

A história da terapia CAR-T: 60 anos de evolução e pioneirismo em direção à cura do câncer

Tratamento inovador contra o câncer será produzido no Brasil pelo Instituto Butantan, pela Universidade de São Paulo e pelo Hemocentro de Ribeirão Preto

Publicado em: 09/01/2023

A terapia celular CAR-T é a mais avançada e promissora ferramenta do arsenal médico no combate a certos tipos de câncer de sangue, como leucemia e linfoma. A tecnologia, que futuramente poderá ser adaptada para outros tipos de câncer, consiste em reprogramar as células de defesa do próprio paciente para eliminar as células tumorais. Desde a realização dos primeiros ensaios clínicos da CAR-T, em 2010, nos Estados Unidos, mais de 10 mil pacientes terminais em todo o mundo já foram submetidos ao procedimento e muitos alcançaram remissão da doença.

Eram pacientes desenganados, que recorreram à CAR-T como a última alternativa para tratar o câncer. Médicos que atuam com a terapia há anos estimam que, nos primeiros anos, a taxa de sucesso para a remissão dos tumores ficava entre 30% e 40% dos pacientes; hoje, a eficácia supera os 80%. Ou seja, 8 em cada 10 pacientes com leucemia ou linfoma em estágio terminal que se submetem à terapia CAR-T não apenas sobrevivem, como apresentam remissão completa dos tumores.

Recentemente, o Brasil entrou para o mapa de países que produzem essa terapia em grande escala, com a inauguração do Programa de Terapia Celular do Instituto Butantan, Universidade de São Paulo e Hemocentro de Ribeirão Preto. O objetivo do projeto é ampliar o acesso à CAR-T e disponibilizá-la no Sistema Único de Saúde (SUS).

Resultado de mais de 60 anos de pesquisa, a história da terapia CAR-T começou na década de 1950, com a descoberta do transplante de medula óssea, que é outro tipo de terapia celular. Entenda os avanços da ciência que levaram à criação da terapia CAR-T:



As células do timo

1950: Primeiro transplante de medula óssea

Foi a primeira vez que células vivas foram infundidas em pacientes para o controle do câncer – no caso, a leucemia.

1960: Linfócitos se mostram capazes de eliminar células cancerígenas

Cientistas demonstraram que os linfócitos, células do sistema imunológico que desempenham papel central na resposta imune, eram capazes de eliminar células cancerígenas em camundongos. Mas não se conhecia os tipos de linfócitos que estavam envolvidos nesse mecanismo. Um possível candidato era o linfócito hoje conhecido como célula T, mas não se sabia onde ele era produzido.

1961: Descoberto o local de produção das células T

Na Universidade de Londres, o imunologista australiano Jacques Miller identificou o local de desenvolvimento das células T: a glândula timo, situada entre os pulmões. Foi um imenso avanço, pois até aquele momento mal se conhecia a função exercida pelo timo no organismo. Na verdade, hoje se sabe que as células T nascem como células-tronco na medula óssea e de lá migram ao timo, onde se desenvolvem até assumir a sua função de defesa.

1973: Células-tronco de medula óssea são injetadas em paciente pela primeira vez

Cientistas injetaram células-tronco da medula óssea de um doador em um paciente que havia sido submetido a uma quimioterapia intensiva. As células do doador mataram as células cancerígenas do paciente e aquela foi considerada uma das primeiras imunoterapias bem sucedidas.

1977: Reconhecimento da imunoterapia

O americano Lloyd John Old, pioneiro da imuno-oncologia, afirmou em um artigo **na revista *Scientific American*** que “existe algo único em uma célula cancerosa que a distingue das células normais, e que essa diferença pode ser reconhecida pelo sistema imunológico”. Ele previu que a imunoterapia seria um quarto tipo de terapia contra o câncer, juntamente com cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

1986: Pacientes são tratados com linfócitos infiltrantes de tumor

Pesquisadores do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos trataram pacientes com linfócitos infiltrantes de tumor – células T e B que migram da corrente sanguínea para combater o tumor. As células foram removidas de um tumor e multiplicadas em laboratório para serem injetadas em grande quantidade nos pacientes. Alguns indivíduos conseguiram se curar de câncer em estágio avançado, mostrando que as nossas próprias células de defesa podem eliminar a doença.



Das células T para as CAR-T

1987: Criado o primeiro receptor quimérico de antígeno

Cientistas desenvolveram em laboratório um receptor quimérico de antígeno (CAR, de *chimeric antigen receptor*, em inglês). O DNA que codifica esse receptor foi implantado em células T para criar as células CAR-T. Assim, as células modificadas passaram a expressar o receptor específico que as permite identificar e se ligar aos tumores. Descobriu-se então que, uma vez que as células CAR-T se ligam às células tumorais, elas atraem outras CAR-T em grande número, ajudando a destruir as células do câncer.

Além disso, após eliminar os tumores, as CAR-T não desaparecem do organismo. Elas permanecem na circulação sanguínea por anos, tornando-se “guardiões” prontos a chamar outras células CAR-T para destruir novas células tumorais que eventualmente apareçam.

1992: Vetores retrovirais são usados para introduzir genes nas células T

O imunologista americano Michael Sadelain, do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT), começou a usar ferramentas de engenharia genética, chamadas de vetores retrovirais, para introduzir genes em células T. O objetivo era modificá-las para que atacassem tumores específicos.

1994: Cientistas aprendem a isolar células T

Pesquisadores do Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK), em Nova York, aprenderam a isolar células T específicas para uso em transplantes de células-tronco. Tais células se mostraram capazes de ajudar na prevenção de tumores causados por vírus.

1998: Introdução de uma molécula que estimula as células CAR-T (CD-28)

A equipe de Michael Sadelain, do MIT, mostrou que a introdução de uma molécula co-estimuladora (no caso, a CD-28) em células T modificadas (CAR-T) permitiu que elas permanecessem ativas no corpo.

2002: Construídas as primeiras células CAR-T com eficácia *in vitro*

Pesquisadores do MSK construíram as primeiras células CAR-T eficazes, direcionadas contra um antígeno específico do câncer de próstata. Essas células se mostraram capazes de sobreviver, proliferar e matar células cancerígenas da próstata em testes em laboratório, estabelecendo a viabilidade da terapia.

2003: Células CAR-T com a molécula CD-19 matam células de leucemia em animais

O grupo de pesquisadores do MIT mostrou que as células CAR-T contendo a molécula co-estimuladora CD-19 conseguiam matar células leucêmicas em camundongos.

2009: Estabelecido o processo de fabricação de células CAR-T

A mesma equipe do MIT foi pioneira no processo de fabricação de células CAR-T com a molécula CD-19 para uso em pacientes com leucemia resistente à quimioterapia e recidiva. Foi comprovado que o processo funcionava e que as células eram eficazes.

2010: Primeiros pacientes com leucemia são curados com CAR-T

Dois pacientes com leucemia linfoblástica crônica em estágio terminal foram voluntários do primeiro ensaio clínico da terapia CAR-T, realizado na Faculdade de Medicina da Universidade da Pensilvânia. Os pacientes alcançaram remissão completa e continuam livres do câncer até hoje. Após uma década, as células CAR-T ainda são detectáveis no organismo, de acordo com artigo **publicado recentemente na Nature**.

2012: Primeira criança com leucemia recebe a CAR-T

A primeira criança a receber a terapia foi a americana Emily Whitehead, então com 7 anos, que se encontrava internada com um quadro de leucemia terminal. Ela foi tratada pela equipe de Stephan Grupp, no Hospital Infantil da Filadélfia. As células CAR-T salvaram a sua vida e a remissão dos tumores foi completa. Hoje, passados 10 anos, Emily continua saudável.

2017: Aprovação da CAR-T pela Food and Drug Administration (FDA)

Desde os primeiros casos de aplicação bem-sucedida das células CAR-T, diversos outros ensaios clínicos foram realizados nos Estados Unidos, culminando em 2017 com a aprovação da terapia pela FDA, agência reguladora de saúde do país. Atualmente, a FDA já aprovou cinco diferentes terapias CAR-T para casos terminais de leucemia e de linfoma.

2019: Primeiros pacientes recebem a CAR-T no Brasil

O Centro de Terapia Celular do Hemocentro de Ribeirão Preto (CTC-USP) aplicou a terapia de forma experimental em pacientes com cânceres de sangue, especificamente linfoma e leucemia, que não tinham mais alternativas de tratamento. A maioria alcançou remissão.

2022: Criação do Programa de Terapia Celular do Instituto Butantan, USP e Hemocentro

A tecnologia CAR-T agora se difunde no Brasil com os novos centros de **produção de terapia celular para câncer** criados pelo Instituto Butantan, pela Universidade de São Paulo e pelo Hemocentro de Ribeirão Preto, sediados nas cidades de São Paulo e

Ribeirão Preto. As unidades terão capacidade de tratar de 200 a 300 pacientes por ano.

Este texto é uma colaboração do jornalista científico Peter Moon para o portal do Butantan