

HEMATOLOGIA

Marta KOBLAŃSKA

CAR-T – nowa era w immunoterapii nowotworów?

Czy leczenie genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T okaże się rzeczywistym przełomem? Choć ograniczeniem w stosowaniu terapii CAR-T jest brak spektakularnego efektu w nowotworach litych, to wyniki leczenia w hematologii sugerują, że być może rak został lepiej poznany.

N – Na razie w codziennej praktyce lekarskiej terapia CAR-T nie znajduje powszechnego zastosowania, ale wydaje się, że w najbliższych latach może się to zmienić. Wskazuje na to liczba prowadzonych badań naukowych oraz rezultaty uzyskiwane w ostrej białaczce limfoblastycznej oraz agresywnym chłoniaku rozlanym z dużych komórek B – mówi dr hab. n. med. Anna Czyż z Wrocławskiego Uniwersytetu Medycznego. Dlaczego świat oszalał na punkcie terapii CAR-T i czym ona właściwie jest? Stało się tak za sprawą Emily Whitehead, obecnie 13-letniej dziewczynki z USA, która zachorowała na białaczkę limfoblastyczną w wieku 5 lat. Zazwyczaj dzieci dobrze odpowiadają na stosowane powszechnie metody leczenia, ale Emily znalazła się w grupie 15 proc. pacjentów, którzy nie odnosili z nich żadnych korzyści. Jej rodzice nie poddali się jednak i dotarli do naukowców prowadzących badania nad CAR-T w Filadelfii. Dziewczynka otrzymała leczenie i po kilku tygodniach osiągnęła całkowitą remisję. Obecnie w USA działa Emily Whitehead Foundation, która wspiera badania naukowe nad genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T, a dziewczynka jest dowodem na to, że w medycynie wszystko jest jeszcze możliwe.

Cena za leczenie CAR-T

Odsetek odpowiedzi na leczenie CAR-T w ostrej białaczce limfoblastycznej sięga nawet 90 proc., i to w grupie chorych opornych na chemioterapię lub z nawrotem nowotworu. Spośród nich odpowiedź na standardową chemioterapię uzyskuje zazwyczaj nie więcej niż 30–35 proc., a odległe przeżycie jest udziałem zaledwie 15 proc. W przypadku opornego na leczenie lub nawracającego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B sukces osiąga nieco mniejszy odsetek cho-

rych, ale wyniki te są potwierdzone na dużych grupach pacjentów. W tej chorobie ok. 50 proc. chorych odpowiada na leczenie, i są to osoby odporne na wszystkie inne metody. Każda, nawet najlepsza terapia ma jednak swoją cenę. Jaką?

– Ceną za CAR-T są powikłania neurologiczne oraz objawy związane z tzw. zespołem uwalniania cytokin, który w najcięższych przypadkach prowadzi do niewydolności wielonarządowej i może wymagać leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej – wskazuje dr hab. Anna Czyż. Czy warto płacić taką cenę? – Objawy toksyczności terapii CAR-T są u znakomitej większości chorych odwracalne, ponieważ nawet ciężkie powikłania można opanować za pomocą tocilizumabu oraz glikokortykosteroidów. Warunkiem bezpiecznego prowadzenia terapii jest udział anestezjologów, bez których leczenie ciężkich powikłań CAR-T jest niemożliwe – tłumaczy dr hab. Czyż.

Dlaczego zdarza się, że pacjenci leczeni zmodyfikowanymi genetycznie limfocytami T doświadczają powikłań? To wynika z natury tej terapii, która jest nowoczesną formą immunoterapii, czyli wykorzystuje układ immunologiczny chorego do zwalczania choroby nowotworowej. Co to oznacza? Główną rolę w rozpoznaniu i zniszczeniu komórki nowotworowej przez układ immunologiczny odgrywa limfocyt T, który posiada specjalny receptor umożliwiający identyfikację antygeny po związaniu go przez cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej. Inaczej mówiąc, aby limfocyt T mógł rozpoznać białko nowotworowe, jego prezentacja musi przebiegać w kontekście białek wchodzących w skład układu zgodności tkankowej. To nie wszystko. Limfocyt T musi zostać aktywowany do działania, a dzieje się to pod warunkiem obecności cząsteczek niezbędnych do jego pobudze-

nia i potem namnożenia, tzw. cząsteczek kostymulujących. To jednak nie wystarczy do opanowania nowotworu, gdyż tzw. system nadzoru immunologicznego w razie zachorowania na raka bywa nieskuteczny. Dlaczego? Bo komórki nowotworowe rozwijają mechanizmy ucieczki przed jego działaniem. Przykładowo tracą antygeny zgodności tkankowej ze swojej powierzchni lub tracą antygeny będące celem limfocytów T, wreszcie potrafią wydzielać cytokiny o działaniu immunosupresyjnym, czyli hamującym pracę układu odpornościowego i tym samym komórek T. Co jeszcze? Rak może również wykorzystywać receptory tzw. zaprogramowanej śmierci limfocytów T, nie dopuszczając w ten sposób do zniszczenia własnych komórek. Wyjaśnienie mechanizmu wyczerpania aktywności limfocytów T

gicznego będących jego udziałem – wyjaśnia dr hab. Anna Czyż. Dodaje też, że obecnie stosowane są limfocyty T drugiej generacji, ale już trwają prace nad kolejnymi, które będą zawierać więcej niż jedną cząsteczkę kostymulującą, a nawet wydzielacz cytokiny wpływające na ich większą aktywność.

Czy to przełom?

Technologiczny na pewno, co zauważyły Chiny, gdzie toczy się obecnie najczęściej badań nad CAR-T. Dlaczego? Odpowiedzią jest właśnie zastosowana inżynieria genetyczna. Stary kontynent oraz USA mają więcej restrykcji prawnych dotyczących badań naukowych w obszarze genetyki, co skutkuje bardzo wysokimi wymaganiami technologicznymi i organizacyjnymi, którym muszą sprostać ośrodki prowadzące takie

„Ceną za CAR-T są powikłania neurologiczne oraz objawy związane z tzw. zespołem uwalniania cytokin, który w najcięższych przypadkach prowadzi do niewydolności wielonarządowej i może wymagać leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej

zostało w 2018 r. uhonorowane Nagrodą Nobla w medycynie.

Genetyka przyszłością medycyny?

Na czym więc polega technologia CAR-T? Jej nazwa składa się z dwóch członów i pochodzi właśnie od komórek T oraz tzw. chimerycznego receptora antygenowego, białka receptorowego, które zostaje wprowadzone metodami genetycznymi do limfocyty T i w ten sposób go modyfikuje. Jak wygląda receptor? Zbudowany jest z części zewnątrz- i wewnątrzkomórkowej oraz domeny przezbłonowej. Część zewnątrzkomórkowa przypomina immunoglobulinę i wiąże się z docelowym białkiem na powierzchni komórki nowotworowej. Część wewnątrzkomórkowa zawiera cząsteczkę kostymulującą, która warunkuje pełną aktywację i proliferację limfocytów T. Jest jeszcze tzw. łańcuch zeta cząsteczki CD3.

– Taka struktura receptora chimerycznego pozwala na związanie się limfocyty T z docelowymi antygenami na komórce nowotworowej i zniszczenie jej bez konieczności wcześniejszego rozpoznania antygenów prezentowanych przez cząsteczki MHC. Oznacza to, że limfocyt T może niszczyć raka niezależnie od mechanizmów ucieczki spod nadzoru immunolo-

badania i terapii. Samo pobranie komórek T od chorego jest stosunkowo proste, bo wykorzystuje się do tego cytaferezę, do której sprzęt ma każdy oddział transplantacji. Kluczem do sukcesu jest naukowiec i wyposażenie laboratorium, w którym dokonuje się modyfikacji genetycznej oraz namnożenia limfocytów T. Potem następuje przetoczenie ich choremu po przygotowaniu przez wcześniejszą chemioterapię, która ma na celu tzw. limfodeplecję. Później pozostaje obserwacja, jak nowe limfocyty T odnajdują i niszczą komórki nowotworowe.

Dotąd na świecie powstały tysiące prac na temat CAR-T, w tym ponad 200 tylko w ostatnich czterech miesiącach. Pierwsze opisy przypadków leczenia limfocytami T ze zmodyfikowanym chimerycznym receptorem antygenowym pochodzą z 2010 r., jednak wyniki badań, które doprowadziły do rejestracji dwóch produktów leczniczych, zostały opublikowane w latach 2017 i 2018. Obecnie jeden z zarejestrowanych produktów do terapii CAR-T wykorzystywany jest w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, a drugi do leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B i pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B. ■



foto: istockphoto.com