GILEAD

Creating Possible

CAR-TEIRO

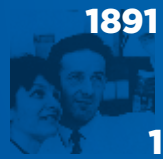
O seu parceiro de educação científica na terapia celular

A História da Terapia Celular

1891

Primeiro exemplo de uma imunoterapia no tratamento do cancro

Desenvolvida pelo Dr. William B. Coley através da injeção de organismos estreptocócicos num doente com tumor ósseo não operável.[1]



1960s

Investigadores descobrem que as células tumorais manifestam marcadores específicos

Estes marcadores podem ser reconhecidos e eliminados pelo hospedeiro, tal como demonstrado por Eva e George Klein através de modelos em ratos.[2]

1983-84

Primeira regressão tumoral em humanos resultante da utilização de uma imunoterapia

O Dr. Steven Rosenberg e a sua equipa desenvolveram uma imunoterapia através da qual os doentes recebiam uma infusão de interleucina-2 (IL-2). Doente com melanoma metastático avançado sobrevive em resultado do tratamento.[3]

1985

Publicação dos primeiros dados sobre a terapia celular[4]

História de capa na Newsweek.[3]

1987

Primeira publicação sobre recetores quiméricos e os efeitos da atividade das células T[5]

1989

Início de desenvolvimento dos primeiros recetores de antigénio quimérico

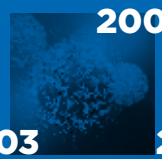
Zelig Eshhar desenvolve o primeiro recetor de antigénio quimérico (CAR) de cadeia dupla.[6]

1997

Primeiros ensaios clínicos com células CAR-T em doentes com tumores sólidos (cancro do cólon) são iniciados[7]

2003

Investigação efetuada em modelos animais demonstra que as células T criadas com CAR anti-CD19 podem erradicar as células leucémicas[8]



2007

Primeiro ensaio clínico de recetores de células T (TCR) inclui doentes com tumores sólidos (melanoma metastático)[9]

2009

Primeiros doentes de linfoma de células B são tratados com CAR-T[10]

2010

Primeiros doentes com leucemia linfocítica crónica (LLC) tratados com CAR-T.

O Dr. Carl June e a sua equipa tratam os primeiros doentes com LLC avançada, utilizando uma única perfusão de células CAR T anti-CD19.[11,12]

2012

Primeiro doente pediátrico tratado com CAR-T

Criança de seis anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) é o primeiro doente pediátrico a ser tratado com a terapia CAR T CD19.[13]

2017

Primeiros medicamentos com células CAR-T aprovadas pela FDA

Aprovação de dois medicamentos CAR-T anti-CD19 pela FDA para o tratamento de linfoma de grandes células B e LLA.[14,15]

2017

Publicação de resultados dos estudos de duas terapias CAR-T em doentes com linfoma de grandes células B recidivantes ou refratários aos tratamentos prévios[16,17]

2018

O Dr. Carl June é reconhecido com uma das 100 pessoas mais influentes pela TIME pelo seu trabalho pioneiro na terapia CAR-T[18]

2018

Aprovação na Europa dos primeiros medicamentos com células CAR T [19,20]

2018-2020

Medicamentos CAR -T são aprovados noutros países em todo o mundo[21,22,23,24,25]

Referências bibliográficas

1. McCarthy EF. *The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas.* Iowa Orthop J. 2006;26:154-158. **2.** Ernberg I, Klarne K, Wigzell H. George Klein (1925-2016) *A pioneering cancer biologist and renaissance man.* Nature. 2017;542:296. **3.** McManus R. NIH Science permits 'command performance'. NIH Record. 2014;66(2). https://nihrecord.nih.gov/sites/recordNIH/files/pdf/2014/NIH-Record-2014-01-17. pdf.Publicado a 17 de janeiro de 2014. Acedido em fevereiro de 2020. **4.** Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al. *Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer.* N Engl J Med.1985;313:1485-1492. **5.** Kuwana Y, Asakura Y, Utsunomiya N, et al. *Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions.* Biochem Biophys Res Commun. 1987;149(3):960-968. **6.** Eshhar Z. *From the mouse cage to human therapy: a personal perspective of the emergence of T-bodies/chimeric antigen receptor T cells.* Hum Gene Ther. 2014;25(9):773-778. **7.** Hege KM, Bergsland EK, Fisher GA, et al. *Safety, tumor trafficking and immunogenicity of chimeric antigen receptor (CAR)-T cells specific for TAG-72 in colorectal cancer.* J Immunother Cancer. 2017;5:22. **8.** Brentjens RJ, Latouche JB, Santos E, et al. *Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15.* Nat Med. 2003;9:279-286. **9.** Johnson LA, Morgan RA, Dudley ME, et al. *Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen.* Blood. 2009;114(3):535-546. **10.** Kochenderfer JN, Dudley ME, Stetler-Stevenson M, et al. *A phase I clinical trial of treatment of B-cell malignancies with autologous anti-CD19-CAR-transduced T cells.* Blood. 2010;116(21):2865. **11.** Kalos M, Levine BL, Porter BL, et al. *T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia.* Sci Transl Med. 2011;3(95):1-11. **12.** Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. *Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia.* N Engl J Med. 2011;365:725-733. **13.** *Relapsed leukemia: Emily's story.* Children's Hospital of Philadelphia. https://www.chop.edu/stories/relapsed-leukemia-emilys-story. Publicado em dezembro de 2012. Atualizado em julho de 2017. Acedido em fevereiro de 2020. **14.** *FDA approval brings first gene therapy to the United States.* U.S. Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm574058.htm. Publicado a 30 de agosto de 2017. Acedido em fevereiro de 2020. **15.** *FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma.* U.S. Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm581216.htm. Publicado a 18 de outubro de 2017. Acedido em fevereiro de 2020. **16.** Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. *Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma.* N Engl J Med. 2017;377:2531-2544. **17.** Schuster S, Svoboda J, et al. *Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas.* N Engl J Med. 207; 377:2545-2554. **18.** Whitehead E. Carl June. Time Magazine. http://time.com/collection/most-influential-people-2018/5238121/carl-june/. Acedido em fevereiro de 2020. **19.** *First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union.* European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/news/first-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union. Publicado a 29 de junho de 2018. Acedido em fevereiro de 2020. **20.** *McKee T. EU approves first CAR-T therapies.* PharmaTimes. http://www.pharmatimes.com/news/eu_approves_first_car-t_therapies_1250347. Publicado a 28 de agosto de 2018. Acedido em fevereiro de 2020. **21.** *Japanese approval of Kymriah makes it the first CAR-T cell therapy authorized in Asia.* The Pharma Letter. https://www.thepharmaletter.com/article/japanese-approval-of-kymriah-makes-it-the-first-car-t-cell-therapy-authorized-in-asia. Publicado a 26 de março de 2019. Acedido em fevereiro de 2020. **22.** *Therapeutic Goods Administration (TGA) has today approved the use of the first CAR-T therapy in Australia.* Leukaemia Foundation. https://www.leukaemia.org.au/media-center/therapeutic-goods-administration-tga-today-approved-car-t-therapy-australia/. Acedido em fevereiro de 2020. **23.** *Novartis Receives Health Canada Approval Of Its Car-T Cell Therapy, Kymriah* I. Reuters. https://www.reuters.com/article/brief-novartis-receives-health-canada-approval-of-its-car-t-cell-therapy-kymriah-i-idUSFWNHYOOGS. Publicado a 6 de setembro de 2018. Acedido em fevereiro de 2020. **24.** *Gilead receives approval in canada for YESCARTA™ (axicabtagene ciloleucel) CAR T therapy for adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy.* BioSpace. https://www.biospace.com/article/releases/gilead-receives-a-proval-in-canada-for-yescarta-and-8482-axicabtagene-ciloleucel-car-t-therapy-for-adults-with-relapsed-orrefractory-large-b-cell-lymphoma-after-two-or-more-lines-of-systemic-therapy/. Publicado a 19 de fevereiro de 2019. Acedido em fevereiro de 2020. **25.** *T Cells - Axicabtogene ciloleucel, cryopreserved - T - Yescarta.* Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration. https://www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmilr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.nsf&docid=130B63890EF1B7CCA2585DB003CAD0B&appid=ePrintDetailsPublic&actionId=1 Publicado a 11 de fevereiro de 2020. Acedido em fevereiro de 2020.

Gilead Sciences, Lda., Atrium Saldanha, Praça Duque de Saldanha nº 1 - 8º A e B
1050_094 Lisboa - Portugal
Tel.: 21 792 87 90 - Fax: 21 792 87 99 - Nº de contribuinte: 503 604 704
Informação Médica através do nº verde 800 207 489 ou departamento.medico@gilead.com

Data de preparação: setembro de 2020
PT-CTH-2020-08-0005

Kite

A GILEAD Company