

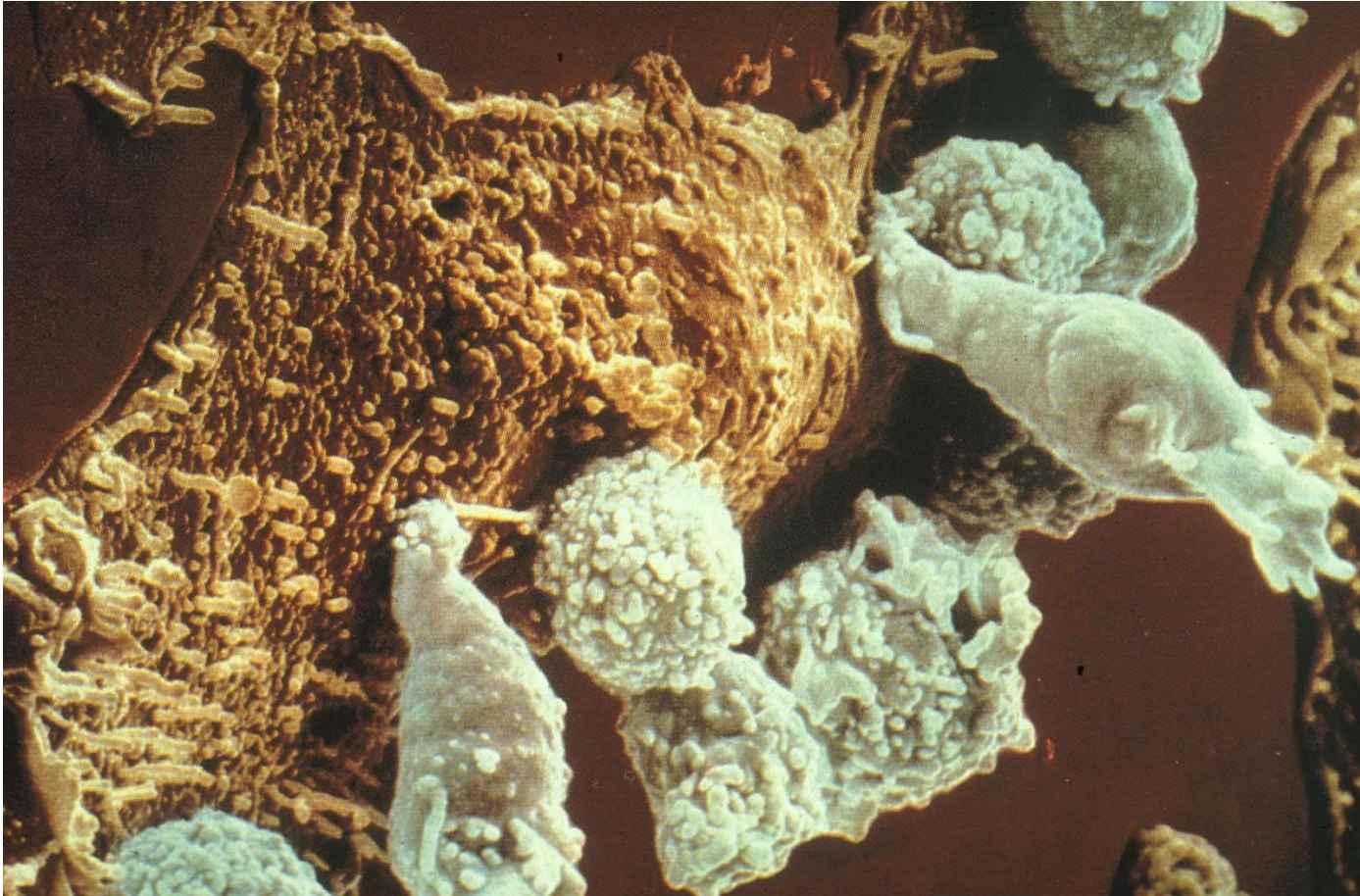
Komórki CAR-T: nowy sposób leczenia nowotworów krwi

Wiesław Wiktor Jędrzejczak

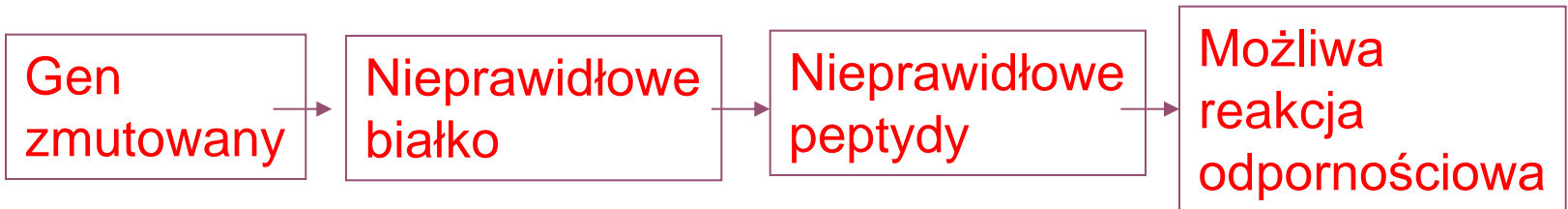
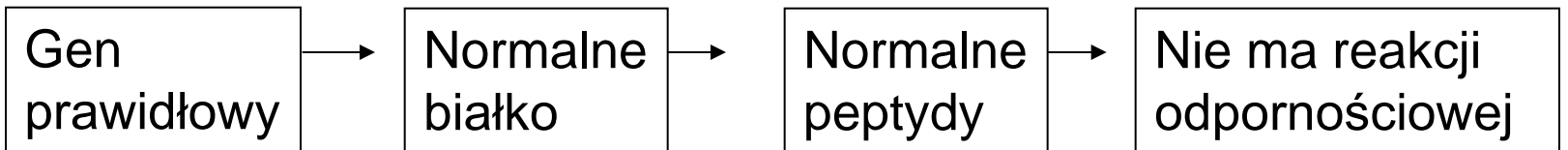
Katedra i Klinika Hematologii,
Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego w Warszawie

Jeżeli uświadomimy sobie, że NOWOTWÓR to choroba spowodowana MUTACJĄ, a więc zmianą sekwencji genu, to stanie się jasne, że zmiana sekwencji genu spowoduje zmianę sekwencji białka, zaś zmiana sekwencji białka spowoduje, że pojawi się peptyd (peptydy) nieobecny w zdrowych komórkach. JEGO OBECNOŚĆ POWINNA WIĘC WYWOŁAĆ ODPOWIEDŹ ODPORNOŚCIOWĄ.

Tak wygląda atak komórek odpornościowych (białe) na nowotwór (brązowy)



Podstawy teoretyczne reakcji odpornościowej na nowotwór

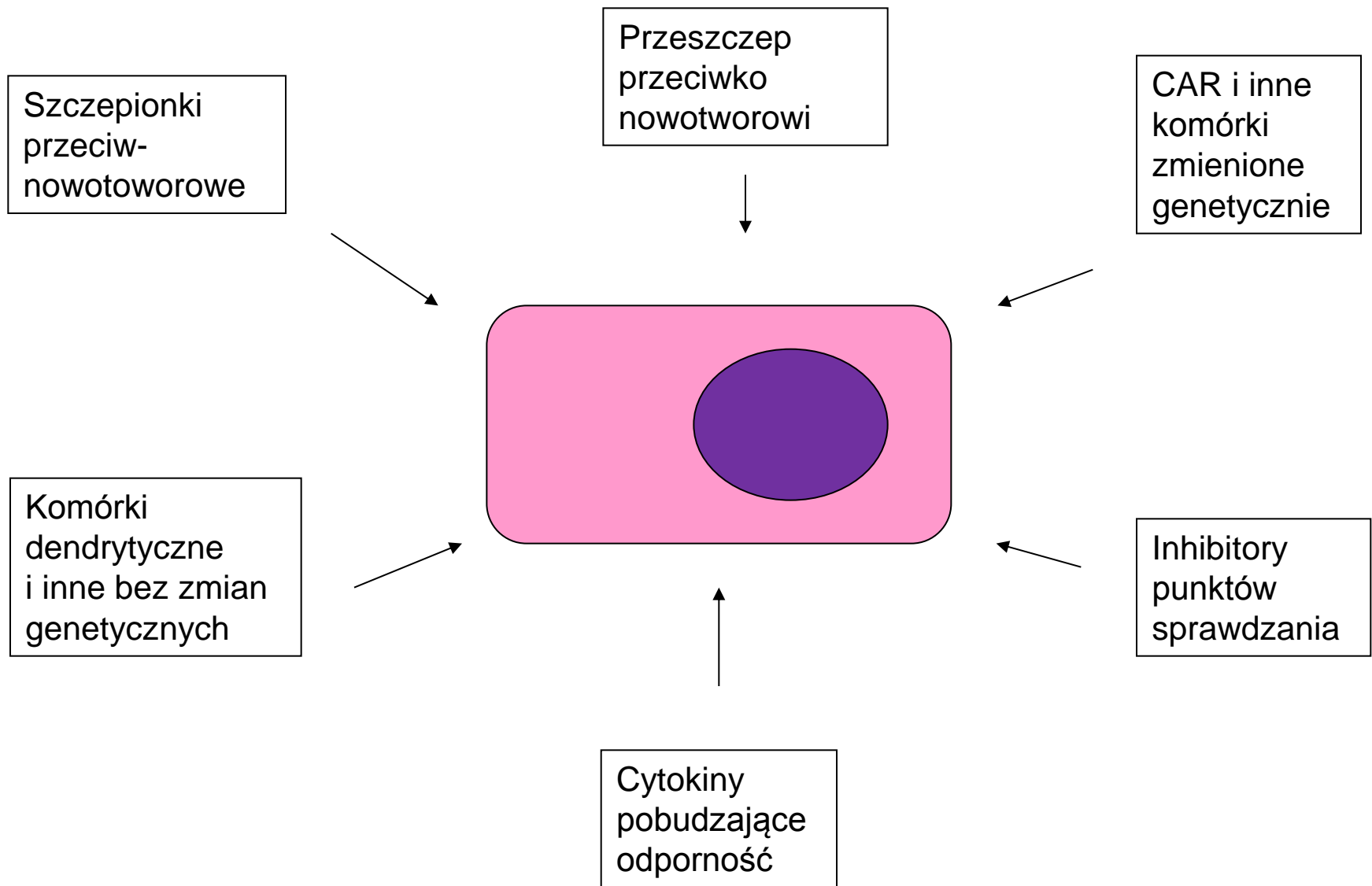


Ograniczenia immunoterapii

- Nowotwór albo nie ma albo nie wyraża nowych cech antygenowych;
- nowotwór blokuje rozpoznanie tych cech antygenowych;
- nowotwór paraliżuje odpowiedź odpornościową, która mogłaby go wyeliminować.
- Klony odpornościowe mają wbudowany „hamulec” ograniczający ich rozwój (chodzi o to, aby natężenie reakcji obronnej nie stwarzało większego zagrożenia niż sama choroba).

Ograniczenia ilościowe immunoterapii

- Z reguły klon odpornościowy nie przekracza miliarda komórek i nie jest w stanie zwalczyć większej liczby komórek nowotworowych.
- Szanse immunoterapia ma wtedy, kiedy chodzi o eliminację mniejszej liczby komórek nowotworowych.
- Chociaż najnowszy kierunek immunoterapii nowotworów to właśnie wyłączenie hamulca dla rozwoju klonu nowotworowego.

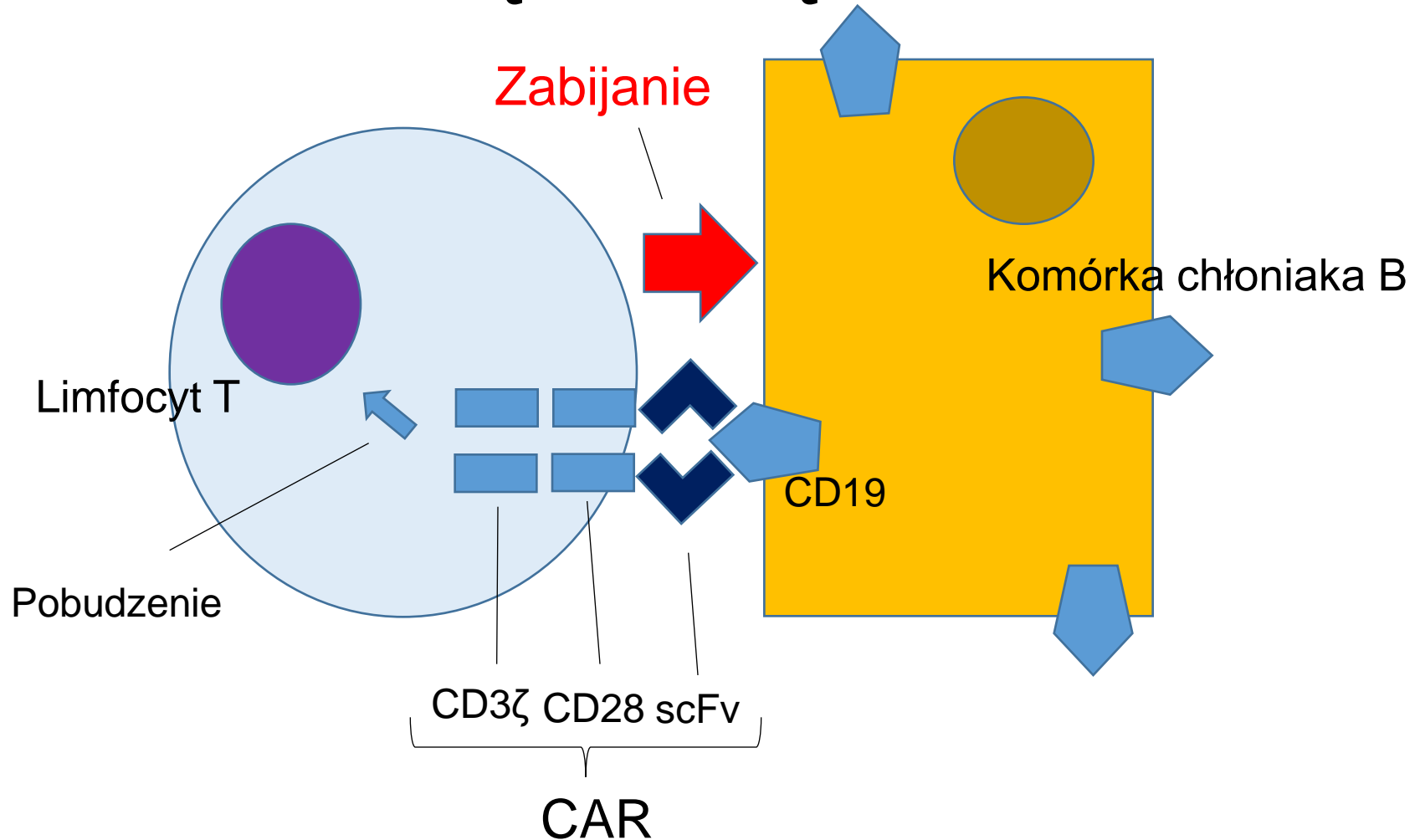


Metody immunoterapii nowotworów

Komórki CAR-T

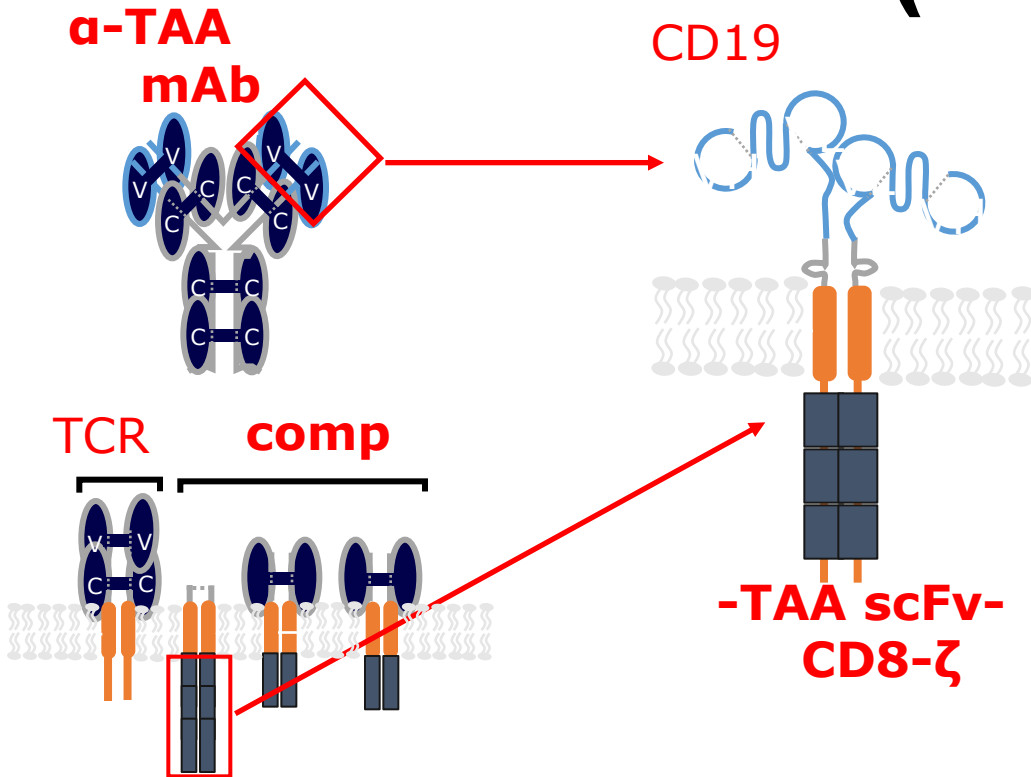
- Komórki CAR-T (od ang. **Common antigen receptor T cells**) to własne zabijające komórki T chorego poddane modyfikacji genetycznej polegającej na wszczepieniu im laboratoryjnie genu wytworzonego dla receptora dla antygeny powszechnie występującego na jego komórkach nowotworowych.
- W rezultacie takie komórki swoiście i skutecznie zabijają własne komórki nowotworowe.
- Metodę pierwotnie opracowano do zwalczania komórek ostrej białaczki limfoblastycznej, której komórki posiadają na powierzchni cząsteczkę CD19, ale opracowywane są jej kolejne warianty dla ostrych białaczek mieloblastycznych, chłoniaków T komórkowych i szpiczaka.

Komórka CAR-T reagująca na komórkę chłoniaka B posiadającą na powierzchni cząsteczkę CD19



CAR = common antigen receptor = receptor powszechnego antygeny

Koncepcja chimerowego receptora skierowanego przeciwko antygenowi nowotworowemu (CAR)



Komórki CAR T posiadają:

- zdolność rozpoznania celu (od przeciwciała)

- mechanizm efektorowy (od receptora komórki T)

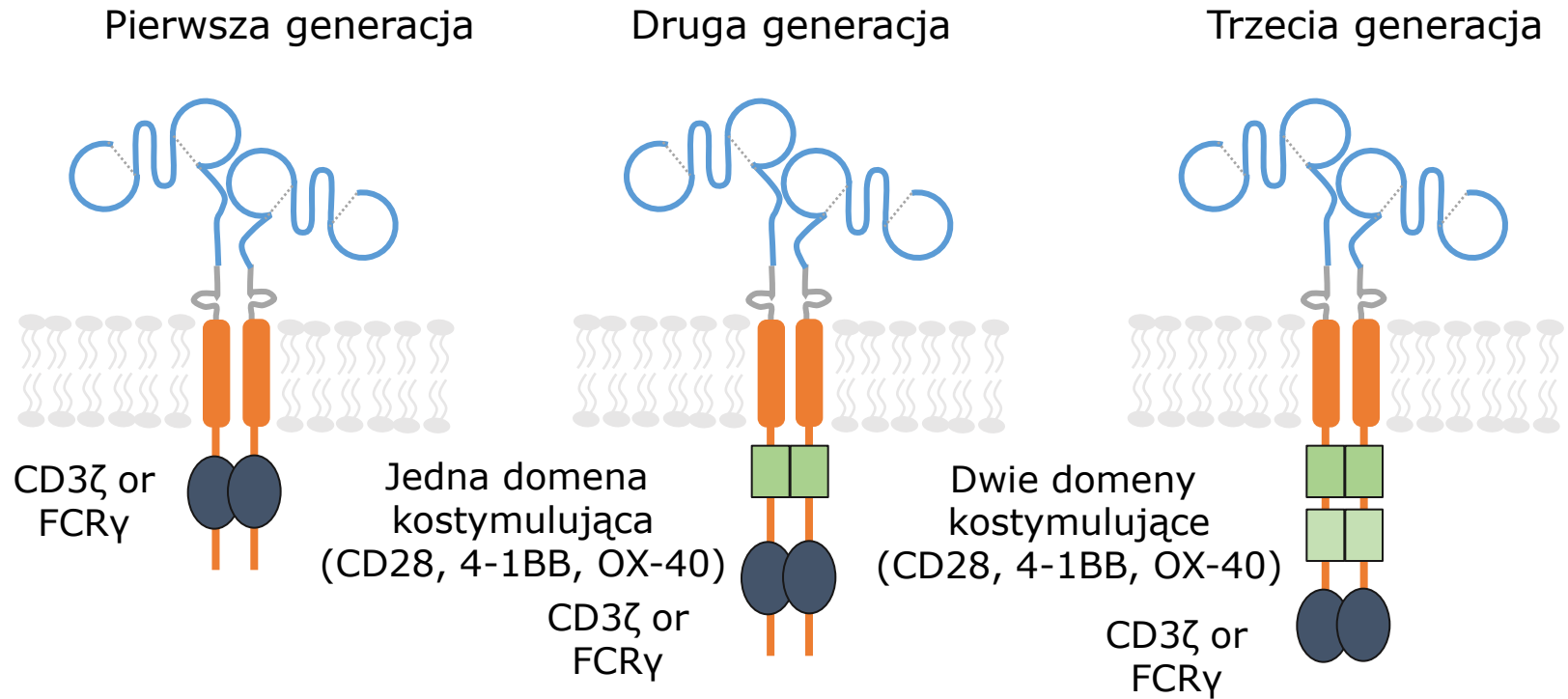


Slide credit: clinicaloptions.com

Komórki CAR-T

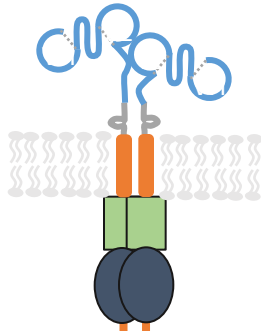
- Omijają rozpoznawanie antygeny przez receptor limfocyty T, który rozpoznaje obcość/nieprawidłowość w kontekście cząsteczki HLA.
- Takie rozpoznanie nakłada na reakcję wspomniane ograniczenia ilościowe.
- Brak tych ograniczeń z jednej strony określa skuteczność terapii komórkami CAR-T, a z drugiej strony jest odpowiedzialny za najważniejsze działanie niepożądane, czyli zespół hemofagocytowy.

Ewolucja koncepcji CAR

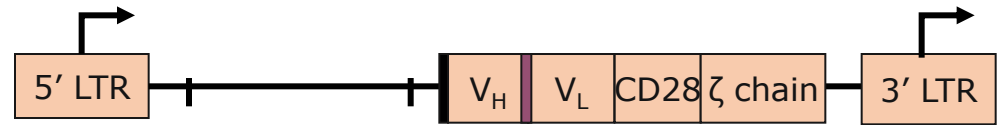


Wytwarzanie komórek CAR-T skierowanych przeciwko antygenom nowotworowym dla zastosowań leczniczych

1. Wytwórz gen CAR

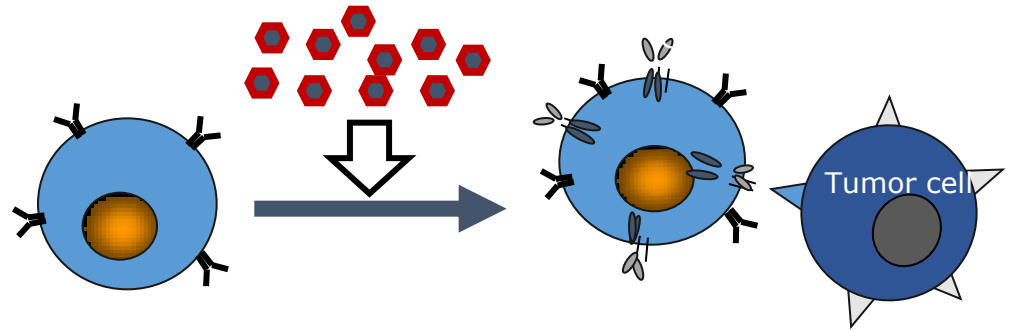
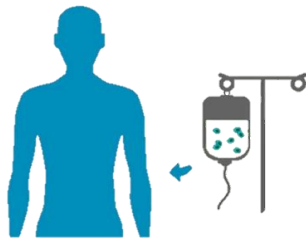


2. Wszczep gen CAR do wektora



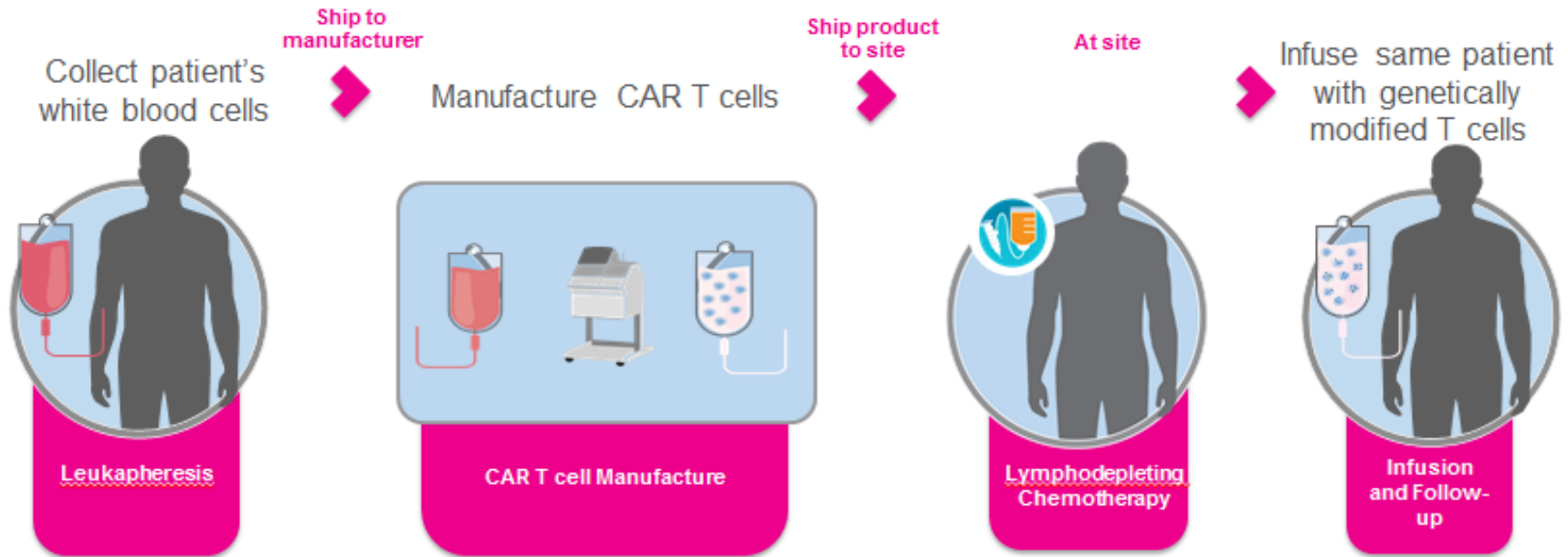
3. Zmodyfikuj komórki T chorego i namnóż poza organizmem

4. Przeszczep komórki CAR T-choremu



Slide credit: clinicaloptions.com

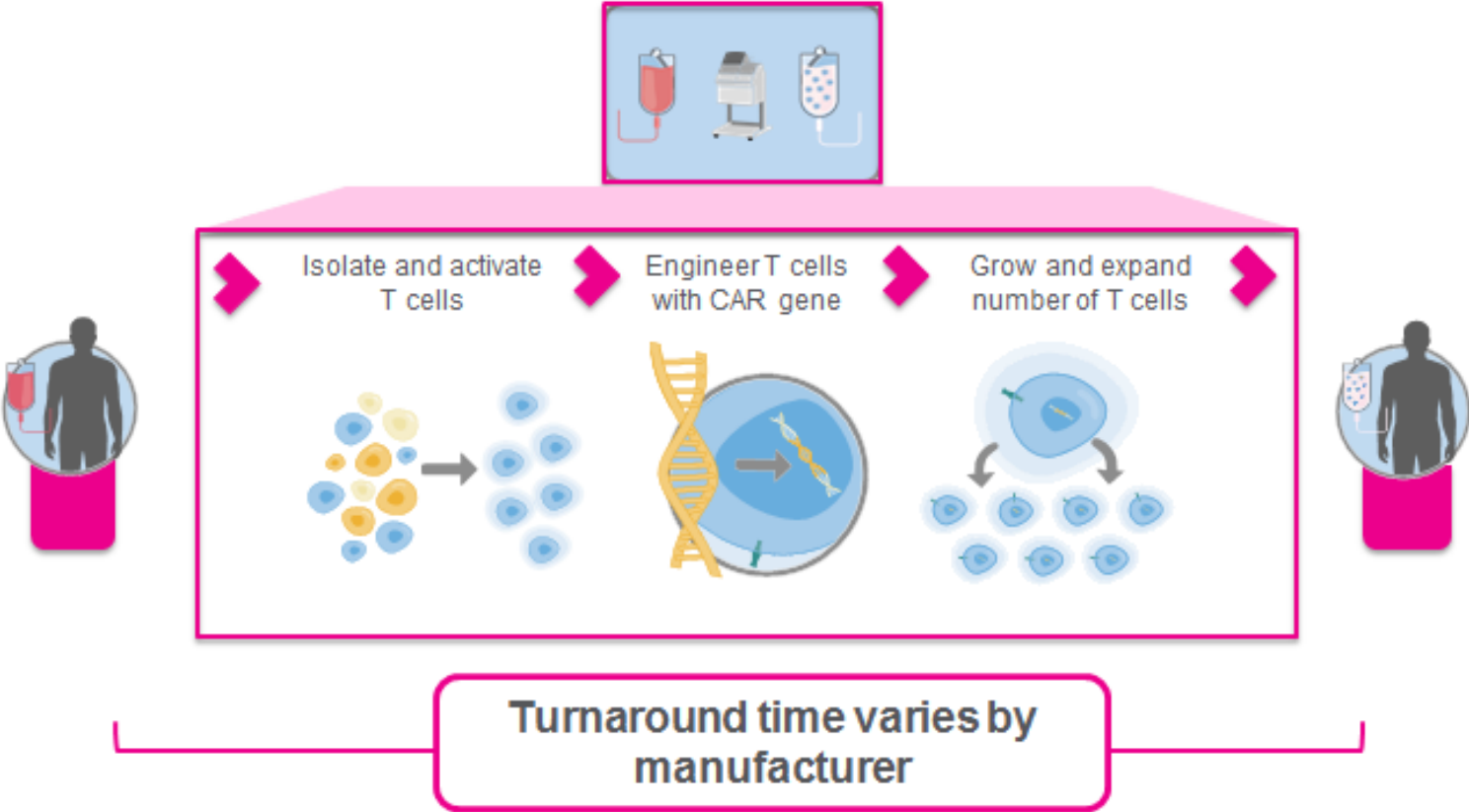
Overall Patient Flow and CAR T Cell Therapy Schedule



- CAR T cell therapy is a "living therapy"¹
 - Different in development and properties than conventional drugs²

1. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells> 2. Kaiser AD, et al. *Cancer Gene Therapy*. 2015;22:72-78.

CAR T Cell Manufacturing Starts with a Patient's Own T Cells



Clinical Efficacy of CD19 CAR T-Cells in Relapsed/Refractory ALL

	T-Cell Product	Median Age, Yrs (Range)	N	T-Cell Dose	CR, n (%)	MRD- CR, n (%)
Adults	19-28z (JCAR015-MSK)	45 (22-74)	50 (45 evaluable)	1-3 x 10 ⁶ CAR T-cells/kg	37 (82)	30 (67)
	19-4-1BBz (CTL019-Upenn)	N/A	12	4 x 10 ⁷ - 1 x 10 ⁹ CAR T-cells	89	--
	19-4-1BBz (JCAR017-FHRC)	N/A	30 (29 evaluable)	2 x 10 ⁵ - 10 ⁷ CAR T-cells/kg	27 (93)	25 (86)
Peds	19-4-1BBz (CTL019-CHOP)	10 (5-22)	53	~ 3 x 10 ⁶ CAR T-cells/kg	50 (94)	45 (85)
	19-28z (KTE-C19-NCI)	14 (5-27)	20	1-3 x 10 ⁶ CAR T-cells/kg	14 (70)	12 (60)

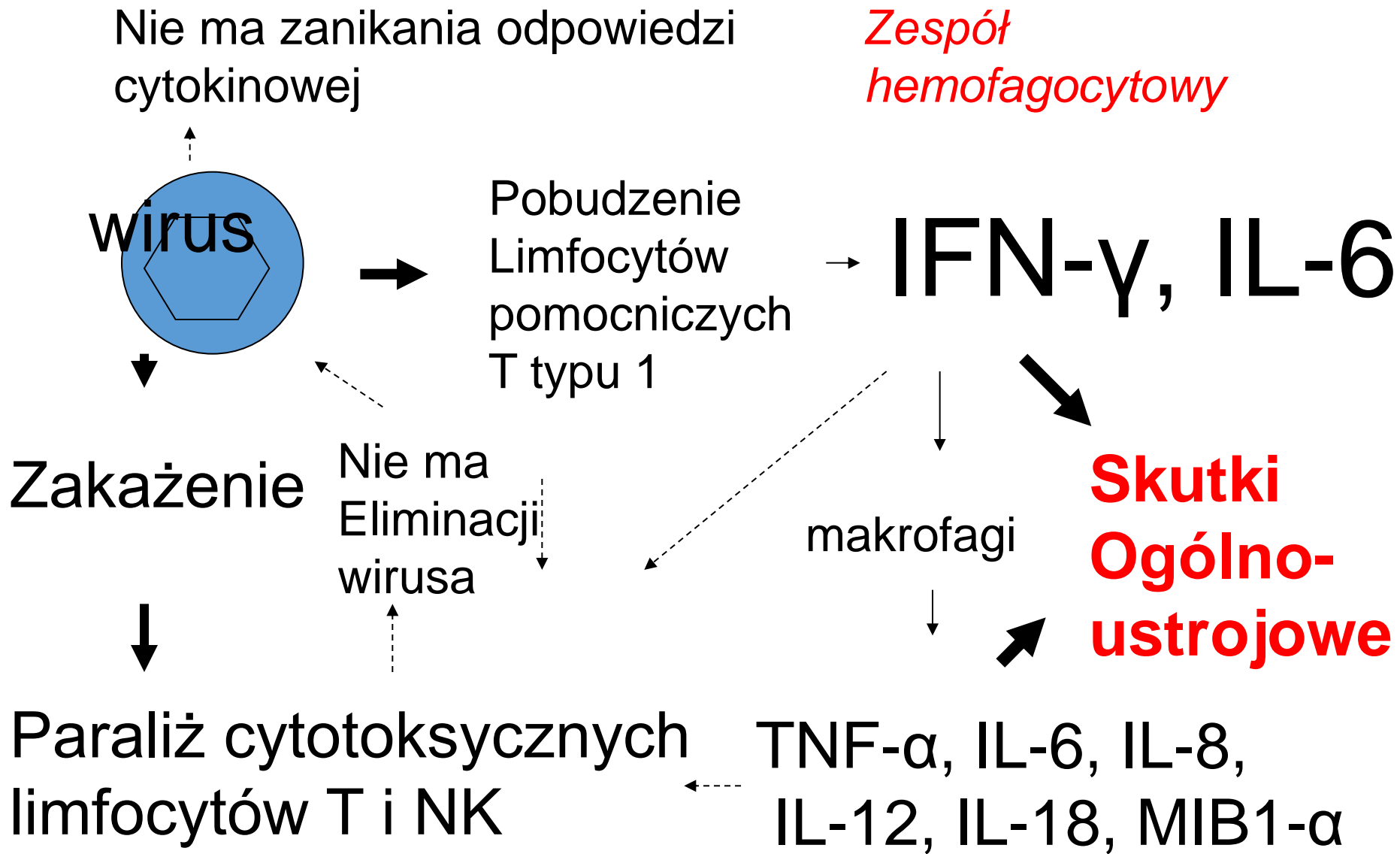
Slide credit: clinicaloptions.com

Jaka różnica z dotychczasowymi terapiami

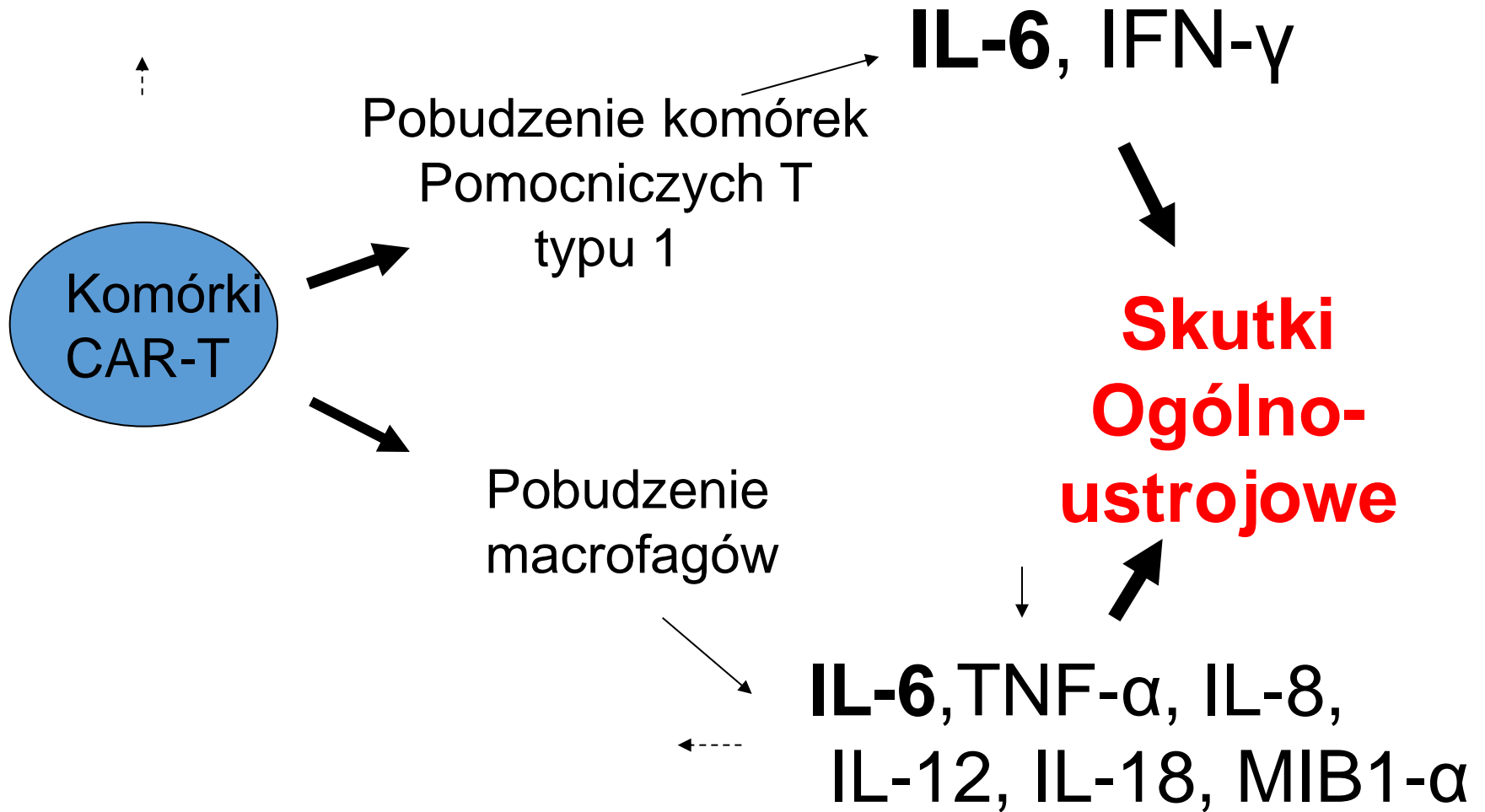
- Podstawową obroną komórek nowotworowych przed dotychczasowymi terapiami była ich proliferacja: „co się zabiło to odrastało”, a jeszcze dodatkowo miało możliwość nabycia nowych zmian genetycznych.
- Natomiast komórki CAR-T nie dają komórkom nowotworowym wytchnienia, gdyż namnażają się i zabijają równolegle.
- Aż zostają same na placu boju...

Jednakże komórki CAR-T

- **Nie podlegają zahamowaniu przez punkty sprawdzania.**
- W związku z tym ich aktywność może się rozwinąć w błędne koło.
- To może doprowadzić do wtórnego pobudzenia różnych komórek wytwarzających cytokiny i spowodować zespół uwalniania cytokin zbliżony do naturalnie występującego **zespołu hemofagocytowego.**



Zespół uwalniania cytokin



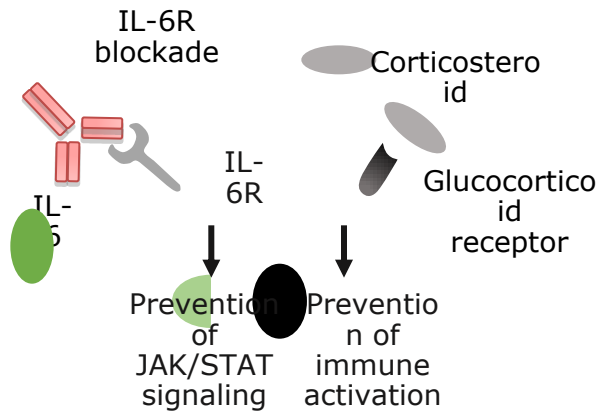
Co się składa na zespół uwalniania cytokin?

- CRS: nieswoisty antygenowo odczyn wynikający ze znacznego pobudzenia odporności: duże liczby limfocytów i /lub komórek mieloidalnych ulegają pobudzeniu i uwalniają zapalne cytokiny takie, jak IL-6

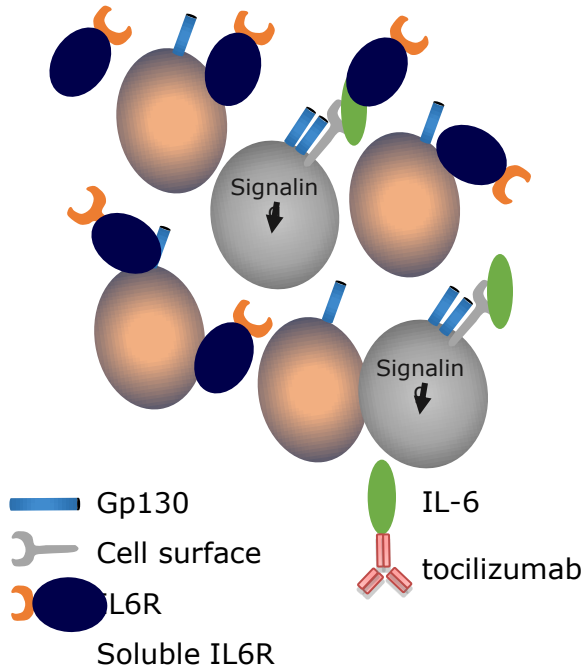
Organ System	Objawy kliniczne CRS
ogólnoustrojowe	Gorączka ± dreszcze, apatia, zmęczenie, brak apetytu, bóle mięśniowo-stawowe, nudności, wymioty, bóle głowy
Skóra	wysypka
Przewód pokarmowy	Nudności, wymioty, biegunka
Sercowo-naczyniowe	Tachykardia, niskie ciśnienie, zwiększony rzut serca (początkowo), potencjalnie zmniejszony rzut serca (później)
Krzepnięcie	Zwiększony D-dimer, hipofibrinogenemia ± krwawienie
Nerkowe	Azotemia
Wątrobowe	Transaminitis, hiperbilirubinemia
Neurologiczne*	Ból głowy, encefalopatia, zaburzenia sprawności umysłowej, delirium, trudności w wysłowieniu się lub afazja, halucynacje, tremor, dysmetria, zaburzenia chodu, drgawki

CRS Management: IL-6–Directed Therapy and Corticosteroids

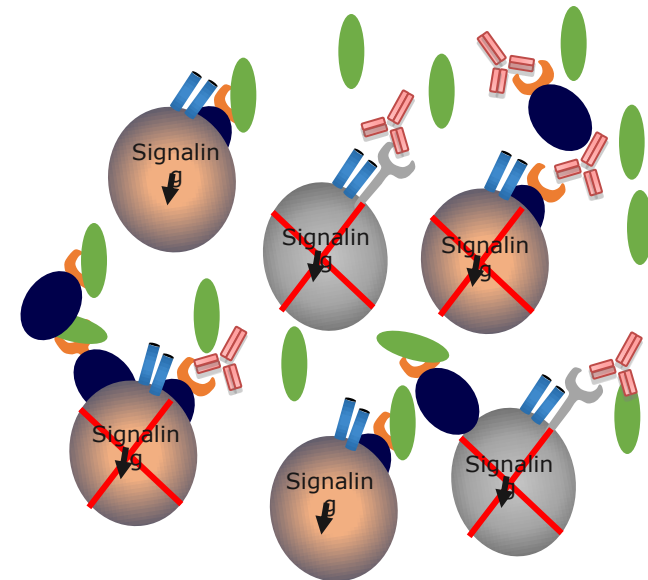
Immune Effector Cell



Classic IL-6 signaling with low IL-6 levels



Classic and *trans*-signaling with high IL-6 levels



Signaling inhibited by tocilizumab

Slide credit: clinicaloptions.com

Tak więc

- Komórki CAR-T reprezentują nową metodę leczenia nowotworów limfoproliferacyjnych.
- Jednakże, przy obecnych działaniach niepożądanych ich wykorzystanie musi być ograniczone do ośrodków transplantacji komórek krwiotwórczych przygotowanych do rozwiązywania ciężkich i niebezpiecznych powikłań.

Aktualne wskazania

- Oporna ostra białaczka limfoblastyczna
- Oporny chłoniak rozlany z dużych komórek B
- Szpiczak plazmocytowy (tutaj inny antygen docelowy: BCMA i jeszcze nie ma rejestracji)