CARs. O estudo LEGEND-2 com LCAR-B38M (scFv derivado de camélideo com dois diferentes epítopos de BCMA nas células-alvo) mostrou que 6 pacientes (n=17 pacientes com MM refratário e/ou em recidiva) apresentaram altos níveis de anticorpos anti-CAR, com progressão ou nova recidiva em 6 meses. Esta incidência de recidiva foi significativamente maior do que a de

pacientes sem imunogenicidade humoral detectável. Portanto, os anticorpos anti-CAR constituem um alto risco de recidiva após a terapia CAR-T. Neste estudo, 8 pacientes receberam ciclofosfamida e fludarabina como linfodepleção, enquanto 9 pacientes receberam apenas ciclofosfamida. Os 6 pacientes que apresentavam novo episódio de recidiva receberam apenas ciclofosfamida, sugerindo que o regime de linfodepleção tem um impacto essencial na incidência desta imunogenicidade (MANIER, 2022). Nesse sentido, há preocupações em relação ao uso de fragmentos scFv não-humanos na produção de CAR-T, o que poderia induzir uma reação imunológica com produção de anticorpos anti-CAR, possível *clearance* das células T e maior risco de recidiva após a terapia (CHOI & KANG, 2022).

Por fim, possíveis causas da baixa persistência são altos níveis de concentração de CAR, com tendência de agregação de scFv, levando ao desemparelhamento V_H-V_L a partir da interação hidrofóbica intrínseca, comprimento do *spacer* extracelular e composição, que podem ser agonistas do receptor Fc em células que o expressam, levando à ativação/sinalização *off-target*, resultando na crescente sinalização tônica independente do antígeno-alvo, exaustão de células T e induzindo a morte da célula CAR-T (D'AGOSTINO & RAJE, 2020; WANG, 2022).

4.2.2 Exaustão de células T

Mecanismo potencial para a ocorrência de recidiva em terapias anti-BCMA, a diferenciação de células T $CD8^+$ pode ser subvertida para um estado de exaustão caracterizado pela perda da função efetora e diminuição da capacidade proliferativa após estimulação antigênica crônica. Células T hiporresponsivas levam à redução da expressão de citocinas efetoras e à regulação positiva de receptores de *checkpoint* imunológico inibitórios, como morte programada-1 (PD-1), imunoglobulina de células T e mucina 3 (TIM-3), gene-3 de ativação de linfócitos (LAG-3) e imunoreceptor de células T com domínios imunoglobulina e ITIM (TIGIT) (REJESKI, 2023). No contexto de células CAR-T ou anticorpos biespecíficos, as respostas terapêuticas têm sido associadas a maior ratio $CD4:CD8$ e uma maior frequência de células T $CD45RO^- CD27^+ CD8^+$ em pacientes com MM nos estágios iniciais; no geral, fenótipos enriquecidos de células T com exaustão ou senescente são observados em pacientes no estágio mais avançado, o que indica que a qualidade da terapia pode ser significativamente maior nos estágios iniciais da

doença, quando o microambiente é menos imunossuprimido. Entretanto, ainda são necessárias mais evidências para entendimento desse mecanismo de resistência (MANIER, 2022). Além disso, as células CAR-T não têm atuação independente *in vivo*, e dependem de *crosstalk* constante mediado por citocinas com o TME (via IFN-g e IL-12) para sustentar a sua ação efetora a longo prazo (REJESKI, 2023).

4.2.3 Escape do sistema imune

Imunoterapias direcionadas a um único antígeno na superfície da célula tumoral podem induzir o mecanismo de *downregulation* de proteínas enoveladas presentes na superfície celular de células tumorais, reconhecidas pelo fragmento scFv presente na estrutura CAR, evitando o reconhecimento por células do sistema imunológico (CHOI & KANG, 2022). No entanto, o escape do antígeno não parece ser tão frequente no contexto de terapias anti-BCMA, provavelmente devido ao seu papel na proliferação e sobrevivência de células plasmáticas. No estudo KarMMA, o mecanismo de perda de antígeno na recidiva foi observado em apenas um paciente entre 16 pacientes com recidiva por avaliação imuno-histoquímica. Através da mensuração de sBCMA no soro, somente 3 pacientes (n=71) apresentaram níveis baixos ou indetectáveis no momento da progressão da doença, sugerindo perda do antígeno em aproximadamente 4% dos casos (MANIER, 2022). Ainda, a correlação entre o nível de densidade da expressão de BCMA com a resposta à terapia CAR-T anti-BCMA permanece controversa e ainda é discutida: no ensaio bb2121 (ide-cel), o nível de expressão de BCMA em células plasmáticas não se correlacionou com a resposta ao tratamento com BCMA CAR-T (CHOI & KANG, 2022). Entretanto, recentemente foi relatado que a perda de expressão de BCMA pode ser causada por alteração genética, como perda bialélica de BCMA, que pode conferir resistência ao tratamento de resgate com terapia semelhante ou outra terapia direcionada ao BCMA (CHOI & KANG, 2022). A deleção de 16p, incluindo o *locus* BCMA, está presente em aproximadamente 6% a 7% dos pacientes recém-diagnosticados ou recidivantes/refratários, frequentemente junto com a deleção do 17p, com deleção de cópia e segunda mutação de perda de função de cópia. No momento, não se sabe se esses pacientes apresentam maior risco de apresentação do mecanismo de perda do antígeno após a imunoterapia. Paradoxalmente, a perda da expressão de BCMA também foi associada a níveis baixos de sBCMA, produzido

predominantemente por células MM, no momento da progressão com aumento da carga de MM (REJESKI, 2023; SAMUR, 2021). Por fim, células tumorais no mieloma múltiplo possuem subclones heterogêneos que coexistem, com expressão superficial de BCMA variável, bem como são heterogêneas entre diferentes pacientes, o que pode resultar em um cenário em que terapias com um único antígeno-alvo podem ser insuficientes para o manejo a longo prazo da doença, bem como pode induzir à perda do antígeno ou a *downregulation*, levando a um mecanismo de resistência de escape tumoral do sistema imune gerando subclones BCMA negativos (BCMA⁻) (SCHELLER, 2024; YANG, 2023).

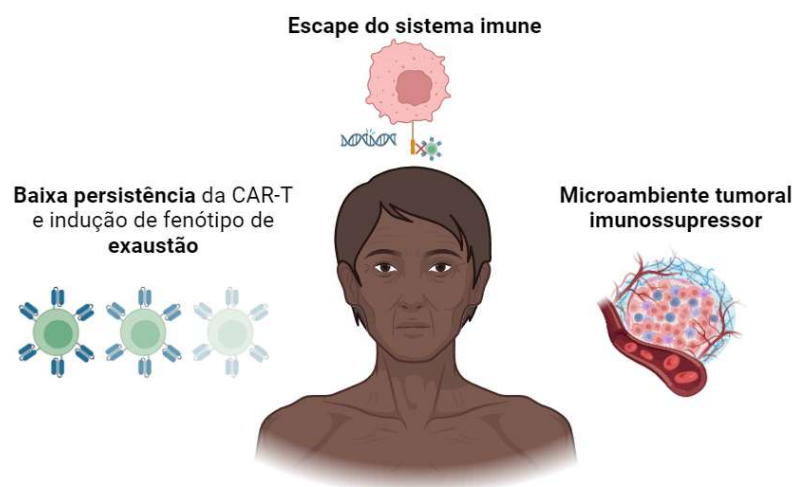
Foram descritos casos de recidivas de BCMA após terapia com células T CAR anti-BCMA. No ensaio NCI, um paciente apresentou uma população persistente de células BCMA⁻ na medula óssea 56 semanas após o tratamento. No momento da progressão do mieloma (68 semanas após o tratamento), a população BCMA⁻ ainda estava presente, mas também foi observada uma população reemergente de células BCMA⁺. No ensaio de Cohen *et al.*, 12/18 (67%) pacientes apresentaram uma redução na intensidade do BCMA em pelo menos um momento pós-infusão, principalmente após o período de 1 mês. Este efeito foi mais frequente em células residuais de MM de pacientes que responderam à terapia em comparação com aqueles que não responderam. No estudo FCARH143, um paciente teve uma recidiva com a evidência de uma população de células plasmáticas MM BCMA⁻ e uma redução geral de 70% na expressão de BCMA entre as células MM BCMA⁺ restantes (D'AGOSTINO & RAJE, 2020).

4.2.4 Microambiente tumoral imunossupressor

Alguns pacientes ainda apresentam recidiva com células MM BCMA⁺ mesmo tendo níveis detectáveis de células CAR-T anti-BCMA, sugerindo que somente a persistência da célula CAR-T e a expressão do antígeno nas células-alvo podem não ser suficientes em relação à imunidade antitumoral a longo prazo (D'AGOSTINO & RAJE, 2020). Os fatores que contribuem para o mecanismo de resistência relacionado ao microambiente tumoral imunossupressor (TME) incluem a inacessibilidade das células do mieloma pelas células CAR-T, dado que as células do mieloma residem no microambiente da medula óssea, consistindo em um amplo espectro de tipos de células e proteínas da matriz extracelular, incluindo fibronectina,

colágeno, laminina e osteopontina. Um fenômeno semelhante foi recentemente ilustrado por imagens intravital que rastreiam células CAR-T CD19 em camundongos portadores de linfoma de células B, que demonstram que células CAR-T ficaram retidas na forma de agregados celulares nos pulmões e não interagiram com o antígeno-alvo. As células do mieloma, em particular, desenvolveram capacidades específicas para escapar à detecção imunitária e evitar a morte pelas células CAR-T (CHOI & KANG, 2022). Citocinas-chave e metabólitos produzidos, como IL-10, IL-6, arginase-1 e TGF- β , bem como células com capacidade imunossupressora, como células T reguladoras (Treg), células B reguladoras (Breg), células supressoras derivadas de mielóide (MDSCs), macrófagos associados a tumores (TAMs) que podem expressar moléculas solúveis ou ligadas à membrana influenciam o prognóstico dos pacientes com MM, protegendo as células tumorais. Uma vez que as citocinas pró-inflamatórias são reguladas positivamente após o tratamento com células CAR-T, esta resposta inflamatória pode, contraditoriamente, apoiar a sobrevivência das células do mieloma. Avanços recentes na tecnologia de análise unicelular permitirão descobrir a composição heterogênea do TME e os principais perfis moleculares associados à imunossupressão. Além disso, existe a possibilidade de que as células CAR-T produzem e secretam moléculas de quimiocinas para ajudar outros tipos de células imunes a trafegar para o tumor (CHOI & KANG, 2022; GAHVARI, 2024).

Figura 3 – Principais mecanismos de resistência à terapia CAR-T anti-BCMA



Fonte: Autoria própria, via BioRender.

4.3 Estratégias de aprimoramento da terapia CAR-T anti-BCMA

Diversas estratégias podem ser utilizadas para demarcar múltiplos antígenos através da terapia CAR-T, incluindo a administração de inibidores de gama-secretase; a coadministração de vários produtos CAR-T; o uso de CARs bicistrônicos, que expressam dois CARs distintos e simultaneamente a partir de um vetor único através de motivos extracelulares separados; em *tandem*, que possuem mais de um site ligante ao antígeno simultaneamente em um único domínio extracelular; cotransdução com diferentes construções de CAR em um produto heterogêneo com subconjuntos, abrigando uma de cada construção CAR individual, além de um terceiro subconjunto abrigando ambos os CARs; combinação com medicamentos, como IMiDs e anticorpos anti-CD38, que podem melhorar as funções das células T e esgotar células imunes inibitórias, como células Treg, células mieloides e células Breg; e regimes de linfodepleção, que podem causar a depleção de células imunossupressoras (SCHELLER, 2024; YANG, 2023). Estratégias de otimização da construção CAR para reduzir a sinalização tônica independente do antígeno, que geralmente resulta na exaustão das células CAR-T, podem prevenir a senescência precoce e promover a persistência (RODRÍGUEZ-LOBATO, 2020).

4.3.1 Inibidores de gama-secretase

A expressão de BCMA na superfície celular é variável, e um grande número de pacientes apresentam menor expressão do ligante após a terapia com CAR-T. O BCMA é eliminado da superfície das células MM pela γ -secretase, localizada na membrana do BCMA, liberando uma forma solúvel de BCMA (sBCMA), que possivelmente serviria como um biomarcador da carga tumoral de MM e resposta ao tratamento – permitindo estratégias de gerenciamento da resistência à terapia – e sequestrando células BAFF, impedindo a sinalização de desenvolvimento normal de células B e células plasmáticas e resultando em níveis reduzidos de anticorpos policlonais (ROMANO, 2021). Além disso, acredita-se que altos níveis de sBCMA possam competir pela ligação ao fragmento scFv, interferindo no reconhecimento de células MM pela CAR-T. Os níveis de sBCMA têm sido relacionados à infiltração de células plasmáticas na medula óssea e podem prever o desfecho dos pacientes

com MM, e altos níveis têm sido associados ao alto risco de progressão de MGUS e MM. Além disso, altos níveis de sBCMA podem limitar a eficácia terapêutica ao revestir o scFv anti-BCMA e, assim, funcionar como um mecanismo de mascaramento de antígeno. No entanto, até o momento, não existe nenhuma evidência clínica sugerindo que os níveis de sBCMA possam impactar negativamente as células CAR-T dirigidas por BCMA (MANIER, 2022). Assim, uma estratégia adotada é a utilização de inibidores de gama-secretase (γ -secretase), que visa elevar a densidade da expressão de BCMA na superfície da célula tumoral do MM a fim de melhorar a eficácia e reduzir o mecanismo de escape do sistema imune. Estudos preliminares demonstraram resultados satisfatórios em relação ao uso da terapia. Estruturas CAR que compreendem domínios de ligação de alta afinidade à glicoproteína BCMA podem permitir a ativação de células CAR-T, mesmo em pacientes com baixa densidade de BCMA na superfície celular.

O direcionamento simultâneo de outros antígenos relacionados ao mieloma, como SLAMF7, receptor acoplado à proteína G, classe C, grupo 5, membro D (GPC5D), TACI, CD19 e CD38 está atualmente sob investigação (YANG, 2023).

4.3.2 Fragmento scFv humano

Os CARs quiméricos (murinos para ide-cel e camelídeos para cilta-cel) possuem potencial imunogenicidade por terem sequências não-humanas, o que constitui um fator limitante da terapia com células CAR-T e eliminação de células CAR-T do sistema imune do paciente. A aplicação de scFv humanizado ou totalmente humano e a simplificação do domínio de ligação ao alvo usando um domínio de ligação apenas de cadeia pesada podem prevenir a rejeição de células CAR-T imunomediada, aumentar a eficácia e promover a persistência de células CAR-T (MANIER, 2022).

Orva-cel é uma tecnologia CAR-T anti-BCMA com ligante scFv totalmente humanizado com o objetivo de reduzir a imunogenicidade. O estudo clínico EVOLVE, fase 1b/2 (n=44, com histórico com média de 7 linhas de tratamento anteriores, 86% deles penta-expostos) apresentou ORR de 82%, com 48% dos pacientes obtendo pelo menos um VGPR. O acompanhamento foi muito curto para avaliar a duração da resposta, mas a companhia patrocinadora descontinuou o tratamento (RODRÍGUEZ-LOBATO, 2020).

A CT053 é outra tecnologia CAR-T anti-BCMA com um scFv humano e 4-1BB como domínio coestimulatório. No estudo clínico LUMMICAR-2 (n=20), a ORR foi de 100% em 14 participantes do estudo, com 11 respostas completas rigorosas (sCR, 78,6%), 2 VGPR e 1 resposta parcial, com taxa \geq VGPR de 92,9% (CHEN, 2021).

4.3.3 Antígeno-alvo duplo

A terapia CAR-T direcionada a um único antígeno aplica pressão seletiva contra células tumorais que expressam o antígeno-alvo, o que pode levar ao processo de *downregulation* após exposição e ao escape das células tumorais devido à limitação da potencial heterogeneidade da expressão do antígeno em células tumorais. Há diferentes estratégias para alcançar o objetivo, como:

- 1) Infusão sequencial de duas células CAR-T diferentes, que possuem diferentes alvos;
- 2) CARs bicistrônicos (em que duas moléculas CAR independentes são codificadas no mesmo vetor);
- 3) CARs tandem bivalentes, que reconhecem dois diferentes antígenos (CHOI & KANG, 2022).

Alguns ensaios clínicos de fase inicial analisaram terapias CAR-T direcionadas a antígeno duplo foram avaliadas com o objetivo de melhorar a taxa de resposta e reduzir recidivas. Muitos alvos têm sido estudados, como ligantes CD138, CD38, CD19, GPRC5D, SLAMF7(CS1), APRIL, TACI, CD229, CD56, MUC1, NKG2D, integrina b7, FcRH5, CCR10, e CD44v6, mas a maioria ainda está na fase pré-clínica, e somente alguns deles são explorados em ensaios clínicos, como CD138, CD38, CD19, GPRC5D, SLAMF7, e integrina b7 (24–27) (NCT03778346) (ZHANG, 2021).

A GC012F é uma tecnologia CAR-T anti-BCMA/CD19, e resultados preliminares (n=16) de pacientes com MM R/R apresentou ORR de 93,8%, com todos eles recebendo VGPR ou superior, e em nível de dose 3, 100% dos pacientes alcançaram resposta completa e doença residual mensurável (DRM) negativo por citometria de fluxo. Como eventos adversos, STC foi observada em 87,5% dos pacientes, com grau de 1 a 2, e 12,5% em pacientes com grau 3; nenhuma neurotoxicidade foi observada. Entretanto, a mediana da duração da resposta no

período de acompanhamento foi de apenas de 7,3 meses no *cut-off* dos dados (MANIER, 2022; CHOI & KANG, 2022).

O CAR-T de alvo duplo CD138/CD38 ou CAR-T de alvo duplo BCMA/GPRC5D está sob investigação em um estudo de fase 1 sobre MM CAR-T (AUTO2) e visa a incorporação do receptor APRIL para atingir tanto BCMA quanto TACI (CHOI & KANG, 2022).

4.3.4 CAR “blindado”

As citocinas, incluindo IL-2, IL-15, IL-21, controlam a expansão *in vivo*, a persistência e a função das células CAR-T. Os atuais produtos CAR-T aprovados incluíam domínios de sinalização TCR e coestimulatórios, e atualmente há planos visando o aumento da eficácia terapêutica do CAR-T via modulação de citocinas. As CARs de quarta geração (4G) são projetadas para secretar citocinas transgênicas na sinalização da CAR. Um exemplo é o uso de IL-12 em TRUCKs de 'células T redirecionadas para morte universal mediada por citocinas'. As células CAR-T modificadas ativaram células efetoras no local do tumor, secretando IL-12 após a ativação. Notavelmente, a IL-12 é uma citocina inflamatória potente com eficácia anticancerígena comprovada. No entanto, a administração sistêmica de toxicidades letais limitantes da dose associadas à IL-12 limita a sua utilização terapêutica. Portanto, as células CAR-T secretoras de IL-12 não só poderiam superar a imunossupressão pelo microambiente tumoral imunossupressor, mas também têm o potencial de entregar IL-12 com segurança aos locais alvo, reduzindo sua toxicidade sistêmica. Devido à sua capacidade de induzir células efetoras da imunidade adaptativa e inata, os TRUCKs secretores de IL-12 podem aumentar a resposta imune endógena contra o câncer. Outras citocinas são capazes de promover as funções das células CAR-T, como IL-18 e IL-15.

Outro exemplo é a coexpressão de IL-15 e IL-21, que induz tanto a ativação de células T quanto a estimulação da imunidade inata. IL-23, outro membro da família IL-12, que secreta células CAR-T, também demonstrou mediar melhora na eficácia terapêutica em modelos de camundongos. No contexto do MM, os sinais pró-inflamatórios no microambiente da medula óssea são propensos ao crescimento tumoral, implicando que as estratégias TRUCK desenvolvidas em MM precisarão

ajustar as citocinas para reduzir os sinais pró-inflamatórios, mantendo respostas antitumorais duráveis (MANIER, 2022)

4.3.5 CAR-NK

As células *natural killer* (NK) têm a capacidade de mediar respostas antitumorais rápidas e, assim, oferecer uma alternativa às células T nas terapias CAR, dado que elas retêm a expressão dos seus receptores ativadores e inibidores e não são limitadas pela expressão de MHC pela célula-alvo como as células T. Assim, ao contrário das células CAR-T, as células CAR-NK ainda podem exercer o seu efeito anti-leucemia “natural” se o antígeno-alvo sofrer *downregulation*. Além disso, dadas as suas diferentes propriedades, as células CAR-NK podem ser mais seguras em relação a complicações clínicas, incluindo STC e neurotoxicidade. Um estudo pré-clínico adicional demonstrou que as células NKG2D-CAR NK e as células BCMA CAR-NK erradicam eficientemente as células MM.

Recentemente, células BCMA CAR NK-92, desenvolvidas pela Asclepius Technology Company Group (Suzhou) Co., Ltd., foram utilizadas para um ensaio de 20 pacientes com MM recidivante/refratário com expressão de BCMA na China em 2019 (NCT03940833). Os nichos da medula óssea são um dos mecanismos sugeridos de recidiva do MM. Resultados promissores derivam de um estudo pré-clínico recente que mostra a eficácia das células NK que co-expressam um CAR anti-BCMA e o receptor de quimiocina CXCR4 para alcançar os locais do tumor e controlar a progressão do MM. Além disso, a maioria dos anticorpos monoclonais atuais aprovados para o tratamento de MM são baseados no ADCC conduzido por células NK, estabelecendo a lógica para o tratamento combinado em MM recidivante/refratário. Assim, a terapia CAR-NK pode representar uma estratégia complementar para tratar pacientes com MM refratários (MANIER, 2022).

4.3.6 Modificação do processo de fabricação

Células CAR-T começam a desaparecer após 3 a 6 meses em relação à primeira infusão e há uma possível relação com a perda do manejo da doença, cuja persistência pode ser melhorada por meio do enriquecimento de células T de memória durante a fabricação do CAR-T. Com esse propósito, a modificação do processo *ex vivo* do produto CAR-T bb2121 está em período de testes no estudo

bb21217, que adicionou o inibidor de fosfoinositídeo 3 quinase (PI3K) “bb007” ao processo de fabricação do bb2121. Entretanto, ainda são necessários dados adicionais para avaliação da diferença da persistência após a modificação *ex vivo* (CHOI & KANG, 2022).

Além disso, para transduzir a construção CAR em células T durante a fabricação de CAR-T, vetores virais como lentivírus ou retrovírus são os mais comumente usados. No entanto, o tamanho da sequência transduzida por vetores virais pode ser limitado e os vetores virais podem causar oncogênese ou mutagênese, além de encarecer a fabricação. O vetor não-viral P-BCMA-101 está sendo desenvolvido para produção de CAR-T por meio do sistema transposon “piggy-Bac” (CHOI & KANG, 2022).

5. CONCLUSÃO

Apesar do avanço observado no desenvolvimento de novas terapias para o mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário nos últimos anos, ainda há múltiplas barreiras relevantes para o sucesso individual do tratamento. Ainda que seja uma terapia promissora, pacientes com MM R/R que utilizam a terapia CAR-T direcionada ao BCMA apresentam nova recidiva em menos de 12 meses em relação ao início da terapia devido a mecanismos ainda não totalmente compreendidos, como baixa persistência da CAR-T, escape do sistema imune, microambiente tumoral e exaustão de células T. A literatura bibliográfica disponível sobre o assunto possibilitou a discussão de mecanismos possivelmente relacionados, mas ainda não há consenso na comunidade científica em relação ao entendimento racional dos mecanismos de resistência que permeiam especificamente essa terapia, especialmente em relação ao mecanismo de escape do sistema imune. Por se tratar de uma neoplasia maligna complexa e rara, com diagnóstico comumente tardio e sobrevida curta, o entendimento dos mecanismos celulares e microambientais de resistência à terapia CAR-T anti-BCMA é um grande aliado para a construção e promoção de estratégias de prevenção e sucesso do tratamento.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A; LICHTMAN, A; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, 6. ed.

ABEBE, E. *et. al.* Ciltacabtagene autoleucel: The second anti-BCMA CAR T-cell therapeutic armamentarium of relapsed or refractory multiple myeloma. **Front. Immunol**, v. 13, 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa aprova registro de produto de terapia avançada para câncer**. 01 Nov 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-registro-de-produto-de-terapia-avancada-para-cancer>>. Acesso em: 06 Jun. 2024.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR (ABHH). **Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre Células Geneticamente Modificadas. IV: Terapia com células CAR-T para pacientes portadores de mieloma múltiplo (2021)** [online, 2021]. Disponível em: <<https://abhh.org.br/wp-content/uploads/2021/08/IV.-Terapia-com-celulas-T-CAR-para-pacientes-portadores-de-mieloma-multiplo-1.pdf>>. Acesso em: 15 jan. 2024.

BHATT, P.; KLOOCK, C.; COMENZO, R. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Review of Available Therapies and Clinical Scenarios Encountered in Myeloma Relapse. **Curr. Oncol**, v. 30, p. 2322-2323, 2023.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Censo de 2022 [online]**. Disponível em: <<https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>>. Acesso em: 04 nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Painel Oncologia - Brasil. **Diagnóstico Detalhado: C90 - Mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos [online]**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/webtabx.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def>. Acesso em: 04 nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Mieloma Múltiplo [Internet]**. 30 mai. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>>. Acesso em: 8 dez. 2023.

CHEN, W. et al. Sustainable Efficacy and Safety Results from Lummicar Study 1: A Phase 1/2 Study of Fully Human B-Cell Maturation Antigen-Specific CAR T Cells (CT053) in Chinese Subjects with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. **Blood**, v. 138, 2021.

CHOI, T.; KANG, Y. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy for multiple myeloma. **Pharmacol Ther.**, v. 232, 2022.

D'AGOSTINO, M.; RAJE, N. Anti-BCMA CAR T-cell therapy in multiple myeloma: can we do better?. **Leukemia**, v. 34, p. 21-34, 2020.

DURIE, B. *et al.* Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). **Blood Cancer J**, v. 10, p. 1-11, 2020.

GAHVARI, Z. *et al.* Update on the current and future use of CAR-T to treat multiple myeloma. **European Journal of Haematology**, v. 112, p. 493-503, 2024.

HUANG, J. *et al.* The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends. **The Lancet Haematology**, v. 9, p. 670-677, 2022. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00165-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00165-X)

HUGHES, A.; TEACHEY, D.; DIORIO, C. Riding the storm: managing cytokine-related toxicities in CAR-T cell therapy. **Semin Immunopathol**, v. 46, n. 5, 2024.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (WHO). **Multiple Myeloma (2022) [online]**. Disponível em:

<<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/35-Multiple-myeloma-fact-sheet.pdf>>. Acesso em: 20 Aug. 2024.

JOHNSONS & JOHNSONS. **CARVYKTI® is the First and Only BCMA-Targeted Treatment Approved by the U.S. FDA for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy.** 2024. Disponível em: <[CARVYKTI® is the First and Only BCMA-Targeted Treatment Approved by the U.S. FDA for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy \(jnj.com\)](#)>. Acesso em: 06 Jun. 2024.

MANIER, S. *et al.* Current state and next-generation CAR-T cells in multiple myeloma. **Blood Reviews**, v. 54, 2022.

MELO, Nina. Observatório de Oncologia. **Epidemiologia do Mieloma Múltiplo e distúrbios relacionados no Brasil** [online]. Disponível em: <<https://observatoriodeoncologia.com.br/epidemiologia-do-mieloma-multiplo-e-disturbios-relacionados-no-brasil/>>. Acesso em: 18 fev. 2023.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). National Cancer Institute. **CAR T-cell therapy** [online, s.d.]. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/car-t-cell-therapy>>. Acesso em: 15 jan. 2024.

PADALA, S.A *et al.* Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. **Med. Sci**, v. 9, n. 3, 2021. <https://doi.org/10.3390/medsci9010003>

QUE, Y. *et al.* Anti-BCMA CAR-T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients With Extramedullary Disease: A Single Center Analysis of Two Clinical Trials. **Front Immunol**, v. 12, 2021.

RAJE, N. *et al.* Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. **N Engl J Med**, v. 380, n. 18, p. 1726-1737, 2019.

RAJKUMAR, V. *et al.* Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. **Blood**, v. 117, n. 118, p. 4691–4692, 2011.

RAJKUMAR, V. Multiple Myeloma: 2022 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. **Am J Hematol**, v. 8, p. 1086-1107, 2022.

REJESKI, K. *et al.* Mechanisms of Resistance and Treatment of Relapse after CAR T-cell Therapy for Large B-cell Lymphoma and Multiple Myeloma. **Transplantation and Cellular Therapy**, v. 29, p. 418-428, 2023.

RODRÍGUEZ-LOBATO, L. *et al.* CAR-T Cells in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Directions. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 2020.

ROMANO, A. *et al.* Mechanisms of Action of the New Antibodies in Use in Multiple Myeloma. **Frontiers in Oncology**, v. 11, 2021.

SAMUR, M. K. *et al.* Biallelic loss of BCMA as a resistance mechanism to CAR T cell therapy in a patient with multiple myeloma. **Nature Communications**, v. 12, n. 868, 2021.

SHELLER, L. *et al.* BCMA CAR-T cells in multiple myeloma—ready for take-off? **Leukemia & Lymphoma**, 2024, v. 65, n. 2, p. 143-157.

SHAH, D. *et al.* Medscape, 2024. **Multiple Myeloma: Pathophysiology [online]**. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/204369-overview?form=fpf#a3>. Acesso em: 31 Aug. 2024.


TANENBAUM, B.; MIETT, T.; PATEL, S. The emerging therapeutic landscape of relapsed/refractory multiple myeloma. **Ann Hematol**, v. 102, p. 1–11, 2023.

WANG, Z. *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022.


YANG, J. *et al.* BCMA-targeting chimeric antigen receptor T-cell therapy for multiple myeloma. **Cancer Letters**, v. 553, 2023.

YU, B.; JIANG, T.; LIU, D. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. **J. Hematol Oncol**, v. 13, n. 125, 2020.

ZHANG, X. *et al.* CAR-T cell therapy in multiple myeloma: current limitations and potential strategies. **Front Immunol**, v. 14, 2023.

Documento assinado digitalmente
 BRUNA FERREIRA DA SILVA
Data: 10/10/2024 00:46:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura da aluna

Documento assinado digitalmente
 JOAO AGOSTINHO MACHADO NETO
Data: 11/10/2024 14:01:37-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura do orientador