

НОВІ ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ В ІМУНОТЕРАПІЇ РАКУ «CAR-T КЛІТИННОЮ ТЕРАПІЄЮ»

Скалоцька Я. І., Конечна Р. Т.

Кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»,
jarynaskalotska009@gmail.com

Вступ. На даний момент лікування онкологічних захворювань є актуальним питанням не лише в Україні, а й у цілому світі. У 2019 році саме злякисні новоутворення стали другою найчастішою причиною смерті після серцево-судинних захворювань в Україні [1]. У 2022 році рак спричинив смерть понад 10 млн. людей по цілому світі, що становить близько 18% від загальної кількості смертей [2]. З огляду на ці статистичні дані можна зробити висновок, що онкологія потребує винайдення нових, інноваційних та вдосконалення вже існуючих методів лікування онкологічних захворювань.

Сучасні дослідження подають велику надію зокрема у лікуванні раку крові. «CAR-T терапія» - це сучасна основа лікування в імунотерапії, що ґрунтується на використанні власних клітин пацієнта для руйнування лейкемічних клітин. Загалом CAR-T терапія – це поєднання трьох на даний момент прогресивних методик терапії: клітинна терапія, імунотерапія і генна терапія. CAR-T терапію можна вважати клітинною терапією, адже в організм пацієнта вводять не лікарську протиракову хіміотерапію, а «живі» клітини людини. Також дана терапію може розглядатись як імунотерапія, оскільки в даному випадку власні клітини імунної системи пацієнта будуть боротися проти ракових клітин, тобто лікування спрямоване на підвищення природної активності організму у боротьбі з раком, що і є основою імунотерапії. Також CAR-T терапія можна вважати генною терапією, тому що відбувається певна зміна генів у клітинах людини для лікування раку [3].

Метою нашого дослідження було здійснити аналіз літературних джерел щодо сучасних підходів та досягнень імунотерапії раку, застосовуючи «CAR-T терапію».

Матеріали та методи. Огляд літературних даних та аналіз результатів сучасних досліджень в галузі практичної онкології.

Результати та обговорення. CAR (назва походить від англійського Chimeric antigen receptor) - це рекомбінантний гібридний білок. Він здатний поєднувати фрагменти антитіл та має властивість дуже вибірково зв'язуватися з конкретними антигенами та з сигнальними доменами, які здатні активувати Т-клітини. Саме тому для позначення назви клітин, що застосовуються для лікування раку, використовують назву CAR-T клітини – CAR-T-cell [4].

Метод CAR-терапії дає можливість перепрограмувати імунні клітини пацієнта поза межами його організму, для створення CAR-T, що в подальшому дозволяє полювати на ракові клітини і ефективно руйнувати онкологічні новоутворення у пацієнта.

«CAR-T терапія» -це багатостадійний метод лікування онкологічних захворювань, що вимагає певної послідовності дій з боку і пацієнтів, і медиків.

Сьогодні виробничі потужності є обмеженими, тому терапію потрібно планувати з пацієнтом заздалегідь та завчасно обговорювати з виробником. Спершу у пацієнта, що перебуває у стаціонарі, за допомогою лейкоферезу з крові виділяють білі кров'яні тіла, зокрема і Т-клітини. Далі ці Т-клітини відправляють на модифікацію та кріоконсервацію. Зазвичай низьких концентрацій лімфоцитів достатньо для отримання достатньої кількості Т-клітин, якщо це необхідно можна провести 2-етапний аферез. Далі продукт аферезу відправляється в спеціалізовану лабораторію виробника Т-клітин CAR. Де клітини, тобто Т-лімфоцити, проходять клітинне перепрограмування, що полягає у генетичній модифікації з метою розпізнавання ракових клітин, також змін зазнають інші клітини, що експресують специфічний антиген, який потрібно зруйнувати. Модифіковані Т-клітини розмножуються, заморожуються та після комплексної перевірки відправляють у клініку, де знаходиться пацієнт. Дана методика є доволі специфічною, але необхідною для успішного проведення CAR-T терапії. Перед вивільненням клітин CAR-T проводиться комплексне тестування, щоб визначити, чи всі вони відповідають технічним характеристикам продукту. До них, серед іншого, відноситься достатня кількість Т-клітин, що експресують CAR та стерильність. Якщо продукт якимось чином вивільняється, то клітини CAR-T повертаються у лабораторію. Кожен етап цього виробництва суворо контролюється „good manufacturing practice“ (GMP) та відповідає їхнім вимогам. Загалом виробництво показує хороші результати в клінічній практиці: реальні дані свідчать, що в 94% випадків продукт клітин CAR-T можна виробити вже з першої спроби. У той час, коли виробляється та доставляється кінцевий продукт, пацієнта готують до CAR-T терапії. Підготовка до даної процедури полягає у попередньому проходженні хімотерапії з метою запобігання можливого відторгнення організмом цих CAR-T-клітин, а також їх збереження та проліферації. Дана підготовка пацієнта допомагає організму прийняти перепрограмовані CAR-T-клітини. Наступним кроком є інфузія модифікованих CAR-T клітин. Їх вводять в організм пацієнта внутрішньовенно, що нагадує переливання крові. Концентрат CAR-T клітин, потрапляючи в кров пацієнта, «запрограмовано» атакує та знищує ракові клітини. Оскільки дана терапію є серйозним втручанням в організм людини, після неї проводиться обов'язковий моніторинг [5].

Зазвичай пацієнти переносять терапію добре. Близько у 30-40% людей, що пройшли дану терапію спостерігаються побічні ефекти. У певного відсотка людей спостерігається легкий тремор невдовзі після процедури. Переважно небажані ефекти є несерйозними, але пацієнти в будь-якому випадку потребують нагляду впродовж певного часу у відділенні інтенсивної терапії, адже там їм можуть забезпечити усі специфічні міри нагляду та лікування. Таким чином після трьох днів у пацієнтів може піднятися температура до 38,7 °C та виникнути потреба у кисні в стані спокою від 2 до 3 л/хв. Через шість днів після інфузії у пацієнтів спостерігається сповільнена мова, погіршення почерку та посилення тремору. Психомоторне уповільнення припиняється через 6 днів. Для швидшого відновлення повсякденної працездатності слід застосовувати фізіотерапевтичні заходи. Однак у деяких дослідженнях повідомляють навіть

про летальні випадки. Також одним з головних побічних ефектів CAR-T-клітинної терапії є синдром вивільнення цитокінів [6].

Цитокіни — це клас невеликих пептидів та білків, що регулюють міжклітинні і міжсистемні взаємодії в організмі та забезпечують узгодженість дії імунної, ендокринної і нервової систем в нормальних умовах.

Однак патофізіологія ще не має повного пояснення даного процесу. Цитокіни є активними в дуже малих концентраціях, а зміни їх концентрації в організмі можуть спричинити серйозні розлади у функціонуванні певних систем організму. Такими наслідками можуть бути: пошкодження та порушення ендотелію, лихоманка, гіпотензія, гіпоксія, порушення свідомості, судоми, рухові розлади та навіть набряки мозку [7,8,9].

Висновки. Отже, CAR-T клітинна терапія є справді високоефективним методом лікування для людей, у яких виявили онкологічне захворювання. На даному етапі розвитку цього методу лікування вже є вдалі результати із досягненням довготривалої ремісії. Поки ця терапія не є ідеальною: існують побічні ефекти та негарантований результат. Зараз фахівці працюють над вдосконаленням методики. Зі збільшенням клінічного досвіду побічні ефекти, опосередковані клітинами CAR-T, стають все краще контрольованими. Також розробляються стратегії збільшення тривалості ремісії після CAR-T-клітинної терапії. Варто зазначити, що оскільки дана терапія ще перебуває у стані розвитку та вдосконалення, для досягнення певних результатів необхідне достатнє фінансування. На сьогоднішній день цей метод лікування раку поєднує в собі найсучасніші методи і через свій стрімкий розвиток подає великі надії в галузі терапії онкологічних захворювань.

Список використаної літератури:

1. Global Burden of Disease — GBD, Institute for Health Metrics and Evaluation — IHME
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021. 71(3). 209-249.
3. Українська асоціація медичного туризму, Київ, 2021
4. Köhl, U., Abken, H. CAR-T-Zellen als Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products). *Internist* 62, 449–457 (2021)
5. Hansen DK et al (2022) Idecabtagene vicleucel (Ide-cel) chimeric antigen receptor (CAR)T-cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): Real-world experience. *J Clin Oncol* 40:8042–8042
6. Giavridis T. et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat. Med.* 2018. 24. 731-738
7. Matthys P et al (1993) Modification of the anti-CD3-induced cytokine release syndrome by anti-interferon-gamma or anti-interleukin-6 antibody treatment: protective effects and biphasic changes in blood cytokine levels. *Eur J Immunol* 23:2209–2216
8. Strati P, Ahmed S (2021) Prognostic impact of corticosteroids on efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Blood* 137:3272–3276
9. Riegler LL, Jones GP, Lee DW (2019) Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Ther Clin Risk Manag* 15:323–335