

Bölüm 33

SOLİD TÜMÖRLERDE CAR-T HÜCRELİ TEDAVİLERİN GELİŞİMİ

Hüseyin MERTSOYLU¹

GİRİŞ

CAR-T hücreleri tümör konakçısının T-hücrelerinin in-vitro ortamda çoğunlukla vektör yolu ile tek zincirli bir hücre dışı Fc parçası ve 1-2-3 zincirli hücre içi parçadan oluşan, tümör antijenini MHC ilişkisiz tanıyabilmektedir. Antijeni tanıyan CAR-T hücresi vücut içinde çoğalmakta (klonal şekilde), bir yandan da tümör hücresine saldırmaya başlamaktadır. Likit tümörlerde solid tümörlere nazaran kemik iliği dışına mikro çevresinin olmaması CAR-T etkinliğinin bu tümörlerde daha rahat etkinlik göstermesinin temel nedenidir. Yeni yöntemler ile hücre içi sinyal zinciri sayısının artırılması, CXCL1 reseptörleri ile tümör mikro-çevresine girişinin sağlanması, IL-2 ve IL-15 infüzyonu ile CAR-T hücrelerinin tümör mikro-çevresinde aktivasyonun artırılması bu yöntemlerden bazılarıdır.

Solid tümörlerde likit tümörlere göre daha geç olmak ile etkin tedaviler arasına girmesi çok muhtemel görünmektedir.

CAR-T HÜCRELERİ VE TEDAVİLER

CAR (şimerik antijen reseptör) çoğunlukla hücre dışı tek zincirli bir antikor parçası (ScFv) ve T-hücre reseptörünün CD3ζ zincirinin hücre içi parçasının birleşiminden oluşmaktadır. ScFv parçası kansere özel antijenleri taşımada rol oynarken, CD3ζ parçası ise hücre içi yolları aktive ederek T hücre çoğalmasını, sitolizi ve sitokin sekresyonunu kuvvetli bir şekilde uyarır¹. Bu şekli ile düşünüldüğünde yeni jenerasyon kuvvetli bir immünoterapi tedavi biçimidir. Aynı hastalık ve aynı antijene yönelik farklı kişiler için aynı CAR'lar üretilebilir. Aynı zamanda hücre dışı ve hücre içi parçaları değiştirilerek veya ek sinyal molekülleri eklenerek üretilmesi ile birinci, ikinci ve üçüncü jenerasyon CAR'lar üretilebilmektedir².

¹ Doç.Dr, Başkent Üniversitesi Adana Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, mertsoylu@hotmail.com

En önemli belirleyici faktör tümör yüküdür, tümör yükü yüksek olan hastalarda belirgin olarak daha sık görülmektedir⁷. CRS gelişiminin IL-6 aracılı olduğu düşünülmektedir ve IL-6'ya karşı geliştirilen tocilizumab antikorunun bu semptomları kontrol etmede faydası olup bu ilaçların daha güvenle kullanımını sağlayacağı düşünülmektedir⁷. Diğer toksisitelerin çoğunluğu CAR-T hücreler tarafından normal hücrelerin tümör-normal hücre antijen ortaklığı nedeniyle hedeflenmesi nedeniyle gelişmektedir. Bunlara da en iyi tanımlananı GD-2 hedeflenmesi ilişkili nöropatidir. Bu yan etkilerin azaltılması ancak tümör antijen spesifikliğinin sağlanması ile sağlanabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak CAR-T hücreleri likit tümörlerde çoklu tedaviler sonrası dirençli vakalarda etkinliğini ispat etmiş bir immünoterapi şeklidir. Temel olarak biyomühendislik ile hastanın kendi T hücrelerinin MHC ilişkisiz olarak tümör antijenlerine karşı reaksiyona geçebilecek şekilde programlanması sağlanarak yapılmaktadır. Klinik çalışmalar devam etse de solid tümörlerde henüz etkinliği faz çalışmaları ile ispat edilememiştir. CRS ve nöropati ana toksisiteler olarak öne çıkmaktadır. Önümüzdeki yıllarda solid tümörlerde kullanıma girmesi beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: CAR-T hücreleri, immünoterapi, katı tümörler

KAYNAKÇA

1. Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(6):370-383. doi:10.1038/nrclinonc.2016.36
2. Yeku O, Li X, Brentjens RJ. Adoptive T-Cell Therapy for Solid Tumors. 2020:193-204.
3. Scholler J, Brady TL, Binder-Scholl G, et al. Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells. *Sci Transl Med*. 2012;4(132):132ra53-132ra53. doi:10.1126/scitranslmed.3003761
4. Kershaw MH, Wang G, Westwood JA, et al. Redirecting migration of T cells to chemokine secreted from tumors by genetic modification with CXCR2. *Hum Gene Ther*. 2002;13(16):1971-1980. doi:10.1089/10430340260355374
5. Koneru M, Purdon TJ, Spriggs D, Koneru S, Brentjens RJ. IL-12 secreting tumor-targeted chimeric antigen receptor T cells eradicate ovarian tumors in vivo. *Oncoimmunology*. 2015;4(3):e994446. doi:10.4161/2162402X.2014.994446
6. John LB, Kershaw MH, Darcy PK. Blockade of PD-1 immunosuppression boosts CAR T-cell therapy. *Oncoimmunology*. 2013;2(10):e26286. doi:10.4161/onci.26286
7. Ma S, Li X, Wang X, et al. Current progress in car-t cell therapy for solid tumors. *Int J Biol Sci*. 2019;15(12):2548-2560. doi:10.7150/ijbs.34213