

CT) mostrou persistência de linfonodomegalias hipercaptantes, sendo repetido biópsia de linfonodo de cadeia cervical esquerda em fevereiro/2023, com diagnóstico sugestivo de Linfoma de Hodgkin Clássico subtipo Esclerose Nodular. Foi então instituído tratamento com Brentuximabe, Adriamicina, Vimblastina e Dexametasona (protocolo A-AVD), com resposta completa. No momento, aguarda consolidação com Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) autólogo, protocolo Mel 200. **Discussão:** O protocolo Dara-VTD como tratamento em primeira linha para MM apresenta altas taxas de indução de resposta. Em relação ao LH, o protocolo A-AVD é o mais indicado como linha de tratamento para LH em estágios avançados não tratados anteriormente, exibindo resultado mais favorável na sobrevida em relação a outros protocolos. A ocorrência de duas neoplasias diferentes do sistema linfopoiético no mesmo paciente é extremamente rara, com incidência estimada em 1,4 a 6,5 casos/1 milhão de indivíduos. Poucos relatos de MM e LH concomitantes são encontrados na literatura. Um relato de 2016 apresenta um caso semelhante ao exposto, com paciente diagnosticado com LH que ao longo do seguimento apresentou MM. Apenas outros 3 relatos foram encontrados nos últimos 20 anos. Essa concomitância pode ser randômica ou devido ao compartilhamento de mecanismos patogênicos, já que ambos os clones neoplásicos derivam de linfócitos B. Em um dos relatos de caso, publicado por Suzuki, et al., foi realizado sequenciamento genético de ambos os tumores primários, com resultados sugestivos de que as linhagens clonais derivaram de um mesmo linfócito B progenitor. Tendo em vista essa possibilidade, mesmo que rara, o médico assistente deve estar atento a apresentações atípicas e seguir com investigação diagnóstica quando apropriado, como no caso descrito. **Conclusão:** O caso relatado apresentou um quadro raro de ocorrência simultânea de LH e MM. Ambos receberam tratamento de primeira linha, com resposta favorável. A paciente aguarda TCTH autólogo para consolidação. Poucos relatos de coexistência dessas duas neoplasias são descritos na literatura. Apesar disso, alguns mecanismos de patogênese compartilhada são sugeridos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.786>

CÉLULAS CAR-T EXPRESSANDO UMA NOVA CONSTRUÇÃO CONTRA O ANTÍGENO INTRACELULAR MAGE-A4 INDUZEM REGRESSÃO TUMORAL COMPLETA EM MODELO DE MIELOMA MÚLTIPLO

RM Silveira^a, IP Furtado^a, DMC Fantacini^b,
R Rossetti^a, AUQ Ferreira^b, L Tsyrenov^c,
H Shiku^c, DT Covas^b, LEB Souza^a

^a Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Núcleo de Biotecnologia, Instituto Butantan, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Mie University, Tsu, Japan

Introdução/Objetivo: Os receptores de antígenos quiméricos (CARs) convencionais reconhecem apenas antígenos de superfície celular em sua conformação nativa. Isto limita a aplicação da terapia, já que a maioria dos antígenos associados a tumores são intracelulares. Para contornar esta limitação, desenvolvemos um novo vetor lentiviral contendo uma sequência que codifica um CAR capaz de reconhecer o complexo peptídeo/HLA formado pelo antígeno tumoral intracelular MAGE-A4 apresentado pelas moléculas HLA-A*02. MAGE-A4 é um antígeno câncer/testículo expresso por diferentes neoplasias, como mieloma múltiplo (MM), melanoma e outros. **Métodos:** Geramos um novo vetor lentiviral codificando um CAR que possui um domínio de reconhecimento derivado de um anticorpo específico para um complexo MAGE-A4:HLA-A*02. Em seguida, produzimos partículas lentivirais e as utilizamos para transduzir células T primárias. As células T resultantes, contendo o CAR direcionado a MAGE-A4, foram co-cultivadas com células de MM U266 (MAGE-A4+) ou com células de carcinoma de cólon HCT116 (que não expressam MAGE-A4), a fim de avaliar o potencial antineoplásico delas *in vitro*. Também avaliamos a liberação de IFN γ durante o cocultivo e testamos o potencial antitumoral em um modelo xenotransplante de MM utilizando camundongos NSG. **Resultados:** As eficiências de transdução do novo vetor MAGE-A4/CAR foram altas, atingindo de 57% a 84% em duas transduções de amostras de doadores diferentes. As células transduzidas apresentaram crescimento similar ao das células T não modificadas *in vitro* e expressão estável do CAR após 14 dias de expansão. A porcentagem de lise de células tumorais *in vitro* usando as células CAR-T derivadas de três doadores diferentes foi de 50%, 93% e 45%, respectivamente. A lise celular foi acompanhada pela secreção de IFN γ durante a cocultura com as células U266*luc*, mas não com as células HCT116*luc*, confirmando a especificidade ao alvo. Em um modelo xenotransplante de MM, observamos que as células CAR-T induziram regressão tumoral completa em todos os animais após 15 dias de tratamento. **Discussão:** Estudos já demonstraram a eficácia TCR artificiais contra MAGE-A4. No entanto, o uso de TCRs artificiais é limitado devido ao risco de recombinação com as cadeias do TCR nativo. Ainda, o aumento artificial na afinidade de TCR pode resultar em reconhecimento cruzado de antígenos próprios. Nosso estudo é o primeiro a demonstrar a eficácia de um CAR contra um antígeno intracelular (MAGE-A4) em modelo de MM. **Conclusões:** Demonstramos a geração de um novo vetor lentiviral codificando um CAR totalmente funcional que foi capaz de redirecionar a atividade citotóxica das células T contra células de MM MAGE-A4+HLA-A*02+ tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Esses resultados estabelecem as bases para o desenvolvimento de uma nova terapia celular avançada contra o MM e outras neoplasias positivas para MAGE-A4.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.787>