

CÉLULAS CAR-T E CÉLULAS-TRONCO: SINERGIA TERAPÊUTICA E REVOLUÇÃO NA MEDICINA REGENERATIVA

CAR-T CELLS AND STEM CELLS: THERAPEUTIC SYNERGY AND REVOLUTION IN REGENERATIVE MEDICINE

Victória Alferis Lima ¹
Maria Vitória da Silva Xavier ²
Mariza Brandão Palma ³
Anísio Francisco Soares ⁴

1. Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE
E-mail: victoria.alferis@ufrpe.br
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/1106676516185151>
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0595-2376>

2. Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE
E-mail: mariavitoria.xavier@ufrpe.br
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/0020041031586518>
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6612-4769>

3. Doutora em Biologia Animal pela Pós-Graduação em Biociência Animal
Universidade Federal Rural de Pernambuco
E-mail: mariza.palma@ufrpe.br
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/5056572269695104>
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6809-8396>

4. Doutor em Bioquímica e Fisiologia pelo Institut National des Sciences Appliquées de Lyon
Universidade Federal Rural de Pernambuco
E-mail: anisio.soares@ufrpe.br
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/9044747136928972>
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1493-7964>

RESUMO: Nas últimas décadas, a terapia celular tem demonstrado inúmeros avanços, dentre eles se destacam a imunoterapia das CAR-T juntamente com as células-tronco em diferentes áreas, por exemplo: neoplasias, doenças autoimunes e doenças crônicas infecciosas como o HIV/AIDS. A sua capacidade sinérgica emerge como uma alternativa de intervenção para patologias refratárias em relação a tratamentos convencionais, abrindo espaço para uma gama de novas possibilidades. Devido a isto, este artigo tem como objetivo evidenciar, através de uma revisão literária, os aspectos práticos da utilização das células CAR-T, bem como as possibilidades de aplicação em conjunto dessas com células-tronco e seu potencial na terapia celular. Para este estudo, foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e ScienceDirect, utilizados os descritores “*Car-t cells and mesenchymal stem cells*”; “*Mesenchymal stem cells and cart-t*”; “*Autoimmune and Stem Cells*”; “*HIV and CAR-T Together With Stem Cells*”; “*Applicability of CAR-T cells in Mesenchymal Stem Cells*”. Os artigos apresentaram benefícios em relação ao uso das células-tronco com as CAR-T a partir de uma melhora em sua capacidade antitumoral e ainda proporcionando uma defesa imunológica natural do organismo. Apesar disto, algumas limitações ainda são vistas, como baixa persistência e alto custo de produção, fazendo-se necessários mais estudos sobre a temática e investimentos para estabelecer a sua aplicação terapêutica.

Palavras-chave: autoimunes; cânceres hematológicos; engenharia genética; imunoterapia; tumores sólidos.

ABSTRACT: In recent decades, cell therapy has demonstrated numerous advances, including CAR-T immunotherapy together with stem cells in different areas, for example: neoplasms, autoimmune diseases and chronic infectious diseases such as HIV/AIDS. Its synergistic capacity emerges as an alternative intervention for refractory pathologies in relation to conventional treatments, opening up space for a range of new possibilities. Due to this, this article aims to highlight, through a literary review, the practical aspects of using CAR-T cells, as well as the possibilities of applying them together with stem cells and their potential in cell therapy. For this study, searches were carried out in the following databases: PubMed, Scielo and ScienceDirect, using the descriptors “*Car-t cells and mesenchymal stem cells*”; “*Mesenchymal stem cells and cart-t*”; “*Autoimmune and Stem Cells*”; “*HIV and CAR-T Together With Stem Cells*”; “*Applicability of car-t cells in Mesenchymal Stem Cells*”. The articles presented benefits in relation to the use of stem cells with CAR-T, based on an improvement in their antitumor capacity and also providing the body's natural immunological defense. Despite this, some limitations are still seen, such as low persistence and high production costs, making further studies on the subject and investments necessary to establish its therapeutic application.

Keywords: autoimmune; genetic engineering; hematological cancer; immunotherapy; solid tumors.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a terapia celular tem se destacado como uma subdisciplina da biologia médica, impulsionada pelos avanços biotecnológicos e pelo aumento de doenças refratárias aos tratamentos convencionais. Essas novas abordagens terapêuticas, que incluem o uso de células autólogas ou alogênicas cultivadas e manipuladas *ex vivo*, trazem uma perspectiva inovadora para o tratamento de doenças complexas e para a medicina regenerativa. Entre as diversas técnicas disponíveis, a utilização de células-tronco, com suas conhecidas capacidades de proliferação e diferenciação, tem ocupado um papel central na terapia celular, sendo amplamente investigada para o tratamento de uma vasta gama de condições patológicas (Trounson; McDonald, 2015; Speroni; Menezes, 2014; Ruiz; Bydlowski; Seber, 2009). A terapia celular não apenas complementa e potencializa os protocolos já estabelecidos, mas também se apresenta como uma nova vertente da medicina regenerativa, oferecendo inúmeras possibilidades terapêuticas. Nesse contexto, as células-tronco se destacam como protagonistas, sendo amplamente reconhecidas por sua capacidade de proliferação, autorrenovação e diferenciação em células especializadas de tecidos adultos (Tian *et al.*, 2023). Elas são classificadas em três categorias principais: células-tronco embrionárias, células-tronco adultas e células-tronco pluripotentes induzidas (Carvalho; Rodrigues, 2023).

As células-tronco embrionárias são caracterizadas por sua pluripotência, o que significa que possuem a capacidade de se diferenciar em qualquer tecido do corpo, exceto as células germinativas. Elas estão presentes em embriões na fase de blastocisto, especificamente na massa celular interna (Rocha *et al.*, 2023). Já as células-tronco adultas são multipotentes e encontram-se em diversos tecidos do organismo, como a medula óssea, tecido adiposo, polpa dentária e cordão umbilical. Elas podem se diferenciar em células do tecido no qual residem, promovendo a regeneração. Devido à sua abundância em várias partes do corpo, são amplamente utilizadas em transplantes para tratar diversas doenças (Pereira, 2008).

As células-tronco pluripotentes induzidas são células adultas que foram reprogramadas pela indução de fatores de transcrição, retornando a um estado embrionário e, assim, adquirindo pluripotência (Zakrzewski *et al.*, 2019; Barbieri de Souza, 2022). Em paralelo, uma nova abordagem imunoterápica, conhecida como terapia CAR-T, emergiu. Aprovada pela FDA em 2017 sob os nomes comerciais Kymriah e Yescarta, essa terapia é utilizada no tratamento de doenças como leucemia e linfoma (Rocha *et al.*, 2023). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também aprovou o uso da terapia CAR-T na Resolução n.º 560, de 18 de fevereiro de 2022, demonstrando o crescente interesse em entender, pesquisar e aplicar essa nova tecnologia. O termo CAR-T refere-se às "células T com receptor de antígeno quimérico", que são células T geneticamente modifi-

cadas para expressar receptores sintéticos capazes de reconhecer antígenos específicos sem depender das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), permitindo a identificação de uma ampla gama de alvos (Chen; Abila; Mostafa Kamel, 2023) e sendo uma estratégia de combate a tumores sólidos que comumente se utilizam da diminuição de expressão de antígenos para se evadir do sistema imune. Diferente de muitos tratamentos convencionais, essa imunoterapia celular visa fortalecer as defesas naturais do corpo, proporcionando um efeito terapêutico mais prolongado (Zhang; Zhang, 2020). Esses avanços têm demonstrado resultados promissores, induzindo remissões significativas em neoplasias malignas (Zhang *et al.*, 2023) e mobilizando o próprio sistema imunológico do paciente para combater cânceres, doenças autoimunes e infecções.

A estrutura das células CAR-T é composta por três domínios principais: o domínio extracelular, onde ocorre a ligação da célula T ao antígeno tumoral por meio do fragmento variável de cadeia única (scFV); o domínio transmembranar; e o domínio intracelular, formado pela cadeia zeta da molécula CD3 (Solano *et al.*, 2023). A terapia com células CAR-T evoluiu para sua quarta geração. A primeira geração consistia apenas no domínio de sinalização CD3 zeta, resultando em uma ação de curta duração no organismo e maior susceptibilidade à apoptose. A segunda geração incorporou moléculas coestimuladoras ao CD3 zeta, prolongando a resposta imunológica. A terceira geração acrescentou mais duas moléculas coestimuladoras, e a quarta, que é a mais utilizada atualmente, combina a segunda geração com a capacidade de liberar citocinas, como as interleucinas. Estas células são chamadas de TRUNKs, do inglês "*T-cells redirected for universal cytokine-mediated killing*" (Mitra *et al.*, 2023; Tokarew *et al.*, 2018; Gill; Maus; Porter, 2016). A produção dessas células envolve a coleta de células T, que pode ser autóloga ou alogênica, por meio de aférese, um processo no qual o sangue é retirado de um doador, separado em seus componentes e a fração desejada é retida para uso posterior (Conceição *et al.*, 2020). As células selecionadas podem passar por processos de purificação para otimizar a fração desejada. Em seguida, são ativadas *in vitro* com a presença de anticorpos anti-CD3 e anti-CD28, e, posteriormente, submetidas à transferência gênica por meio de um vetor viral que codifica o receptor CAR, promovendo sua incorporação permanente ao introduzir o RNA. Após esse procedimento, as células são expandidas *ex vivo* e preparadas para serem aplicadas ao paciente por infusão (Soares *et al.*, 2022; Ramos *et al.*, 2021; Seber *et al.*, 2021).

Quando combinadas com células CAR-T, as células-tronco mesenquimais (CTM) não apenas potencializam a eficácia terapêutica, mas também ajudam a reduzir os efeitos adversos da imunoterapia, criando um microambiente mais favorável para a ação das células T modificadas. Esse efeito sinérgico decorre da capacidade das CTM de modular a resposta imune e reduzir a inflamação, proporcionando condições adequadas para a persistência e atividade

prolongada das células CAR-T no tratamento de neoplasias e outras doenças graves (Yan; Li; Zhang, 2023). Além disso, as CTM podem atuar como plataformas para a engenharia genética das células CAR-T (Huang *et al.*, 2023), facilitando sua produção em larga escala e melhorando a qualidade das terapias personalizadas. Riet e Chmielewski (2022) sugerem que as células CAR-T reguladoras podem ser eficazes no tratamento de doenças autoimunes, modulando a resposta imunológica hiperativa que caracteriza essas condições. A eficácia dessa abordagem é demonstrada em estudos como o de Mackensen *et al.* (2022), que evidenciam bons resultados com terapias CAR-T anti-CD19 no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico. A combinação entre CTM e células CAR-T reflete o progresso contínuo da medicina regenerativa, ampliando as possibilidades de tratamento para pacientes que necessitam de alternativas às terapias convencionais (Ando *et al.*, 2021).

Essa abordagem busca maximizar a eficácia terapêutica das células CAR-T, promovendo um ambiente propício para sua atividade prolongada e fortalecendo as respostas imunológicas contra diversas patologias. Como resultado, essa combinação promissora está sendo explorada em uma variedade de doenças graves, incluindo doenças autoimunes (Baker; June, 2022) e infecções crônicas, como o HIV/AIDS (Salgado *et al.*, 2023). Barber-Axthelm *et al.* (2021) demonstraram que células CAR-T derivadas de células-tronco são capazes de migrar para reservatórios virais, abrindo novas perspectivas para o tratamento de infecções crônicas como o HIV. Em um estudo com modelos de macacos, essas células mostraram eficácia ao localizar e atacar reservatórios de HIV, uma das principais barreiras à erradicação do vírus. Esses avanços marcam um progresso significativo na terapia celular, expandindo as opções terapêuticas disponíveis e alterando as perspectivas de tratamento para pacientes com condições antes consideradas intratáveis.

As pesquisas mais recentes no campo das células CAR-T têm se concentrado em explorar novas estratégias para aprimorar sua eficácia e aplicação clínica. Uma inovação importante é o desenvolvimento das células CAR-T modulares universais (MU-CAR-T), que combinam células T alogênicas com fragmentos de diferentes anticorpos por meio de ligações covalentes (Chen *et al.*, 2024). Essa abordagem permite uma personalização mais ampla das células CAR-T, aumentando sua capacidade de atingir uma variedade maior de alvos antigênicos de maneira precisa e eficiente. Esses avanços não apenas demonstram o progresso técnico na terapia celular, mas também ressaltam seu potencial contínuo para transformar o tratamento de condições complexas e refratárias, pavimentando o caminho para uma medicina regenerativa mais integrada e eficaz.

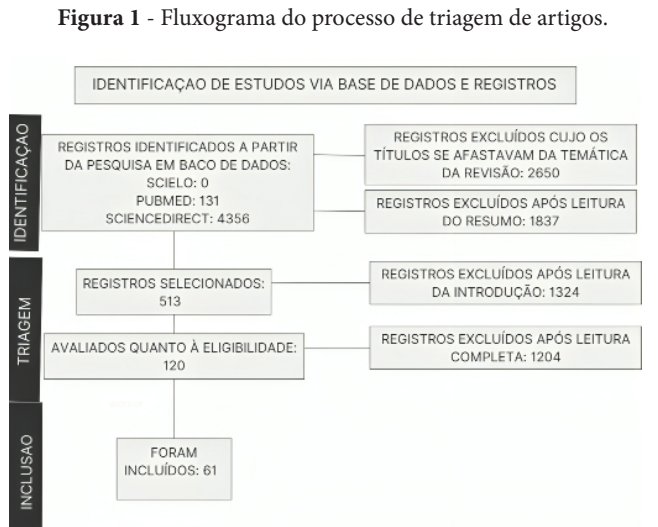
Portanto, o presente estudo tem como objetivo, por meio de uma revisão abrangente da literatura, abordar os aspectos práticos da utilização das células CAR-T, assim como explorar as possibilidades de sinergia entre essas células e células-tronco, destacando seu potencial terapêutico na medicina celular.

METODOLOGIA

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados pelos motivos: PubMed por sua cobertura ampla na literatura biomédica; ScienceDirect foi incluída por sua relevância em biotecnologia e imunoterapia, e a Scielo, por incluir publicações relevantes em português e espanhol, embora não tenham sido encontrados artigos nesta base.

A figura 1 mostra a quantidade de artigos incluídos e excluídos. Os critérios usados para a seleção dos registros científicos foram realizados por dois autores independentes e discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os mesmos. A varredura dos artigos foi feita utilizando as seguintes palavras-chave: "Car-T cells and mesenchymal stem cells", "Mesenchymal stem cells and Car-T", "Autoimmune and Stem Cells", "HIV and CAR-T Together With Stem Cells", e "Applicability of Car-T cells in Mesenchymal Stem Cells".

A triagem dos artigos foi feita com base na leitura de títulos, resumos e introduções, sendo incluídos aqueles classificados como ensaios clínicos, pré-clínicos e revisões sistemáticas que mencionavam as células CAR-T e CAR-T combinadas com células-tronco. Ademais, os artigos incluídos foram avaliados de acordo com a qualidade dos trabalhos, que apresentavam robustez de dados e rigor científico. O período considerado para a seleção foi de sete anos, abrangendo de 2017 (ano de aprovação do primeiro tratamento com as CAR-T, pelo Food and Drug Administration - FDA) a 2024. Após a triagem inicial, uma nova fase de exclusão foi aplicada para eliminar textos que não abordavam diretamente a aplicação das CAR-T ou se distanciavam do tema central do estudo, como visto na figura 1.



Fonte: autores, 2025.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aporte da CTM à CAR-T

A combinação de células-tronco mesenquimais (CTMs) e células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) apresenta grande potencial. Essa abordagem explora as características complementares de ambos os tipos celulares para aumentar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos adversos associados à imunoterapia (Pedro Júnior *et al.*, 2023), como a elevada liberação de citocinas e reações imunológicas adversas. Nesse contexto, as CTMs desempenham um papel crucial devido a algumas das suas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias, contribuindo para a supressão de respostas imunológicas exacerbadas e criando um microambiente tumoral que favorece a persistência das células CAR-T (Yan, Li, Zhang, 2023). A integração de CTMs com células CAR-T direcionadas a antígenos específicos, contra o câncer de próstata, por exemplo, pode potencializar a eficácia terapêutica, ao mesmo tempo em que minimiza os efeitos colaterais associados à imunoterapia (Silva *et al.*, 2024).

Estudos como o de June *et al.* (2018) fornecem uma compreensão mais aprofundada acerca dos mecanismos, eficácia clínica e desafios dessa nova abordagem, esclarecendo os mecanismos moleculares subjacentes à atividade das CART e demonstrando, por meio de ensaios clínicos, resultados promissores em diferentes tipos de câncer, reforçando a robustez dessa estratégia. Observa-se que as CTMs secretam uma ampla gama de fatores bioativos – entre os quais se destacam citocinas, quimiocinas e vesículas extracelulares – os quais, de maneira integrada, atenuam processos inflamatórios (Smith *et al.*, 2024), promovem a regeneração tecidual e regulam os mecanismos apoptóticos, culminando na eliminação seletiva de células tumorais enquanto preservam a integridade das células normais (Neeplapu *et al.*, 2018). Em consequência, ocorre a indução seletiva da morte de células tumorais, mantendo, simultaneamente, a integridade das células normais (Chen *et al.*, 2024). Dessa forma, a integração das propriedades imunomoduladoras das CTMs com as capacidades citotóxicas das CAR-T reforça a eficácia antitumoral, consolidando essa associação como uma estratégia terapêutica promissora (Rodriguez *et al.*, 2023).

O desenvolvimento de estratégias voltadas à modulação genética revela-se indispensável para mitigar os riscos inerentes à persistência e à potencial toxicidade das células terapêuticas, viabilizando a transição dos resultados experimentais para aplicações clínicas em larga escala. Em síntese, a conjugação entre CTMs e CAR-T não apenas intensifica a resposta antitumoral, mas também abre perspectivas para intervenções mais seguras e duradouras no combate a neoplasias resistentes aos tratamentos convencionais (Huang *et al.*, 2023).

Cânceres hematológicos

A combinação de células CAR-T com CTMs tem mostrado resultados promissores em malignidades hematológicas, como leucemias e linfomas, demonstrando eficácia na potencialização da resposta imunológica com os medicamentos Kymriah e Yescarta (Rocha *et al.*, 2023). Diferente dos tumores sólidos, essas neoplasias afetam o sangue e o sistema linfático, o que dificulta intervenções cirúrgicas, tornando a quimioterapia, radioterapia e imunoterapia as abordagens mais comuns (Silveira *et al.*, 2021; Araújo *et al.*, 2020). As células CAR-T atuam identificando e destruindo células neoplásicas, enquanto as CTMs oferecem suporte à sobrevivência e funcionalidade das CAR-T, além de promover a regeneração de células hematopoiéticas saudáveis (Li *et al.*, 2017; Shi *et al.*, 2025; Finck; Gill; June, 2020).

O tratamento com cinco diferentes terapias CAR-T já foi aprovado pela FDA para cânceres hematológicos. O uso de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC) juntamente com CAR-T prolonga o tempo de retenção celular e os efeitos citotóxicos sobre células tumorais, oferecendo maior eficácia em tratamentos in vivo (Zhang *et al.*, 2020; Sami, 2023). Estudos como o de Dai *et al.* (2020) e Hirayama *et al.* (2019) evidenciam a eficácia das CAR-T no tratamento de leucemia linfóide aguda e linfoma folicular, com altas taxas de remissão. Outros estudos destacam a sinergia entre CTMs e CAR-T, que potencializam a resposta imunológica e reduzem a apoptose celular (Yan, Li, Zhang, 2023).

HIV e doenças autoimunes

Além do câncer, a sinergia entre CAR-T e CTMs está sendo investigada em doenças autoimunes e infecções crônicas, como HIV/AIDS. A capacidade das CTMs de regular a resposta imunológica abre novas possibilidades terapêuticas para essas condições. No caso do HIV, a formação de reservatórios virais representa um grande desafio, e células CAR-T modificadas estão sendo usadas para localizar e destruir células infectadas (Barber-Axthelm *et al.*, 2021). Estudos pré-clínicos mostram que células CAR-T derivadas de células-tronco podem alcançar esses reservatórios virais, oferecendo uma nova esperança para a remissão funcional ou até a cura do HIV/AIDS. As CAR-T também demonstram potencial para modular seletivamente respostas autoimunes, como no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide, sem comprometer a imunidade normal (Riet e Chmielewski, 2022; Mackensen *et al.*, 2022).

Porém, alguns desafios persistem, como a síndrome de liberação de citocinas e a neurotoxicidade associadas às CAR-T. Além disso, os custos elevados e a complexidade do processo de produção limitam sua acessibilidade e disseminação em larga escala (Madeira *et al.*, 2023). Para o futuro, é essencial continuar investindo em pesquisas para melhorar a segurança, eficácia e viabilidade dessas terapias (Chen *et al.*, 2024).

Limitações das CAR-T

Este tipo de célula tem ganhado destaque perante o ramo científico da imunoterapia devido a resultados positivos que vem demonstrando em pesquisas e por ser uma estratégia personalizada. O seu impacto em ensaios clínicos tem sido positivo, com apresentação de eficácia terapêutica contra doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico e esclerose sistêmica assim como contra cânceres hematológicos recidivos/refratários, como o linfoma não-Hodgkin de células B, leucemia linfoblástica aguda, e também em mieloma múltiplo, este que no estudo de Xu *et al.* de 2024 um grupo de pacientes demonstraram respostas positivas por mais de seis anos com recuperação da imunidade normal e melhora da qualidade de vida após aplicação de terapia CAR-T (Shi *et al.*, 2024; Muller *et al.*, 2024; Sun *et al.*, 2024).

Contudo, apesar das muitas vantagens, as células CAR-T ainda enfrentam limitações significativas. O custo elevado, que pode ultrapassar 400 mil dólares, é uma barreira importante, sendo resultado de um processo complexo que envolve extração, manipulação, criopreservação e controle de qualidade em centros especializados (Félix *et al.*, 2023; Harrison *et al.*, 2019). Além disso, a toxicidade associada à liberação excessiva de citocinas pode provocar inflamação sistêmica grave, levando à falência de órgãos em casos extremos (MORRIS *et al.*, 2021).

A curta duração da persistência das células CAR-T, sua exaustão e a evasão do sistema imunológico pelo tumor são outros desafios. Tumores sólidos, por exemplo, podem liberar moléculas imunossupressoras como IL-10 e TGF- β , ou expressar PD-1 e PDL-1, bloqueando a atividade das CAR-T (Sternier e Sternier, 2021; Lesch *et al.*, 2020; Kim e Moon, 2017). Além disso, o escape antigênico, onde o tumor perde ou modifica os antígenos que as CAR-T reconhecem, resulta em recidiva do câncer, evidenciando a necessidade de estudos que busquem superar esses obstáculos (Majzner e Mackall, 2018).

Perspectivas futuras

As células CAR-T e as células-tronco têm se mostrado revolucionárias no campo da imunoterapia, oferecendo uma abordagem moderna e altamente refinada, com capacidades imunomoduladoras que permitem o uso da própria maquinaria biológica dos pacientes. Ao serem autólogas, essas células oferecem uma vantagem significativa em relação a outros tratamentos, como a quimioterapia e a radioterapia, que muitas vezes causam efeitos adversos severos ou aumentam o risco de rejeição.

Desde sua aprovação, diversos ensaios clínicos têm sido conduzidos, e os resultados têm sido promissores, demonstrando desde a estabilização da doença até remissões duradouras. Essas terapias têm sido eficazes no tratamento de doenças como mieloma múltiplo, leucemias e linfomas de células B e T, sendo

consideradas uma opção valiosa (Ajina e Maher, 2019). No entanto, ainda há desafios que precisam ser superados. As células CAR-T mostram baixa eficácia em tumores sólidos devido à dificuldade de direcionamento, infiltração e sobrevivência em um ambiente tumoral altamente imunossupressor (Sanber; Joseph; Ahmed, 2020). Além disso, há uma lacuna na literatura sobre a sinergia entre as células CAR-T e células-tronco como suporte estabilizador, o que requer mais investigação.

Com base nos resultados positivos obtidos até agora, bem como nas questões que ainda precisam ser resolvidas, o interesse na terapia com CAR-T e células-tronco continua a crescer exponencialmente. Esse crescente interesse tem impulsionado a realização de novos experimentos clínicos, com o objetivo de aprofundar o conhecimento sobre as nuances dessas terapias. Espera-se que, à medida que mais estudos sejam realizados e as técnicas sejam aprimoradas, o uso combinado de células CAR-T e células-tronco mesenquimais (CTM) possa eventualmente se tornar o padrão ouro no tratamento de diversas patologias (Lee e Kim, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia celular tem se destacado como uma promessa na biologia médica, impulsionada pelos avanços biotecnológicos e pela crescente demanda de alternativas para doenças que não respondem aos tratamentos convencionais. Células-tronco e células CAR-T se sobressaem por suas notáveis capacidades de proliferação, autorrenovação e diferenciação, oferecendo novas perspectivas para a medicina regenerativa. A sinergia entre esses tipos celulares tem demonstrado resultados promissores no tratamento de tumores sólidos e neoplasias hematológicas, aumentando a eficácia terapêutica e reduzindo os efeitos adversos. Além disso, o uso dessas células em doenças autoimunes e infecções crônicas, como HIV/AIDS, aponta para um futuro promissor na medicina personalizada, com soluções mais eficazes e duradouras. No entanto, ainda há desafios a serem enfrentados, como a segurança a longo prazo, os custos elevados e a complexidade do processo de produção. O contínuo investimento em pesquisa é essencial para aprimorar essas terapias e ampliar seu acesso, consolidando a terapia celular como uma verdadeira revolução no tratamento de condições severas e refratárias.

AGRADECIMENTOS

A coordenação do Grupo de Estudos em Experimentação Animal e Terapia Celular (GEEATEC), juntamente com o Laboratório de Fisiologia e Cirurgia Experimental (LAFICE) e a Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).

REFERÊNCIAS

- ANDO, Makoto *et al.* Rejuvenating Effector/Exhausted CAR T Cells to Stem Cell Memory-Like CAR T Cells By Resting Them in the Presence of CXCL12 and the NOTCH Ligand. **Cancer Research Communications**, v. 1, n. 1, p. 41-55, 2021.
- ARAÚJO, D. F. B. *et al.* Hematological and biochemical toxicity analysis of chemotherapy in women diagnosed with cervical cancer. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**. 2020.
- AJINA, A.; MAHER, J. Synergistic combination of oncolytic virotherapy with CAR T-cell therapy. Em: **Progress in Molecular Biology and Translational Science**. Elsevier. p. 217–292, 2019.
- BAKER, Daniel J.; JUNE, Carl H. (2022) CAR T therapy extends its reach to autoimmune diseases. **Cell**, v. 185, n. 24, p. 4471–4473. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.10.026>.
- BARBER-AXTHELM, Isaac M. *et al.* Stem cell-derived CAR T cells traffic to HIV reservoirs in macaques. **JCI Insight**, v. 6, n. 1. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141502>, 2021.
- CARVALHO, Luiz Felipe Chaves; RODRIGUES, Fabiano de Abreu Agrela. Uso de células-tronco no tratamento dos atletas. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, v. 15, n. 8, p. 7395–7406, 2023.
- CONCEICAO, L. C. *et al.* Coleta Por aférese: Um relato de experiência. **Hematology, transfusion and cell therapy**, v. 42, p. 334, 2020.
- CHAN, L. Y. *et al.* CAR-T cells/-NK cells in cancer immunotherapy and the potential of MSC to enhance its efficacy: A review. **Biomedicines**, v. 10, n. 4, p. 804, 2022.
- CHEN T, Deng J, Zhang Y, Liu B, Liu R, Zhu Y, Zhou M, Lin Y, Xia B, Lin K, Ma X, Zhang H. The construction of modular universal chimeric antigen receptor T (MU-CAR-T) cells by covalent linkage of allogeneic T cells and various antibody fragments. **Mol Cancer**. 2024 Mar 11;23(1):53. doi: 10.1186/s12943-024-01938-8. PMID: 38468291; PMCID: PMC10926606.
- CHEN, Y.-J.; ABILA, B.; MOSTAFA KAMEL, Y. CAR-T: What is next? **Cancers**, v. 15, n. 3, p. 663, 2023.
- CHEN, Zhuo; XIA, Xue Wei; YAO, Mengwei; YANG, Yi; AO, Xiang; ZHANG, Zhaoqi; GUO, Li; XU, Xiang. The dual role of mesenchymal stem cells in apoptosis regulation. **Morte Celular e Doença**, v. 15, n. 250. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06620-x>, 2024.
- DAI, H. *et al.* Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. **Journal of hematology & oncology**, v. 13, n. 1, 2020.
- FÉLIX, O. *et al.* Experiência no transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas periféricas em pacientes com peso igual ou inferior a 25 kg. **Hematology, transfusion and cell therapy**, v. 45, p. S512–S513, 2023.
- FINCK, A.; GILL, S. I.; JUNE, C. H. Cancer immunotherapy comes of age and looks for maturity. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 2020.
- GILL, S.; MAUS, M. V.; PORTER, D. L. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. **Blood Reviews**, v. 30, n. 3, p. 157–167, 2016.
- HARRISON, R. P. *et al.* Chimeric antigen receptor-T cell therapy manufacturing: modelling the effect of offshore production on aggregate cost of goods. **Cytotherapy**, v. 21, n. 2, p. 224–233, 2019.
- HIRAYAMA, A. V. *et al.* High rate of durable complete remission in follicular lymphoma after CD19 CAR-T cell immunotherapy. **Blood**, v. 134, n. 7, p. 636–640, 2019.
- HUANG, Shengkang *et al.* Deciphering and advancing CAR T-cell therapy with single-cell sequencing technologies. **Molecular Cancer**, v. 22, n. 1, 6 maio 2023.
- JUNE, C.H. *et al.* CAR T Cell Immunotherapy for Human Cancer. **Science**, v. 359, n. 6382, p. 1361–1365. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aao1485>, 2018.
- KIM, S.; MOON, E. K. Development of novel avenues to overcome challenges facing CAR T cells. **Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine**, v. 187, p. 22–31, 2017.
- LI, M. *et al.* Application of induced pluripotent stem cell technology to the study of hematological diseases. **Cells** (Basel, Switzerland), v. 6, n. 1, p. 7, 2017.
- LESCH, S. *et al.* Determinants of response and resistance to CAR T cell therapy. **Seminars in cancer biology**, v. 65, p. 80–90, 2020.
- LEE, Y.-H.; KIM, C. H. Evolution of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy: current status and future perspectives. **Archives of pharmacal research**, v. 42, n. 7, p. 607–616, 2019.

- MADEIRA, M. R. C.; MARADEI, S. C. A incidência da síndrome de liberação de citocinas nos transplantes de células-Tronco hematopoéticas haploide: Um estudo retrospectivo no instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro. *Hematology, transfusion and cell therapy*, v. 45, p. S546, 2023.
- MACKENSEN, Andreas *et al.* Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nature Medicine*. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02017-5>, 2022.
- MAJZNER, R. G.; MACKALL, C. L. Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy. *Cancer discovery*, v. 8, n. 10, p. 1219–1226, 2018.
- MICHELOZZI, Ilaria M.; KIRTSIOS, Efstratios; GIUSTACCHINI, Alice. Driving CAR T Stem Cell Targeting in Acute Myeloid Leukemia: The Roads to Success. *Cancers*, v. 13, n. 11, p. 2816, 2021.
- MITRA, A. *et al.* From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. *From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy*, v. 14, n. 1188049, 2023.
- MORRIS, E. C. *et al.* Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, v. 22, 2021.
- MÜLLER, F. *et al.* CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease - A case series with follow-up. *The New England journal of medicine*, v. 390, n. 8, p. 687–700, 2024.
- NEELAPU, S.S. *et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 26, p. 2537–2548. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980>, 2018.
- PEDRO JÚNIOR, J. *et al.* Update on the use of immunotherapy in the treatment of Cancer. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 3, p. 12101–12114, 2023.
- PEREIRA, L. DA V. The importance of the use of stem cells for public health. *Ciência & saúde coletiva*, v. 13, n. 1, p. 07–14, 2008.
- RAMOS, R. N. *et al.* Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. VII. Present and future of technologies for production of CAR cell therapies. *Hematology, transfusion and cell therapy*, v. 43 Suppl 2, p. S46–S53, 2021.
- RIET, Tobias; CHMIELEWSKI, Markus. Regulatory CAR-T cells in autoimmune diseases: Progress and current challenges. *Frontiers in Immunology*, v. 13. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.934343>, 2022.
- ROCHA, A. S.; MAIA, L.; GUASTALI, M. D.; VOLPATO, R.; ALVARENGA, F. da C. L. e. (2023) Considerações sobre células-tronco embrionárias. *Veterinária e Zootecnia, Botucatu*, v. 19, n. 3, p. 303–313. Disponível em: <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/1408>. Acesso em: 16 jun. 2024
- RODRIGUEZ, M. *et al.* Mesenchymal Stem Cells Potentiate CAR-T Cell Persistence and Antitumor Activity Through Paracrine Signaling Modulation. *Molecular Therapy*, v. 31, n. 5, p. 1150–1161. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molther.2023.03.015>, 2023.
- RUIZ, M. A.; BYDŁOWSKI, S. P.; SEBER, A. Cell therapy is a medicine of the future? *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, v. 31, 2009.
- SALGADO, M. CAR-T cell therapy for HIV cure. *Viruses*, v. 15, n. 9, p. 1793, 2023.
- SAMI, A. Next generation stem cells and their implications in cancer therapy. JPMA. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, v. 73, n. 2, p. S98–S104, 2023.
- SANBER, K.; JOSEPH, S. K.; AHMED, N. CAR T-cell therapy for CNS malignancies. Em: Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Cancer. *Elsevier*. p. 165–198, 2020.
- SEBER, A. *et al.* Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. II: CAR-T cell therapy for patients with CD19+ acute lymphoblastic leukemia. *Hematology, transfusion and cell therapy*, v. 43 Suppl 2, p. S13–S21, 2021.
- SHI, M. *et al.* Bispecific CAR T cell therapy targeting BCMA and CD19 in relapsed/refractory multiple myeloma: a phase I/II trial. *Nature communications*, v. 15, n. 1, p. 3371, 2024.
- SHI, Y. *et al.* Engineered mesenchymal stem/stromal cells against cancer. *Cell Death and Disease*, v. 16, n. 1, 2025.
- SILVA, F. M. *et al.* Tratamento oncológico com células CAR-T: remissão total do câncer de próstata através da terapia celular. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 7, n. 15, p. 41–55. Disponível em: <https://doi.org/10.55892/jrg.v7i15.1454>, 2024.
- SILVEIRA, F. M. *et al.* Impacto do tratamento quimioterápico na qualidade de vida de pacientes oncológicos. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 34, 2021.
- SOLANO, C. *et al.* Quantifying the available capacity and resource needs for provision of CAR-T therapies in the National Health Service in Spain: a survey-based study. *BMJ open*, v. 13, n. 7, p. e071371, 2023.

- SOARES, J. E. P. et al. CAR-T cell therapy: cell reprogramming to combat malignant neoplasms. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 32, 2022.
- SMITH, J. et al. Enhancement of CAR-T Cell Efficacy by Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Solid Tumors. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 43, n. 2, p. 180-195. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13046-024-0180, 2024>.
- SPERONI, A. V.; MENEZES, R. A. Terapia Celular: as promessas das “células da esperança”. In: **29ª Reunião Brasileira de Antropologia**, 2014, Natal/RN. ANAIS DA 29ª RBA, 2014.
- STERNER, R. C., & STERNER, R. M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. **Blood Cancer Journal**, 11(4), 69. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>, 2021.
- SUN, D. et al. CAR-T cell therapy: A breakthrough in traditional cancer treatment strategies (Review). **Molecular medicine reports**, v. 29, n. 3, 2024.
- TIAN, Z.-Y. et al. Introduction to stem cells. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 199, p. 3–32, 2023.
- TOKAREW, N. et al. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. **British Journal of Cancer**, v. 120, n. 1, p. 26–37, 2018.
- TROUNSON, A.; MCDONALD, C. Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. **Cell Stem Cell**, v. 17, n. 1, p. 11–22, 2015.
- XU, J. et al. Long-term remission and survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma after treatment with LCAR-B38M CAR T cells: 5-year follow-up of the LEGEND-2 trial. **Journal of hematology & oncology**, v. 17, n. 1, p. 23, 2024.
- YAN, L., LI, J., & ZHANG, C. The role of MSCs and CAR-MSCs in cellular immunotherapy. **Cell Communication and Signaling: CCS**, 21(1), 187. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01191-4>, 2023.
- ZAKRZEWSKI, W. et al. Stem cells: past, present, and future. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 10, n. 1, 2019.
- ZHANG, R., LIU, Q., ZHOU, S., HE, H., ZHAO, M., & MA, W. Mesenchymal stem cell suppresses the efficacy of CAR-T toward killing lymphoma cells by modulating the microenvironment through stanniocalcin-1. **eLife**, 12. <https://doi.org/10.7554/eLife.82934>, 2023.
- ZHANG, L., TIAN, L., DAI, X. et al. Pluripotent stem cell-derived CAR-macrophage cells with antigen-dependent anti-cancer cell functions. **J Hematol Oncol** 13, 153 . <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00983-2>, 2020.
- ZHANG, Y.; ZHANG, Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 17, n. 8, p. 1–15, 2020.