

LISTA DE ABREVIATÓES E DEFINIÇÕES RELEVANTES

CAR-T e Biespecíficos

Apresentamos aqui uma lista de abreviações e definições relevante em terapia CAR-T e biespecíficos. Consulte sempre que necessário. Esperamos assim ajudar a fortalecer seu aprendizado

ADC: do significado em inglês: *antibody-drug conjugate* é o **Anticorpo droga conjugada (ADC)**

Um anticorpo conjugado com uma citotoxina de pequena molécula que é internalizada nas células após a ligação com o antígeno alvo.^{1,2,3}

mAb: do significado em inglês: *monoclonal antibody* é o **Anticorpo monoclonal (mAb)**

Os anticorpos, com um alvo específico, são direcionados contra moléculas altamente expressas em células malignas com expressão limitada em outros lugares.^{1,2,3}

BCMA: do significado em inglês: *B-cell maturation antigen*. Que são definidas como antígenos de maturação de células B biespecíficas. Essencial para a sobrevivência das células plasmáticas da medula óssea. A maioria das outras células não expressam BCMA. São altamente expressos em células de mieloma múltiplo. O mecanismo de ação das terapias anti-BCMA são utilizadas como anticorpo droga conjugado, terapia CAR-T, Anticorpos biespecíficos.^{1,2,3}

CAR-T: do significado em inglês *chimeric antigen receptor T cell* é o **Receptor quimérico de antígeno (CAR-T)**. Os linfócitos T são coletados do paciente e são geneticamente modificadas para reconhecer um antígeno alvo, geralmente com um domínio coestimulador para aumentar a capacidade citolítica. É uma terapia que utiliza os linfócitos T, que, ao serem geneticamente modificados, tornam-se eficazes contra as doenças Oncohematológicas. Em linhas gerais é uma terapia que utiliza linfócito T do paciente, modificando-o para que seja capaz de reconhecer o alvo na célula do paciente portador do tumor hematológico como o Mieloma Múltiplo.^{1,2,3}

CD: do significado em inglês: *cluster of differentiation*. São agrupamentos de antígenos presentes na superfície dos leucócitos. Os leucócitos expressam variedades distintas de moléculas em suas superfícies celulares, muitas das quais refletem diferentes estágios de sua

Desenvolvimento

Bruna Tirapelli Gonçalves
Núcleo de Onco-Hematologia-NOH

Apoio institucional

diferenciação específica de linhagem ou diferentes estados de ativação ou inativação. Esses aglomerados de antígenos na superfície dos leucócitos podem ser designados por suas reações com anticorpos monoclonais. Esta designação dos antígenos é chamada de clusters de diferenciação (CDs).⁴

FcRH5: do significado em inglês: *Fc receptor-like protein 5*, é antígeno de diferenciação homóloga da família de receptores Fc expressadas exclusivamente nas células B. O FcRH5 pode ser detectado já em células pré-B, e sua expressão não encontrada em células plasmáticas normais, porém são encontradas expressas nas células do Mieloma Múltiplo podendo ser alvo para as células do CAR-T. As células FcRH5 conseguem ser ativadas provocando uma citotoxicidade contra células do Mieloma Múltiplo.⁵

GPRC5D: do significado em inglês *G-protein coupled receptor family C group 5 member D* é um receptor acoplado à proteína G, sendo um alvo terapêutico chave no mieloma múltiplo (MM), pois é altamente expresso em células plasmáticas malignas. Um anticorpo biespecífico anti-GPRC5D vem sendo uma terapia inovadora para uso em pacientes com Mieloma múltiplo recidivado/refratário. Essa proteína além de estar expresso nas células do mieloma, é expresso também em regiões queratinizadas e com isso pode levar a eventos orais e dermatológicos quando utilizado como alvo terapêutico. Reações cutâneas, incluindo reações ungueais e alterações de paladar, mucosite, síndrome mão-pé podem ser relatadas.^{6,16}

SLAMF7: do significado em inglês *SLAM family member 7* é o registro para uma família de moléculas sinalizadoras de ativação linfocítica. SLAMF7 é altamente expressa em células plasmáticas de mieloma múltiplo (MM), bem como em células natural killers e é um alvo terapêutico bem conhecido e com isso os anticorpos monoclonais em desenvolvimento no MM, são também direcionados a SLAMF7.^{1,2,3}

CÉLULA T: as células T ou linfócitos T fazem parte do sistema imunológico. Sua principal função é regulação da imunidade celular induzindo a apoptose (autodestruição) de células invadidas por algum vírus, bactérias ou por uma célula cancerígena. A exaustão das células T representa uma das estratégias mais difundidas que os tumores empregam para contornar o sistema imunológico e a reprogramação das células T para exaustão no microambiente tumoral uma forma terapêutica promissora.^{1,2,3}

CD38: o CD38 é expresso em células do Mieloma Múltiplo. Essas populações de células expressando, ou seja, sendo positivas para CD38 (CD38+) estão associadas à diminuição da função imunológica e progressão da doença. Assim, o papel do CD38 no mieloma e na biologia das células imunológicas pode ser importante para o tratamento da doença. O CD38 é

Desenvolvimento

Bruna Tirapelli Gonçalves
Núcleo de Onco-Hematologia-NOH

Apoio institucional

considerado um marcador de ativação de linfócitos T em humanos e vem sendo um alvo terapêutico bem conhecido, com o desenvolvimento de anticorpos monoclonais direcionados aos Mieloma Múltiplo.⁷

Anticorpo Biespecífico: são classes de drogas com formatos capazes de atingir múltiplos antígenos como um único agente. Um anticorpo biespecífico é um anticorpo que abriga 2 ou mais locais de reconhecimento de antígeno pela combinação de 2 ou mais anticorpos formados em uma única construção que permite a ligação a múltiplos alvos simultaneamente. Vários formatos para anticorpos biespecíficos foram desenvolvidos na última década. Exemplo disso é o Talquetamabe que é um anticorpo biespecífico contra o CD3 e o GPRC5R redirecionando as células T para intermediar a morte de células de mieloma que expressam GPRC5D.^{6,8}

RRMM: Mieloma múltiplo refratário e recidivado: O mieloma múltiplo (MM) é uma doença da medula óssea, onde os plasmócitos, responsáveis pela produção de anticorpos, estão comprometidas. Apesar das melhorias significativas no resultado com novas terapias, a maioria dos pacientes responsivos acabará por desenvolver resistência ao tratamento. Além disso, pacientes com doença refratária a terapêutica convencional (inibidores de proteassoma e drogas imunomoduladoras (IMiDs) têm um prognóstico ruim. Várias novas abordagens terapêuticas estão surgindo e as estratégias imunoterapêuticas representam um avanço importante para o tratamento de pacientes com MM recidivado ou refratário também expresso pela sigla MMRR Mieloma múltiplo refratário e recidivado.^{9,15}

ICANS: do inglês: *Immune Effector Cell associated Neurotoxicity*. São toxicidades neurológicas. Relacionadas a infusão de drogas imunoefetoras. A avaliação da ICANS envolve o emprego de uma escala específica para essa toxicidade.^{10,15}

CRS: do significado em inglês: *Cytokine Release Syndrome*, a síndrome liberação de citocinas SLC em português, é também conhecida como síndrome de resposta inflamatória sistêmica. São avaliadas também com escala específica proposta por sociedades médicas especializadas. A Síndrome de Liberação de Citocinas- SLC é caracterizada por uma reação imunológica grave ocasionada pela liberação excessiva de citocinas. Os sintomas incluem dispneia, febre, dor de cabeça, hipotensão, náusea, rash cutâneo, taquicardia, hipóxia, hiperferritinemia e insuficiência de múltiplos órgãos. Está associada também em infecções virais, sepse, doenças autoimunes e uma variedade de fatores usados na imunoterapia.^{10,11,15}

CTCAe: do significado em inglês: *Common toxicity criteria (adverse events)* é uma escala para classificação de efeito adverso relacionada ao tratamento oncológico: sendo avaliado por

Desenvolvimento

Bruna Tirapelli Gonçalves
Núcleo de Onco-Hematologia-NOH

Apoio institucional

exemplo anemia, plaquetopenia e anemia variando em diferentes graus. A graduação dos eventos adversos de acordo com o CTCAE, considerando a gravidade do evento.¹²

Escala ICE: do significado em inglês: Immune effector Cell Encephalopathy. Escala de Encefalopatia associada a células imunoefetoras que usa avaliação clínica de resposta a comandos, orientação verbal e de cognição como padrão da escrita para sua avaliação^{10,13, 14}

Toxicidade neurológica: é a denominação dada a alguns efeitos colaterais provocados no sistema nervoso devido ao uso de medicamentos quimioterápicos durante o tratamento do câncer. um efeito adverso do tratamento contra o câncer em que o paciente apresenta certos sintomas como sonolência excessiva, alterações de humor, pensamento que parece mais lento, tontura, além de degenerações e problemas diversos no funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC). As causas da toxicidade neurológica estão relacionadas, geralmente, ao uso de certos tipos de medicamentos quimioterápicos, que são capazes de alterar algumas características do funcionamento do cérebro ou de nervos periféricos.^{10,13}

Hipogamaglobulinemia: A hipogamaglobulinemia é alteração da imunidade humoral caracterizada por baixos níveis séricos de anticorpos. O aspecto clínico mais relevante observado nos pacientes portadores de hipogamaglobulinemia é a vulnerabilidade às infecções.

A hipogamaglobulinemia pode ser e um efeito das terapias das células CAR-T, CD19 e BCMA. Até 60% dos pacientes apresentam hipogamaglobulinemia persistente 90 dias após a infusão.¹⁶

Citopenias: é a diminuição da contagem de células sanguíneas. A classificação das citopenias pode ser feita relacionada a diferentes células sanguínea abaixo de seus valores normais, podendo significar uma insuficiência de produção da medula óssea, pela doença ou por tratamento quimioterápico/imunoterápico. Pancitopenia é o termo utilizados quando todas as células sanguíneas (hemácia, plaqueta e leucócitos estão diminuídos no exame de sangue. Habitualmente avaliado pelo hemograma. As citopenias hematológicas, um evento adverso frequentemente relatado após o tratamento com células CAR-T, manifestam-se como um distúrbio da hematopoiese com diminuição do número de células sanguíneas maduras e subdivididas em anemia, trombocitopenia, leucopenia e neutropenia, que aumentam o risco de infecções, fadiga, sangramento, febre e até fatalidade.¹⁷

Tumor flare: é uma exacerbação do tumor causada por um influxo de células T nos locais de manifestação tumoral. Os sintomas são semelhantes aos da progressão precoce da doença,

Desenvolvimento

Bruna Tirapelli Gonçalves
Núcleo de Onco-Hematologia-NOH

Apoio institucional

como febre, tumor/dor nos ossos, linfocitose, erupções cutâneas, A imagem radiológica pode mostrar pseudo progressão.¹⁸

MRD: do significado em inglês: *minimal residual disease* **ou** **DRM:** doença residual mínima. É um exame feito para avaliar quanto de doença ainda está (ou não) presente no paciente. Dados recentes mostram que o status negativo da DRM (conforme estimado por métodos moleculares como citometria de fluxo) tem valor prognóstico favorável. Atualmente, os resultados da DRM são recomendados principalmente como uma métrica prognóstica e não para serem usados na tomada de decisões de tratamento.¹⁹

REFERÊNCIAS

1. Uckun FM, Qazi S, Demirer T, Champlin RE. Contemporary patient-tailored treatment strategies against high risk and relapsed or refractory multiple myeloma. *EBioMedicine*. 2019 Jan; 39:612-620. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.12.004. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30545798; PMCID: PMC6354702.
2. Cho SF, Xing L, Anderson KC, Tai YT. Promising Antigens for the New Frontier of Targeted Immunotherapy in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 6;13(23):6136. doi: 10.3390/cancers13236136. PMID: 34885245; PMCID: PMC8657018.
3. Podar K, Leleu X. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in 2020/2021 and Beyond. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 14;13(20):5154. doi: 10.3390/cancers13205154. PMID: 34680303; PMCID: PMC8534171.
- 4- Effrey K. Actor, Chapter 1 - A Functional Overview of the Immune System and Immune Components, Editor(s): Jeffrey K. Actor, *Introductory Immunology (Second Edition)*, Academic Press, 2019, Pages 1-16, ISBN 9780128165720, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816572-0.00001-2>.
- 5- Jiang D, Huang H, Qin H, Tang K, Shi X, Zhu T, Gao Y, Zhang Y, Tian X, Fu J, Qu W, Cai W, Xu Y, Wu D, Chu J. Chimeric antigen receptor T cells targeting FcRH5 provide robust tumour-specific responses in murine xenograft models of multiple myeloma. *Nat Commun*. 2023 Jun 20;14(1):3642. doi: 10.1038/s41467-023-39395-4. PMID: 37339964; PMCID: PMC10282100.

Desenvolvimento

Bruna Tirapelli Gonçalves
Núcleo de Onco-Hematologia-NOH

Apoio institucional

6- Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk NWCJ, Rodríguez-Otero P, Askari E, Mateos MV, Costa LJ, Caers J, Verona R, Girgis S, Yang S, Goldsmith RB, Yao X, Pillarisetti K, Hilder BW, Russell J, Goldberg JD, Krishnan A. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2232-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2204591. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36507686.

7- Krejci J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, Syed K, Liu K, van de Donk NW, Weiss BM, Ahmadi T, Lokhorst HM, Mutis T, Sasser AK. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*. 2016 Jul 21;128(3):384-94. doi: 10.1182/blood-2015-12-687749. Epub 2016 May 24. PMID: 27222480; PMCID: PMC4957162.

8- Thakur A, Huang M, Lum LG. Bispecific antibody-based therapeutics: Strengths and challenges. *Blood Rev*. 2018 Jul;32(4):339-347. doi: 10.1016/j.blre.2018.02.004. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29482895.

9- Granger K, Gaffney KJ, Davis JA. Newly approved and forthcoming T-cell-redirecting bispecific antibodies for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract*. 2023 Apr;29(3):722-726. doi: 10.1177/10781552231154809. Epub 2023 Feb 12. PMID: 36775940.

10- Consenso da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular sobre Células Geneticamente Modificadas, agosto/2021. Acesso em 05.09.2023: <https://abh.org.br/wp-content/uploads/2021/08/I.-Estruturacao-dos-Centros-para-aplicacao-clinica-e-manejo-multiprofissional-dos-pacientes-com-celulas-CAR-T.pdf>

11- Murthy H, Iqbal M, Chavez JC, Kharfan-Dabaja MA. Cytokine Release Syndrome: Current Perspectives. *Immunotargets Ther*. 2019 Oct 29;8:43-52. doi: 10.2147/ITT.S202015. PMID: 31754614; PMCID: PMC6825470.

12- Guia para notificação de reações adversas em oncologia / Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia - SOBFAO ; Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA . -- 2. ed. -- São Paulo : Conectarma Publicações Científicas, 2011.Acesso em 10.09.2023: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/outras-publicacoes/guia-para-notificacao-de-reacoes-adversas-em-oncologia.pdf>

Desenvolvimento

Bruna Tirapelli Gonçalves
Núcleo de Onco-Hematologia-NOH

Apoio institucional

13- Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 625-38.

14- Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol.* 2022 Mar;33(3):259-275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34923107.

15-Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022 Aug 11;387(6):495-505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35661166.

16- Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, Mateos MV, Moreau P, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol.* 2023 Jun;24(6):e255-e269. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00159-6. PMID: 37269857.

17- Si X, Gu T, Liu L, Huang Y, Han Y, Qian P, Huang H. Hematologic cytopenia post CAR T cell therapy: Etiology, potential mechanisms and perspective. *Cancer Lett.* 2022 Dec 1;550:215920. doi: 10.1016/j.canlet.2022.215920. Epub 2022 Sep 17. PMID: 36122628.

18- Taleb B A. Tumour flare reaction in cancer treatments: a comprehensive literature review. *Anticancer Drugs.* 2019 Oct;30(9):953-958. doi: 10.1097/CAD.0000000000000814. PMID: 31348010; PMCID: PMC6749970.

19- Rajkumar SV. Multiple myeloma: Every year a new standard? *Hematol Oncol.* 2019 Jun;37 Suppl 1(Suppl 1):62-65. doi: 10.1002/hon.2586. PMID: 31187526; PMCID: PMC6570407.

Desenvolvimento

Bruna Tirapelli Gonçalves
Núcleo de Onco-Hematologia-NOH

Apoio institucional