

19. CAR-T HÜCRE TEDAVİ SİSTEMİ

19. CAR-T CELL THERAPY SYSTEM

Doç. Dr. Bahadır Batar
Dr. Ahsen Morva Yılmaz
Dilek Demircan Çeker
Prof. Dr. Mustafa Oran
Prof. Dr. Burhan Turgut
Prof. Dr. Şaban Tekin
Doç. Dr. Abdullah Karadağ

CAR-T HÜCRE TEDAVİ SİSTEMİ

Doç. Dr. Bahadır Batar
Namık Kemal Üniversitesi

Dr. Ahsen Morva Yılmaz
TUBITAK Marmara Araştırma Merkezi

Dilek Demircan Çeker
TUBITAK Marmara Araştırma Merkezi

Prof. Dr. Mustafa Oran
Namık Kemal Üniversitesi

Prof. Dr. Burhan Turgut
Namık Kemal Üniversitesi

Prof. Dr. Şaban Tekin
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
TUBITAK Marmara Araştırma Merkezi

Doç. Dr. Abdullah Karadağ
TUBITAK Marmara Araştırma Merkezi

Özet

Kanser hücrelerinin büyümesi, sağ kalımı ve yayılımı bulunduğu ortamdaki mikroçevre (TME) ile etkileşimine bağlı olarak gelişir. Primer tedavi seçeneği birçok erken evre kanserinde cerrahi veya radyoterapidir. Ancak, yayılım ile karakterize geç dönemdeki kanserler için genellikle kemoterapi ve son yıllarda biyolojik ajanlar ve immünoterapi yöntemleri kullanılmaktadır. Lösemi, lenfoma ve multipl myelom gibi hematolojik kanserlerde kemoterapi yerini yavaş yavaş hedefe yönelik biyolojik ajanlar ve immünoterapi yöntemlerine bırakmaktadır. Çoğu kanserde tedavi sistemlerine karşı zaman içerisinde direnç gelişir ve prognoz olumsuz etkilenir. Son dönemlerde immün sistemin hedef alınmasıyla geliştirilen monoklonal antikor-tabanlı biyofarmasötikler ile hücre tedavi sistemleri, özellikle doğru aday seçildiğinde klasik tedaviye direnç gösteren hastalar için etkin bir alternatif tedavi seçeneği olmuşlardır. Minimum yan etki ve maksimum güvenlik ile tedavi verimliliğini hedefleyen yeni nesil terapötik yaklaşımlardan biri, T hücrenin üzerinde sentetik biyoloji yöntemleriyle genetik olarak tasarlanmış bir kimerik antijen reseptör (CAR) oluşturulmasıdır. Belirlenmiş bir tümör antijenine karşı tasarlanmış reseptör taşıyan CAR-T'ler, ilk olarak hematolojik kanserlerde test edilmiş ve cesaret verici sonuçlar alınmıştır. Gelişim sürecinde CAR-T'ler CD28 (Cluster of Differentiation 28), 4-1BB (CD137/TNFSF9), OX-40 (CD134) gibi kostimülatör ajanları ve Interleukin 2 (IL-2), Interleukin 7 (IL-7) ve Interleukin 15 (IL-15) gibi sitokin takviyeleri ile güncellenerek uzun süreli bir immün yanıt oluşturmaları sağlanmıştır. CAR-T reseptörünün moleküler yapısı, hücrelerin immünolojik karakterizasyonu, infüzyon sonrası yan etkileri ürünün klinik validasyonu hususunda dikkat edilmesi gereken temel parametrelerdir. GMP koşul gerekliliğinin yanı sıra, ilgili yönergelere dayanan potansiyel, güvenlik, saflık ve kimlik doğrulama etaplarının geçilmesi CAR-T hücrelerinin yüksek kaliteli üretimi esnasında uyulması gereken zorunluluklardır. CAR-T tedavisi bu zamana kadar tedavi seçenekleri sınırlı, dirençli, nüks etmiş ileri evre hastalarında uygulanmıştır. Buna rağmen sonuçlar yüz güldürücü olmuştur. Ancak, özellikle ilk dönem uygulamalarında, infüzyon sonrası morbidite/mortalite oranı ile uyumlu sitokin salınım sendromu ve immün efektör hücre ile ilişkili nörotoksisite sendromu gibi toksik yan etkiler de rapor edilmiştir. Zaman içerisinde CAR-T yapısında yapılan geliştirmeler ile bu etkileri yönetmek ve CAR-T hücrelerinin kalıcılığını sağlamak için yeni stratejiler uygulamaya konmaya başlanmıştır. Emekleme dönemini geride bırakmış olan CAR-T hücre üretim teknolojisi, kanser tedavisinde çığır açan bir iyileşme seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, CAR-T hücre tedavisi kişiye-özümlü olarak geliştirildiği için yüksek maliyetli bir sistemdir. Maliyetlerin sağlık sistemlerinin karşılayabileceği seviyelere düşürülebilmesi için çalışmalar yoğun olarak devam etmektedir. Finansal ve tıbbi engellere rağmen, CAR-T bağımsızlık hücreleri umut verici sonuçlar sunmaya devam edecek ve yeni nesil tedavi sistemleri arasında güçlü ve sağlam bir yer edinecektir.

Anahtar Kelimeler

Kimerik antijen reseptör, Hücre tedavisi, İmmün tedavi, CD19, BCMA

CAR-T CELL THERAPY SYSTEM

Abstract

The growth, survival, and spread of cancer cells evolve depending on the interaction with the surrounding microenvironment (TME). The primary treatment option for many early-stage cancers includes conventional methods such as surgery or radiotherapy. However, in recent years, chemotherapy, newly designed biological agents, and immunotherapy strategies have been preferred for late-stage cancers characterized by non-controlled cell dissemination. Nowadays, conventional therapy options have been gradually replaced by targeted biological agents and immunotherapy methods to cure hematological malignancies such as leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. In most cancers, resistance develops over time against chemotherapeutic and biological agents, and thus, the prognosis is adversely affected. Recently, cell-based therapies targeting the immune system by the infusion of monoclonal antibody-based biopharmaceuticals became popular and an effective alternative treatment option for patients resistant to conventional methods. One of the next-generation therapeutic approaches with minimum side effects and maximum safety is the creation of a genetically engineered chimeric antigen receptor (CAR) on T cells within a synthetic biology approach. CAR-T cells carrying the engineered receptor against a specific tumor antigen were first tested in hematological malignancies and presented encouraging results. During the development process, CAR structures were updated with costimulatory agents such as CD28, 4-1BB, OX-40, and cytokine supplements such as IL-2, IL-7, IL-15 to provide a long-term immune response. The molecular structure of the CAR-T receptor, immunological characterization of CAR-T cells, and post-infusion side effects are the key parameters to be considered for clinical validation of this product. In addition to the GMP requirement, the potency, safety, purity, and authentication steps based on the relevant guidelines are imperatives to validate the drug candidate for high-quality production. CAR-T treatment has been applied with satisfaction to patients presenting an advanced stage profile or with cancer recurrence, developing significant drug resistance, and having limited treatment options. However, toxic side effects such as cytokine release syndrome and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, which are compatible with the post-infusion morbidity/mortality rate, especially in the first period applications have also been reported. Due to the improvements made in the CAR structure over time, control of these side-effects and life extension of CAR-T cells are relatively performable. CAR-T cell production technology, which has left its infancy behind, is considered a groundbreaking improvement option in cancer treatment. However, personalized CAR-T cell therapy is a costly system. Efforts continue intensively to reduce costs to the levels that healthcare systems can afford. Despite several financial and medical obstacles, the field of CAR-based immune cells offers promising results and will undoubtedly gain a well-supported place among the new generation treatment systems.

Keywords

Chimeric antigen receptor, Cell therapy, Immunotherapy, CD19, BCMA