

Geneticky modifikované T lymfocyty pomocí chimérických antigenních receptorů (CAR) v léčbě hematologických malignit.

MUDr. Pavel Otáhal, Ph.D.

1.interní klinika 1.LF UK a VFN, Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha

Abstrakt

Relabující nebo rezistentní B-buněčné akutní lymfoblastické leukémie a B-buněčné Non-Hodgkinské lymfomy (r/r B-ALL/B-NHL), tvoří heterogenní skupinu obtížně léčitelných hematologických malignit. Nové způsoby terapie, které byly nedávno zavedeny do klinické praxe jsou inovativní terapeutické strategie založené na autologních T-lymfocytech geneticky upravených pomocí tzv. chimérických antigenních receptorů (CAR). Tento léčebný postup využívá metody genového inženýrství, kterými se do patientských T-lymfocytů vnese umělý gen – CAR, který umožní přesměrovat cytotoxickou aktivitu CAR-T lymfocytů na určitý vybraný povrchový antigen. V případě r/r B-ALL/B-NHL se ukázal jako nejvhodnější cíl povrchový protein CD19, který je přítomen na většině B-buněčných malignit. Tyto tzv. CD19 CAR-T lymfocyty jsou v současné době dostupné již jako registrovaný přípravek a používají se pro léčbu pacientů s r/r B-ALL/B-NHL. Vývoj nových experimentálních CAR-T přípravků a jejich testování v klinických studiích je moderní směr biomedicínského výzkumu, který může pomoci pacientům s agresivními malignitami.

Předmětem této práce je popis prvních zkušeností v ČR s léčbou pomocí komerčních CD19 CAR-T lymfocytů u pacientů s r/r B-ALL/B-NHL. Ve skupině 32 pacientů se sledovala expanze CAR-T buněk – efektivní expanze v D14 po podání účinně predikovala dosažení kompletní remise. V druhé části práce jsou prezentovány výsledky vývoje a výroby originálních CD19-specifických CAR-T lymfocytů v ÚHKT. V současnosti probíhá v ÚHKT klinická studie s těmito tzv. UHKT CAR19 (CART19 Cells Effects in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma, NCT05054257). Dosud bylo odléčeno 11 pacientů s agresivními r/r B-ALL/B-NHL, aplikace přípravku nevedla k závažným toxicitám a byla prokázána účinná expanze UHKT CAR19 po podání v podobné intenzitě jako po podání komerčních CAR-T. U pěti léčených subjektů došlo k navození kompletní remise >3 měsíce a umožnění další linie léčby. Úspěšná realizace této první akademické klinické studie s geneticky modifikovanými T lymfocyty v ČR se stala základem pro vývoj dalších experimentálních CAR-T přípravků pro léčbu akutní myeloidní leukemie a mnohočetného myelomu.