ALTERNATOR
Misliti znanost.

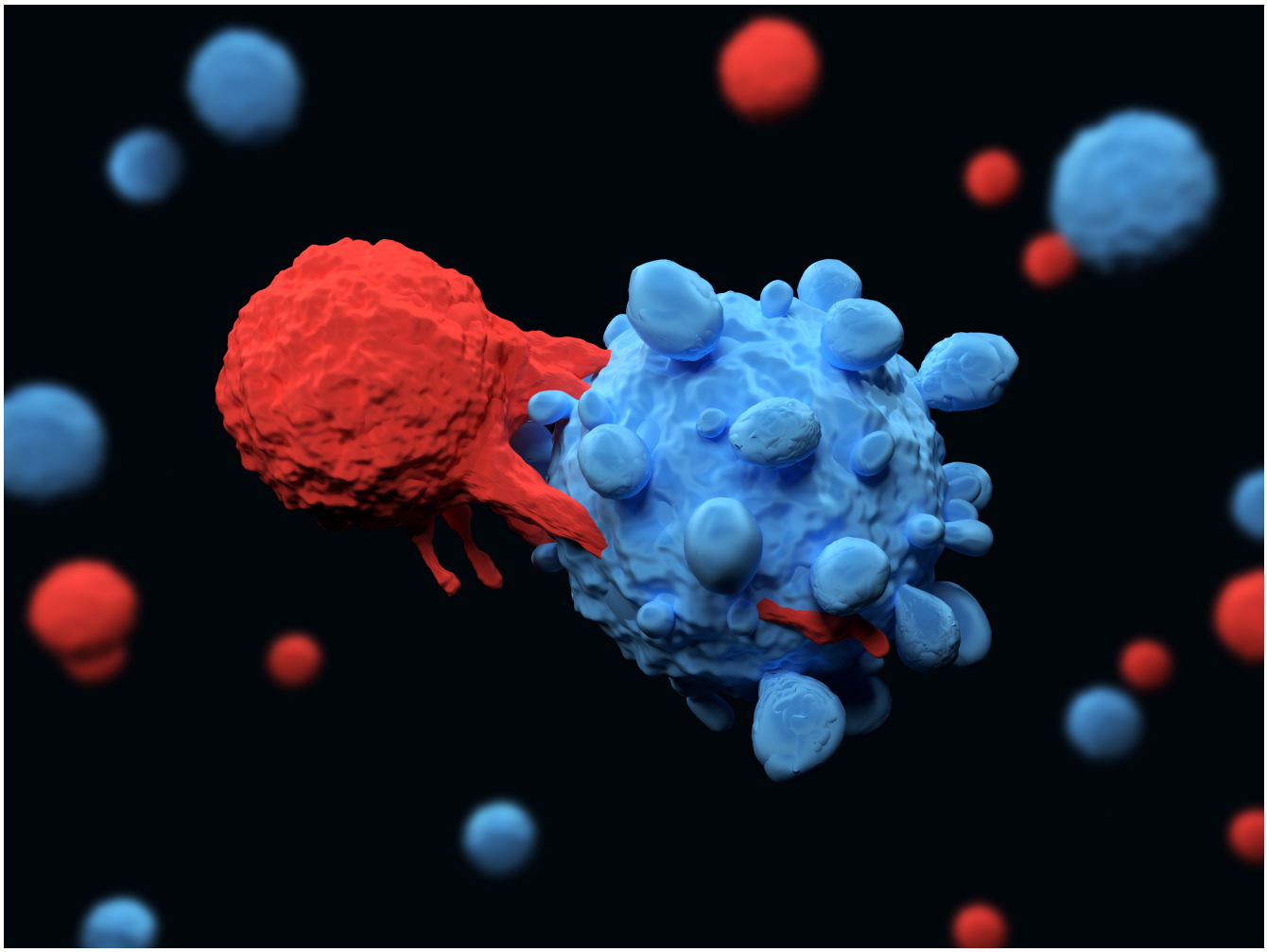
Pot v svet nadgrajenih celic CAR-T za zdravljenje raka

6. 7. 2023

Številka: 26/2023

Avtor:

- Anže Smole



Vir: iStock

Imunski sistem omogoča osupljivo učinkovito obrambo našega telesa pred nevarnostmi in boleznimi, vključno z rakavimi obolenji. A varovanje zdravja ni enostavno opravilo, saj mora imunski sistem ločevati med tem, kar je del našega telesa, in nevarnostjo, ki jo je treba odstraniti. Ta izziv je še posebno zapleten pri obrambi pred rakavimi celicami, ki nastanejo iz naših lastnih celic in so jim zato tudi zelo podobne. Poleg tega obstaja zelo veliko mehanizmov, zaradi katerih rak imunskemu sistemu predstavlja težavo. Lahko na primer aktivno zavira imunski odziv ali pa se rakave celice po principu naravne selekcije prilagodijo in se tako izognejo nadzoru imunskega sistema.

Imunologom dobro poznana komponenta človeškega imunskega sistema, ki omogoča prilagojen imunski odziv na specifične nevarnosti in ima osrednjo vlogo tudi pri obrambi pred rakavimi obolenji, je celica T. Kljub vsej svoji kompleksnosti in naboru najrazličnejših orodij imunski sistem včasih ni kos izzivom – takrat lahko zbolimo, tudi za rakom.

Raziskovalke in raziskovalci ter zdravnice in zdravniki so zato razmišljali, kako bi lahko imunskemu sistemu pomagali pri boju proti raku. Dolga leta raziskav so vodila do poglobljenega razumevanja delovanja celic T in napredka v razvoju genskega inženiringa. Vse to znanje je bilo ključno za to, da znamo danes celice T dodatno oborožiti za boj proti raku, in

sicer tako, da jih spremenimo v celice CAR-T. Kratica CAR pomeni himerni antigenski receptor (https://doi.org/10.1056/NEJMra1706169) (angl. *Chimeric Antigen Receptor*). Receptor CAR nauči celice T učinkoviteje prepoznavati molekularne tarče, prisotne na rakavih celicah, hkrati pa sproži specifične programe v celicah T, ki vodijo do učinkovitega uničenja rakavih celic.

Celična imunoterapija s celicami CAR-T (https://doi.org/10.2478/raon-2022-0049) danes predstavlja prvi klinično odobreni pristop zdravljenja določenih oblik krvnega raka z uporabo gensko spremenjenih celic T. Po mojem mnenju gre za enega največjih dosežkov medicine v nedavnem obdobju – celice CAR-T namreč rešujejo življenja ljudi z določenimi oblikami krvnih rakov, kjer drugi pristopi zdravljenja ne delujejo, standardne terapije bolezni namreč niso pozdravile oziroma se je rak ponovil.

Kljub izjemnemu uspehu celic CAR-T se področje spopada s številnimi izzivi, ki so povezani z varnostjo in učinkovitostjo teh celic. Današnja CAR-T celična imunoterapija namreč ne deluje za vse krvne rake in pri vseh bolnikih, ki bi potrebovali to zdravljenje. Poleg tega za zdravljenje čvrstih tumorjev, ki predstavljajo večino rakavih obolenj, celična imunoterapija s celicami CAR-T še ni dovolj razvita, da bi bila klinično odobrena in na voljo za splošno uporabo. Po drugi strani pa pri odobreni CAR-T celični imunoterapiji obstajajo škodljivi stranski učinki, kot je na primer citokinska nevihta (https://en.wikipedia.org/wiki/Cytokine_release_syndrome) (angl. *Cytokine-Release Syndrome* oziroma CRS), ki lahko privede do življenje ogrožajočih zapletov.

V nedavno objavljeni raziskavi v znanstveni reviji *Cancer Cell* (https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.11.006) smo kot mednarodna skupina 26 raziskovalcev želeli obravnavati tovrstne izzive. Temu delu sem posvetil večino časa svojega delovanja v ZDA, kjer smo razvili tudi inovativno gensko orodje, poimenovano Uni-Vect, ki omogoča, da celice CAR-T ob prepoznavi rakave celice pričnejo proizvajati dodatne molekule. Te dodatne molekule nadgradijo delovanje celic CAR-T z novimi funkcijami za izboljšanje učinkovitosti ali varnosti. Uni-Vect je načrtovan tako, da je izražanje dodatne molekule, ki jo izberemo za nadgradnjo celic CAR-T, časovno omejeno in se prekine, ko rakavih celic ni več. S tem se zmanjšata možnost stranskih učinkov in sistemska toksičnost. Med razvojem orodja smo imeli v mislih, da bi naša inovacija oziroma njen del ali vsaj koncept nekoč prišla v klinično testiranje, zato smo orodje Uni-Vect načrtovali tako, da bi se izognili potencialni imunogenosti ter zagotovili zanesljivo in varno delovanje. Za ta namen smo za izgradnjo orodja uporabili samo molekularne komponente, ki izvirajo iz človeka. To je pomembno, ker se pri tovrstni terapiji celice CAR-T vnese v človeško telo. Molekularne komponente tujega izvora bi lahko povzročile imunski odziv in s tem povezane škodljive stranske učinke ali omejitve učinkovitosti delovanja.

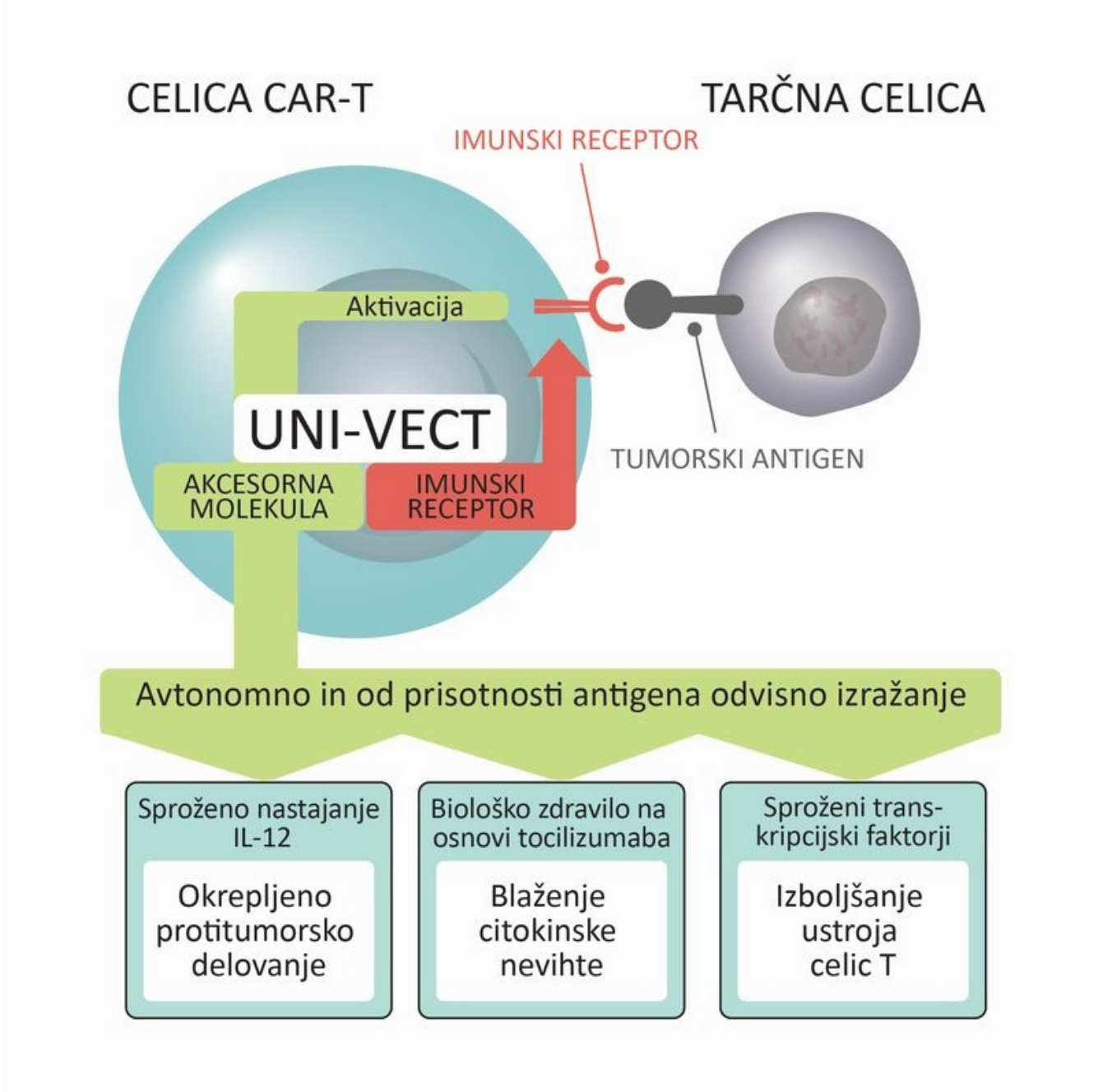
Orodje smo uporabili v treh različnih terapevtskih implementacijah. Delovanje smo dokazali v laboratoriju in v predkliničnih modelih na laboratorijskih živalih.

V prvi terapevtski uporabi smo želeli izboljšati učinkovitost celic CAR-T predvsem v boju proti čvrstim tumorjem, kjer rak aktivno zavira delovanje imunskega sistema. Zato smo v celice CAR-T dodali molekulo, poimenovano interleukin-12 (IL-12), ki okrepi delovanje imunskega sistema. Nadgrajene celice CAR-T so bile sposobne odstraniti rakave celice v predkliničnih modelih na laboratorijskih živalih, medtem ko so bile običajne (nenadgrajene) celice CAR-T neučinkovite. Pri tem je orodje Uni-Vect omogočilo varno uporabo IL-12; če sistema nismo uporabili, laboratorijske živali zaradi škodljivih stranskih učinkov te molekule niso preživele.

V drugem primeru terapevtske uporabe smo naslovili nevarne učinke citokinske nevihte, ki se trenutno sicer uspešno zdravi z biološkim zdravilom tocilizumabom, ki blaži učinke citokina IL-6 (https://en.wikipedia.org/wiki/Interleukin_6) , molekule, ki pomembno prispeva k citokinski nevihti. Tocilizumab je bil odobren hkrati s celicami CAR-T prav za namen zdravljenja te toksičnosti. Z našim pristopom smo celice CAR-T nadgradili tako, da biološko zdravilo na osnovi tocilizumaba proizvajajo kar same, in sicer le takrat, ko so prisotne rakave celice. Dokazali smo, da laboratorijske živali brez vgrajenega varnostnega sistema podležejo toksičnosti citokinske nevihte, nadgrajene celice CAR-T pa uspešno odstranijo rakave celice, hkrati pa avtonomno zavirajo citokinsko nevihto, kar je po mojem mnenju pomemben konceptualni napredek.

V tretji terapevtski uporabi smo želeli spremeniti ustroj delovanja celic CAR-T. Namen je bil izboljšati lastnosti celic CAR-T, ki so se v dosedanjih kliničnih študijah in uporabi izkazale kot ključne za terapevtski uspeh. Z vnosom določenih molekul, ki spadajo v skupino transkripcijskih faktorjev (https://sl.wikipedia.org/wiki/Prepisovalni_dejavnik) , smo skušali okrepiti te dobre lastnosti, na primer učinkovito deljenje in tvorjenje imunskega spomina. Sam temu rečem, da smo celicam T izboljšali kondicijo, da imajo sedaj boljše možnosti v boju proti rakavim obolenjem. To je eno od področij, s katerim se intenzivno ukvarjamo, saj gre za zelo zanimiv presek med bazično imunologijo in potencialno uporabo novih znanj pri razvoju različnih oblik celične imunoterapije.

Kljub temu, da smo z našo raziskavo predstavili inovativne koncepte, ki so široko uporabni za razvoj naslednje generacije celičnih imunoterapij, in prišli do spodbudnih rezultatov, je pomembno poudariti, da gre za predklinične študije na laboratorijskih živalih, zato je pot do kliničnega testiranja delov oziroma konceptov te raziskave še dolga. Kljub vsemu pa smo s svojim delom dodali kamenček v mozaik razvoja celičnih imunoterapij za zdravljenje raka, kar bo morda nekoč pozitivno vplivalo na zdravje in življenje ljudi.



Shematski prikaz inovativnega genskega orodja Uni-Vect za nadgradnjo celic CAR-T in tri terapevtske uporabe. Slika je prirejena po članku https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.11.006 (https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.11.006) .

https://www.alternator.science/sl/krajse/pot-v-svet-nadgrajenih-celic-car-t-za-zdravljenje-raka/