

Matti Korhonen, Mikko Keränen, Kim Vettenranta, Sirpa Leppä, Seppo Ylä-Herttuala ja Kimmo Porkka

Syövän immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla

Immuunijärjestelmä tunnistaa elimistölle vieraita taudinaiheuttajia ja myös syöpäsoluja, mutta kliinisesti ilmenevä syöpä on onnistunut väistämään tai lamauttamaan immuunisolut. Potilaan omat T-solut voidaan geeninsiirron avulla varustaa kimeerisellä antigeenireseptorilla (chimeric antigen receptor, CAR), joka tunnistaa syöpäsolun, saa aikaan muokattujen T-solujen lisääntymisen potilaan elimistössä sekä aktivoi T-solujen tappamiskoneiston. Tällöin potilaan oma immuunijärjestelmä valjastetaan tehokkaaseen syövän hoitoon. CD19-pintamolekyylin kohdistetuilla CAR-T-soluilla on saatu jopa täydellisiä, pysyviä vasteita tavanomaiseen hoitoon vastaamattomien B-solulinjan veri- ja imukudossyöpien hoidossa. Tulokset kiinteiden kasvainten hoidossa ovat toistaiseksi olleet vaatimattomampia, mutta tutkimustyö etenee rivakasti. CAR-T-soluhoidosta saataneen lähivuosina merkittävä uusi hoitomuoto syövän taltuttamiseksi.

Immuunijärjestelmä tunnistaa ja torjuu tehokkaasti elimistöön tunkeutuneita mikrobeja. Lisäksi se valvoo elimistössä tapahtuvia muutoksia ja estää usein syövän syntymisen jo alkuvaiheessaan (1). Ajatus immuunijärjestelmän hyödyntämisestä syövän hoidossa onkin esitetty jo reilut sata vuotta sitten (2). Potilaiden hoidossa on tällä saralla nähty merkittäviä edistysaskeleita 15 viime vuoden aikana: ensimmäiset syöpärokotteet, immuuniaktivaation vapauttajien ja muiden vasta-ainehoidojen tulo kliiniseen käyttöön sekä geneettisesti muokattujen T-solujen käyttö veri- ja imukudossyöpien hoidossa (3).

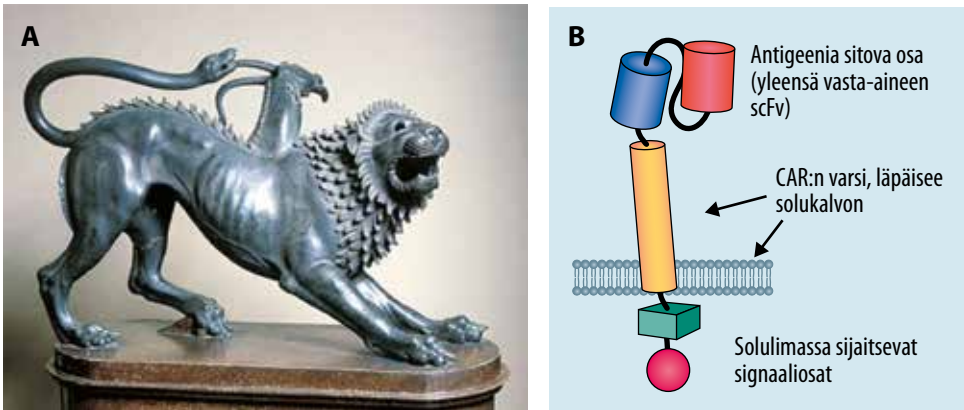
Tappaja-T-solujen eli CD8-pintamolekyylillä ilmentävien T-solujen toiminta perustuu T-solureseptoriin (TCR), joka tunnistaa kohdesolun pinnalla MHC-molekyylin (major histocompatibility complex) sitoutuneita elimistölle vieraita peptidejä. Näitä peptidejä syntyy soluissa esimerkiksi virusinfektion yhteydessä tai syöpään liittyvien mutaatioiden seurauksena. T-solujen syöpää tuhoavaa vaikutusta voidaan tehostaa siirtämällä soluihin kimeerinen antigeenireseptori tai tiettyä syöpäpeptidiä tunnis-

tavan TCR:n geeni (4). Syövän T-soluhoidoja ovat myös syöpäkasvaimeen hakeutuvat syöpää tunnistavat T-solut (tumor infiltrating lymphocytes, TIL), joita voidaan eristää ja viljellä elimistön ulkopuolella ja palauttaa takaisin potilaaseen syövän hoitamiseksi. Näitä soluja ei muokata geneettisesti (4).

CAR:issa hyödynnetään immuunijärjestelmän omien molekyyliden osia

Syövän hoitamiseksi immunologisin keinoin on voitettava kaksi merkittävää estettä. Hoito täytyy osata kohdentaa syöpäsoluihin, ja lisäksi immuunijärjestelmä tulee aktivoida. Kimeeriset antigeenireseptorit CAR:t on kehitetty näitä kahta tavoitetta silmällä pitäen.

CAR:ien perusrakenne. Sana kimeerinen tarkoittaa tässä yhteydessä useasta eri osasta koostuvaa. Antiikin maailman kimaira oli pelottava tulta syöksevä taruolento, jonka eturuumis oli leijonan, keskiruumiissa oli vuohen pää ja häntänä oli käärme (KUVA 1). CAR:t ovat tappaja-T-solun kalvolla sijaitsevia proteiineja, jotka koostuvat kolmesta osasta: solun ulko-



KUVA 1. A) Antiikin etruskien kimaira, "Aruzzon kimaira" (noin 400 eaa). B) Kimeerisen antigeenireseptorin (CAR) perusrakenne. CAR tunnistaa syöpäsolum pintamolekyylin solunulkoisella antigeenia sitovalla osallaan. Tällöin solunsisäiset signaaliosat "käynnistyvät" ja aktivoivat T-solun signaaleillaan.

scFv = yksiketjuinen vaihteleva fragmentti

puolella sijaitsevasta antigeenia sitovasta osasta, varresta ja soluliman puolella reseptorin signaaliosasta (**KUVA 1**) (5). Osina käytetään immuunijärjestelmän omia sopivia molekyylejä.

Antigeenin tunnistavana osana käytetään yleensä jonkin vasta-aineen antigeenia sitovaa osaa. Se määrittää spesifisyyden. Vaihtamalla osia eri vasta-aineista voidaan luoda CAR lähes mitä tahansa solun pinnan molekyyliä vastaan. CAR:n varren tehtävänä on pitää antigeenia sitovaa osaa esillä sopivalla etäisyydellä tappaja-T-solun kalvolta, jotta se voi sitoutua kohdesolun pinnalla olevaan kohdemolekyyliin (5).

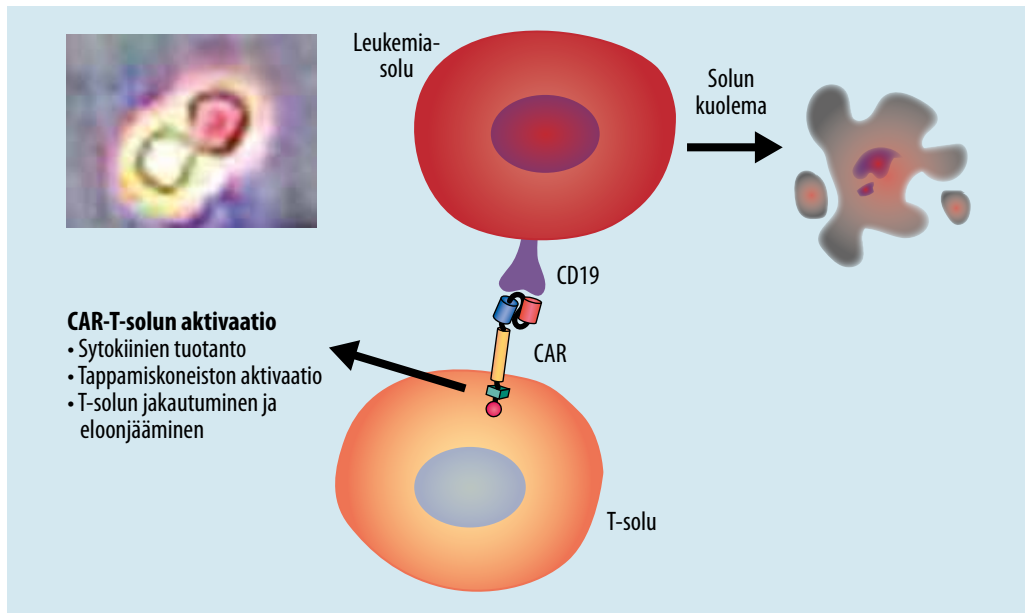
Solunsisäisen signaaliosan pitkälinen kehitystyö on ollut avain kliinisesti toimivien CAR:ien luomiseen. CAR:n solunsisäinen osa koostuu TCR:n osana toimivan CD3-zeetamolekyylin signaaliosasta. Tähän on liitetty signaloiva osa niin kutsutusta kostimulatorisesta reseptorista (esimerkiksi CD28 tai CD137), joka myös vaikuttaa T-solun aktivaatioon. Tällaisella CAR:illa varustettu T-solu tunnistaa halutun kohdeantigeenin ja sen avulla kohdesolun. Sitten T-solun tappokoneisto aktivoituu ja tappaa kohdesolun, ja T-solu alkaa tuottaa immuunireaktioita aktivoivia sytokiineja, kuten gammainterferonia ja interleukiini 2:ta, pysyy elossa ja lisääntyy potilaan elimistössä (**KUVA 2**). CAR-T-solut mahdollistavat potilaan oman immuunijärjestelmän tehokkaan taistelun syöpää vastaan (5).

CAR-T-solujen tuottamiseksi CAR:n geenin siirretään potilaalta kerättyihin T-soluihin geeninsiirtokuljettimella, minkä jälkeen soluja viljellään laboratoriossa riittävän solumäärän tuottamiseksi (**KUVA 3**) (6).

Merkittäviä tuloksia veri- ja imukudossyöpien hoidosta

Uusiutuneen tai lääkehoitoon vastaamattoman leukemian ja imukudossyöpien eli lymfoomien ennuste on huono (7,8). B-linjaisen akuutin lymfoblastileukemian (ALL), kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) ja lymfoomien solut, samoin kuin elimistön normaalit B-solutkin, ilmentävät pinnallaan CD19-molekyylejä. Koska CD19 ei juuri ilmenny muualla elimistössä, se on osoittautunut erinomaiseksi kohteeksi CAR-T-soluille. Maaliskuuhun 2018 mennessä julkaistuista 51 kliinisestä CAR-T-solututkimuksesta 30 on kohdistunut CD19-positiivisiin leukemioihin ja lymfoomiin. Hoitotulokset näissä potilassarjoissa ovat olleet yllättävän hyviä (9).

Vaikka näillä potilasryhmillä ei tavanomaisin hoidoin juuri ole parantumisen mahdollisuutta, on ALL-potilaista 80–90 % saatu morfologiseen remissioon, ja heistä valtaosa on jopa molekulaarisesti mitaten päässyt taudittomiksi. CAR-T-solut tunkeutuvat myös potilaiden aivo-selkäydinnesteeseen ja kykenevät tuhoa-



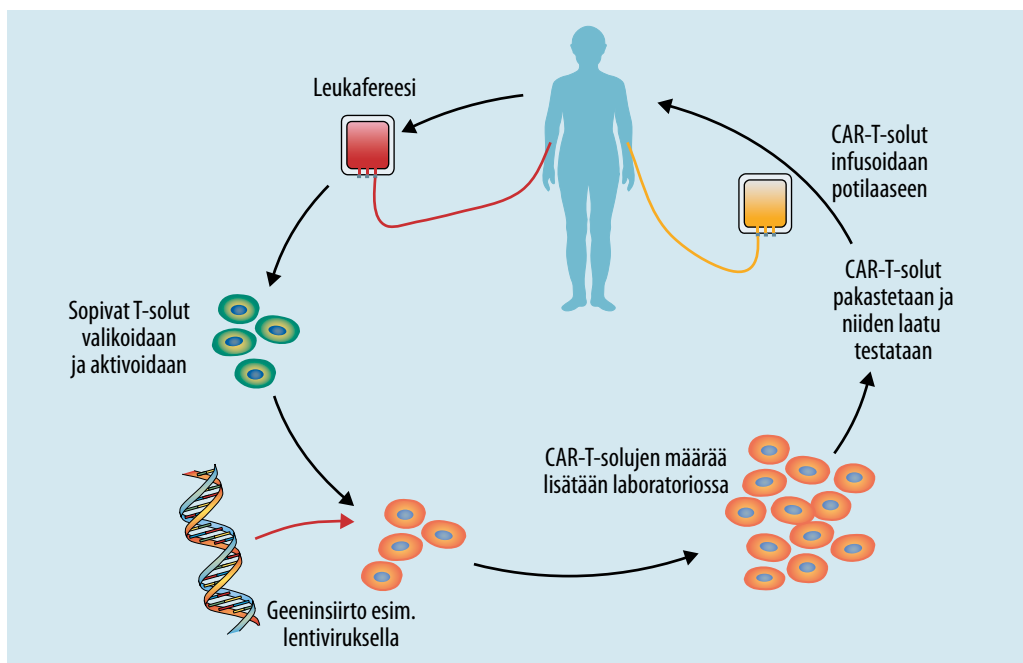
KUVA 2. CAR-T-solun toimintaperiaate. CAR tunnistaa B-linjaisen leukemia- tai lymfoomasolun pinnalla sijaitsevan CD19-molekyylin. Tämä johtaa solunsisäiseen signaaliin CAR-T-solussa, minkä tuloksena CAR-T-solu aktivoituu. Mikroskooppikuva: ”Kiss of death”. Kuvassa CAR-T-solu (kirkas) on tarttunut NALM-6-leukemiasoluun. Solukuolema on käynnistynyt, minkä seurauksena leukemiasolu on alkanut värjäytyä violetiksi (Pilvi Maliniemi, julkaisematon havainto).

maan neuroleukemiaa (10). Kahdestakymmenestä neljästä suuren riskin KLL-potilaasta seitsemäntoista sai täydellisen tai osittaisen hoitovasteen (11). Nopeakasvuista lymfoomaa sairastaneiden 92 potilaan sarjassa 52 % sai täydellisen hoitovasteen (12). Hoitotulokset ovat olleet sen verran vakuuttavia, että ensimmäiset kaksi CAR-T-soluvalmistetta ovat syksyllä 2017 saaneet FDA:n myyntiluvan Yhdysvalloissa, ja myyntilupaa haetaan myös Euroopan lääkeviranomaiselta. Tätä kirjoitettaessa clinicaltrials.gov-sivustolla oli rekisteröitynä 120 verisyöpiin ja lymfoomiin suunnattua kliinistä tutkimusta. Toistaiseksi suurimmat monikeskustutkimukset ja niissä saadut vasteet esitetään **TAULUKOSSA** (9,12–15).

Edellä mainitussa ja tähänastisista suurimmassa ALL-potilasaineistossa on mukana kaksi suomalaista lapsipotilasta (9). Heistä toisella todettiin vuonna 2013 ALL, joka uusiutui vuonna 2015. Hän sai ensimmäisen allogeenisen kantasolusiirron syksyllä 2015, mutta perustauti uusiutui jo neljä kuukautta myöhemmin. Uuden induktiohoidon jälkeen potilas

sai CAR-T-hoidon Oslossa toukokuussa 2016. Valitettavasti potilaan leukemiasolut menettivät nopeasti pinnaltaan CD19-antigeenin, minkä jälkeen uhkaavan kolmannen relapsin vuoksi tehtiin toinen allogeeninen kantasolusiirto lokakuussa 2017. Potilas on hyväkuntoinen ja remissiassa. Toinen potilaista sairastui ALL:ään vuonna 2009, mutta tauti uusiutui vuosina 2011 ja 2014. Allogeeniseen kantasolusiirtoon edettiin keväällä 2015. Valitettavasti tauti uusiutui jälleen samana syksynä, ja uuden induktiohoidon jälkeen CAR-T-hoito annettiin Oslossa keväällä 2016. Hoidon yhteydessä potilaalla ilmeni sytokiinien vapautumisoireyhtymä sekä keskushermosto-oireita, joista hän toipui kuitenkin hyvin. Helmikuussa 2018 tauti on jälleen uusiutunut CD19-positiivisena, induktiohoitoa aloitetaan uudelleen ja tähtäimessä on mahdollisuuksien mukaan toinen allogeeninen kantasolusiirto.

Muita hematologisten syöpien kohdemolekyyliä. ALL on kuitenkin näyttänyt muuntautumiskykynsä. Noin 30 %:lla täydellisen hoitovasteen saaneista potilaista tauti uusiutuu,



KUVA 3. CAR-T-solujen tuottaminen. Potilaalta kerätään verenkierrosta mononukleaariset solut (leukafereesi), josta eristetään T-solut. Halutun CAR:n geeni suunnitellaan ja valmistetaan ensin DNA-sekvenssinä. Geeni asetetaan sopivaan geeninsiirtokuljettimeen, joka on yleensä geenihoidoa varten suunniteltu gammaretro- tai lentivirus. Potilaalta kerätyt T-lymfosyytit infektoidaan viruksella, jolloin CAR:n geeni integroituu solun genomiin ja solu alkaa ilmentää CAR:ää. CAR-T-soluviljelmää kasvatetaan soluviljelylaboratoriossa 1–2 viikon ajan. Lopuksi valmiit T-solut kerätään talteen, niistä otetaan tarvittavat näytteet solujen laadun ja turvallisuuden varmistamiseksi, ja ne pakastetaan. Laadunvarmistustestien valmistuttua solut voidaan vapauttaa käyttöön. Ne sulatetaan ja infusoidaan potilaaseen tavallisesti suonensisäisesti.

ja usein uusiutunut tauti on sammuttanut pinaltaan CD19:n ilmentämisen, jolloin CAR-T-solut jäävät tehottomiksi (16). Jos ALL:n hoitoon löytyy uusia kohdemolekyylejä, voidaan potilaan hoito kohdistaa jo ensimmäisellä hoitokerralla kahteen kohdemolekyyliin, ja resistenssin yhtäaikainen kehittyminen molempia vastaan on epätodennäköisempää (16).

Akuutti myeloinen leukemia (AML) on osoittautunut ALL:ää vaikeammaksi kohteeksi CAR-T-soluille (17). Pinta-antigeeneihin CD33 ja CD123 suunnatut CAR-T-solut tuhoavat AML-blasteja tehokkaasti, mutta näitä antigeenejä löytyy myös terveistä veren kantasoluista. Riskinä on, että potilaalle annettu soluhoito tappaa terveetkin kantasolut, mistä seuraisi luuytimen aplasia. AML-potilaiden hoitaminen CAR-T-soluilla edellyttää vielä kehitystyötä (18). Myös T-soluihin ALL:ään kehitetään CAR-T-soluhoitoa (19).

Ensimmäisessä multipelissä myeloomaa (MM) sairastavien potilaiden hoitokokeessa saatiin hoitovaste kolmelle kahdestatoista potilaasta käyttämällä BCMA:han (B-cell maturation antigen) kohdennettuja CAR-T-soluja (20).

Lupaavia tuloksia on saatu ALL:n, KLL:n, AML:n ja MM:n lisäksi non-Hodgkin-lymfomankin hoidossa. Lähivuosien kliiniset tutkimukset näyttävät CAR-T-soluhoiton aseman näiden tautien hoidossa.

CAR-T-soluhoiton haittavaikutuksia ja rajoituksia

CD19-pintamolekyyleihin suunnattu CAR-T-soluhoito tuhoaa myös elimistön normaalit B-solut. Tämän vuoksi hoidon saaneet potilaat tarvitsevat immunoglobuliinikorvaushoitoa niin kauan kun CAR-T-soluja on elimistössä, joskus useiden vuosien ajan (21). Korvaushoi-

TAULUKKO. Toistaiseksi suurimmat CD19-positiivisia veri- ja imukudossyöpiä koskevat monikeskustutkimukset ja niissä saadut hoitovasteet.

Viite	Tutkimus	Tauti	n	Täydelliset vasteet (%)	Täydellisten vasteiden osuus 6 tai 12 kk:n hoidosta (%)
(13)	NCT02445248	Uusiutunut diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma tai transformoitunut B-solulymfooma	99	40	30 (6 kk)
(12)	NCT02348216	Uusiutunut diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma tai transformoitunut B-solulymfooma	101	54	40 (6 kk)
(14)	NCT02631044	Uusiutunut diffuusi suurisoluinen B-solulymfooma, primaarinen mediastinaalinen B-solulymfooma, transformoitunut B-solulymfooma, gradus 3B follikulaarinen lymfooma tai manttelisolulymfooma	61	56	37 (6 kk)
(15)	NCT02028455	Lasten ja nuorten aikuisten uusiutunut tai hoitoresistentti ALL	45	93	51 (12 kk)
(9)	NCT02435849	Lasten ja nuorten aikuisten uusiutunut tai hoitoresistentti ALL	75	81	50 (12 kk)

don toteuttaminen säännöllisinä infuusioina on kuitenkin kohtalaisen helppoa.

Suuren blastimassan äkillinen tuhoutuminen ja CAR-T-solujen massiivinen lisääntyminen käynnistävät sytokiinien vapautumisoireyhtymän (cytokine release syndrome, CRS) (22). Oireyhtymä ilmenee kuumeiluna, verenpaineen romahtamisena ja hengitysvaikeuksina, minkä vuoksi neljäsosa CAR-T-soluhoidon ALL:ään saaneista potilaista on tarvinnut tehohoitoa, ja joitakin potilaita on menehtynytkin. Interleukiini 6 -reseptorin salpaaja tosilitsumabi on tehokas vaikean CRS:n täsmähoito. Suuriannoksinen glukokortikoidilääkitysikin tehoa, mutta tuhoaa myös CAR-T-solut ja vie tehon leukemiahoidolta.

Noin neljäsosalla potilaista tavataan ohimeneviä keskushermostohaittavaikutuksia: uneliaisuutta, sekavuutta, kouristuksia ja aistiharhoja (22). Toinen, harvinaisempi oirekuva on äkillinen veri-aivoesteen vaurioituminen ja aivopaineen nousu, joka on johtanut seitsemän potilaan kuolemaan (23).

CAR-T-soluhoidon liittyy siis merkittäviä haittavaikutuksia, jotka ovat kuitenkin yleensä hallittavissa. Toistaiseksi tätä uutta hoitomuotoa on syytä antaa vain siihen erityisesti perehtyneissä keskuksissa, kunnes kokemusta hoidosta ja haittavaikutuksista karttuu.

Kiinteiden syöpien täsmähoito CAR-T-soluilla on vaativaa

Kiinteiden syöpien hoito CAR-T-soluilla on ollut selvästi vaikeampaa, ja ratkaisemattomia kysymyksiä ovat muun muassa sopivien kohdeantigeenien löytäminen, syöpäkasvainten immunosuppressiivisen mikroympäristön voittaminen ja CAR-T-solujen ohjaaminen syöpäkudokseen tehtävänsä toimittamaan.

CAR-T-soluhoidon kohdistuminen solun pinnan proteiineihin on sen keskeinen vahvuus ja heikkous. Koska hoidon spesifisyys perustuu vasta-aineesta lainattuun antigeeniin sitovaan osaan eikä kohdeantigeeni ole MHC:n esittelemä, ei tunnistus myöskään ole MHC-rajoitteista eikä kullekin HL-antigeenityypille tarvitse tehdä omaa, sille sopivaa CAR-geeniä. Solun pinta-antigeeneihin rajoittuminen kuitenkin sulkee pois solunsisäisissä proteiineissa tapahtuneet syöpäspesifiset mutaatiot CAR-T-soluhoidon ulottumattomiin. Syöpäsolujen ajajamutaatiot, jotka olisivat ideaalisia immunihoidon kohteita, sijaitsevat usein solunsisäisissä signaalireiteissä (24). Syöpäspesifisiin peptideihin ja niitä esittelevien MHC-molekyylien muodostamiin komplekseihin kohdistettuja CAR:ia on kuitenkin jo valmisteilla (25).

Kiinteät syövät aiheuttavat valtaosan syöpäkuolemista. On osoittautunut vaikeaksi löytää riittävän spesifisiä kohdemolekyylejä niin, etteivät CAR-T-solut aiheuttaisi merkittäviä haittoja myös normaaleissa kudoksissa. Varoittava esimerkki on raportoitu metastasoinutta HER2-positiivista paksusuolisyyöpää sairastaneesta potilaasta, jota hoidettiin HER2:een kohdenetuiilla CAR-T-soluilla. Hoidon jälkeen potilaan hengitys vaikeutui, ja hän menehtyi myöhemmin tehohoidosta huolimatta (26). CAR-T-solut todennäköisesti tunnistivat keuhkon epiteelisolujen heikosti ilmentämää HER2:ta, mikä sai keuhkoissa aikaan massiivisen tulehdusreaktion, joka johti kuolemaan.

Syöpäkudosten immunosuppressiivinen ympäristö suojaa niitä elimistön immuunipuolustukselta ohjaamalla T-soluja, CAR-T-solut mukaan lukien, anergiaan ja ohjelmoituneeseen solukuolemaan (27). Tämän välttämiseksi CAR-T-soluhoidoita voidaan yhdistää immuunivapauttajiin (PD-1- tai CTLA-4-vasta-aineet) tai soluja voidaan geneettisesti muokata vastustuskykyisiksi syövän immunosuppressiiviselle vaikutukselle. CAR-T-soluja voidaan muokata myös ilmentämään immuunireaktioita aktivoivia pintamolekyylejä tai sytokiineja (28).

CAR-T-solujen ohjaaminen hematologiseen syöpäkudokseen on ollut helppoa, sillä T-solut vaeltavat elimistössä samoissa anatomisissa paikoissa – veressä, imukudoksessa ja luuytimessä – kuin syöpäsolutkin. Tehokas ohjaaminen kiinteään syöpäkudokseen on sitä vastoin ollut vaikeaa. CAR-T-solujen etsiytymistä syöpiin voidaan lisätä siirtämällä niihin sopivia kemokiinireseptoreita tai ruiskuttamalla syöpäkasvaimiin esimerkiksi onkolyttisiä viruksia, jotka käynnistävät niissä leukosyyttejä houkuttelevan tulehdusreaktion (28,29). CAR-T-solut voidaan myös ruiskuttaa suoraan syöpäkasvaimiin.

Toistaiseksi julkaistuissa kymmenessä pienessä kliinisessä tutkimuksessa on hoidettu sarkoomaa, glioblastoomaa ja melanomaa sekä paksusuoli-, eturauhas- ja munasarjasyöpää (30). Osittaisia hoitovasteita on saatu, mutta ALL- ja lymfoomapotilaille todettujen kaltaisia merkittäviä vasteita ja paranemisia ei ole toistaiseksi kuvattu. Haasteista huolimatta clini-

Ydinasiat

- ▶ T-soluja voidaan geeniteknologian keinoin muokata ilmentämään kimeeristä antigeenireseptoria (CAR).
- ▶ Näin potilaan oma immuunijärjestelmä voidaan varustaa tehokkaaseen syövän hoitoon.
- ▶ T-solujen geneettinen muokkaus tuo syövän hoitoon merkittäviä uusia keinoja.

caltrials.gov-sivustolla oli syyskuussa 2017 rekisteröitynä 57 aktiivista kiinteisiin kasvaimiin kohdistettua kliinistä CAR-T-solututkimusta.

Geneettisesti muokatut T-solut potilaiden hoidossa – tulevaisuuden näkymiä

T-solut ovat joskus jopa vaarallisen tehokkaita. Niihin vuosimiljoonien kuluessa kehittyneet säätelyjärjestelmätkin tähtäävät suurelta osin näiden erittäin monikykyisten solujen kontrolloimiseen. Lähes kaikissa kliinisissä tutkimuksissa CAR-T-soluilla on kuvattu haittoja, joista osa on hallittavissa mutta osa on johtanut potilaan kuolemaan. Kun tehoa täytyy lisätä kiinteiden syöpien hoitamiseksi, myös haitat lisääntyvät, joten samalla tarvitaan myös keinoja T-solujen toiminnan yhä hienovaraisempaan säätelyyn. Viime vuosina on löydetty uusia ja parempia tapoja terapeuttisten T-solujen ohjaamiseen ja hallitsemiseen.

Kohdesolun tunnistamisen tarkkuus eli syövän erottaminen terveestä kudoksesta paransi ratkaisevasti, jos se edellyttäisi kahden kohdeantigeenin tunnistamista yhden sijasta. T-soluja voidaan muokata kahdella eri reseptorilla, jolloin täydellinen T-solua aktivoiva signaali syntyy vain, jos molemmat reseptorit tunnistavat kohteensa (31).

Kauko-ohjatut CAR:t koostuvat kahdesta osasta ja muodostavat toimivan CAR:n vain dimerisoivan pienimolekyylisen lääkeaineen läsnä ollessa (32). Uusia CAR:iä voidaan testata turvallisemmin, jos niiden toiminta voi-

daan käynnistää antamalla potilaalle lääkettä. Toiminta sammutetaan lopettamalla lääkkeen annostelu.

Universaaliset CAR-T-solut. CAR-T-solut säilyttävät pinnallaan myös oman T-solureseptorinsa. Siksi hyljintäreaktioiden välttämiseksi CAR-T-solut valmistetaan nykyisin hoitoa saavan potilaan omista T-soluista. Solujen TCR-geeni voidaan kuitenkin inaktivoida geeniteknologian keinoin, jolloin olisi mahdollista tehdä ”universaalisia” kaikille potilaille sopivia CAR-T-soluja (33).

Lopuksi

Suomalaiset tutkimusryhmät ovat perustaneet tutkimuskonsortion CAR-T-hoidon tutkimiseksi. Keskeiset lääketeollisuuden suuret toimijat ovat kuitenkin aktiivisesti tarttuneet CAR-T-solujen tuottamiseen, ja jo aivan lähi-

tulevaisuudessa nähtäneenkin, missä järjestyksessä eri tuotteet saavat hyväksynnän käytettäväksi myös Euroopassa vaikeiden leukemioiden ja lymfoomien ensi vaiheen hoitoina.

Uudenlaisen toimintamekanisminsa ja hoitoresistenttien B-linjaisten verisyöprien hoidosta saatujen vaikuttavien tulosten vuoksi CAR-T-solut ovat herättäneet suurta mielenkiintoa, mutta tehokkaaseen hoitomuotoon liittyy myös uudenlaisia ja merkittäviä haittavaikutuksia. Ensimmäisten CAR-T-lääkkeiden hinnat (373 000–475 000 dollaria yhden potilaan hoidosta) venyttävät jo ennestäänkin kireitä sairaalabudjetteja, mutta alan suurten toimijoiden välisen kiivaan kilpailun voidaan perustellusti odottaa halventavan hintoja. T-solujen geneettinen muokkaus mahdollistaa immuunijärjestelmän uudenlaisen ohjauksen, joka muuttaa syövän hoitoa syvällisesti. ■

MATTI KORHONEN, dosentti

Solupalvelut, SPR Veripalvelu

MIKKO KERÄNEN, LT

Hematologian klinikka, HYKS Syöpäkeskus
Hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto
HYKS

KIM VETTENRANTA, professori

Helsingin yliopisto
HYKS Lastenkliniikka
SPR Veripalvelu

SIRPA LEPPÄ, professori

HYKS Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto

SEPPO YLÄ-HERTTUALA, professori

Bioteknologian ja molekulaarisen lääketieteen laitos
A. I. Virtanen -instituutti, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio

KIMMO PORKKA, yllääkäri, professori

Hematologian klinikka, HYKS Syöpäkeskus
Hematologinen tutkimusyksikkö, Helsingin yliopisto
HYKS

SIDONNAISUUDET

Matti Korhonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Labquality, Islab)

Mikko Keränen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novartis), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas, Abbvie, Amgen, Takeda), muut sidonnaisuudet (Osakeomistus: Abbvie, Biogen, loavance Biotherapeutics, Loncan Cancer Immunotherapy ETF ja OncoSec Medical)

Kim Vettenranta: Ei sidonnaisuuksia

Sirpa Leppä: Apuraha (Takeda, Roche, Bayer, Janssen Cilag, Gilead), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, Takeda, Gilead, Janssen Cilag, Celgene, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Takeda, Merck)

Seppo Ylä-Herttua: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astra Zeneca), muut sidonnaisuudet (FKD Therapies Oy)

Kimmo Porkka: Apuraha (BMS, Celgene, Incyte, Novartis, Pfizer), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, Celgene, Novartis, Pfizer)

SUMMARY

Immunological targeting of cancer with genetically modified T-cells

The immune system identifies foreign pathogens, as well as endogenous cancer cells. When cancer presents itself clinically, it has been able to avoid this immune attack. A patient's T-cells can be genetically modified to express a chimeric antigen receptor (CAR) which recognizes cancer cells and activates the T-cells, thus equipping the patient's own immune system to effectively fight cancer. Complete, durable responses have been obtained in refractory malignancies of the B-cell line using CAR-T-cells. Solid tumors have hitherto been more resistant to treatment, but research is progressing at a rapid pace. CAR-T-cell therapies promise to offer significant new options for the treatment of cancer.

KIRJALLISUUTTA

1. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, ym. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* 2011; 29:235–71.
2. Erlich P. Über den jetzigen stand der Karzinomforschung. *Ned Tijdschr Geneesk* 1909.
3. Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy. *Science* 2013;342:1432–3.
4. Klebanoff CA, Rosenberg SA, Restifo NP. Prospects for gene-engineered T cell immunotherapy for solid cancers. *Nat Med* 2016;22:26–36.
5. Van Der Stegen SJC, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov* 2015;14:499–509.
6. Kaartinen T, Luostarinen A, Maliniemi P, ym. Erratum: low interleukin-2 concentration favors generation of early memory T cells over effector phenotypes during chimeric antigen receptor T-cell expansion. *Cytotherapy* 2017;19:1130.
7. Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood* 2013;121:1077–82.
8. Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2013;14:e205–17.
9. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, ym. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439–48.
10. Maude SL, Frey N, Shaw PA, ym. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:1507–17.
11. Turtle CJ, Hay KA, Li D, ym. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with cd19-specific chimeric antigen receptor – modified T cells after failure of ibrutinib. *J Clin Oncol* 2017;35:3010–20.
12. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, ym. Axicabtagene ciloleucel CAR T-Cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:2531–44.
13. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, ym. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017;377:2531–44.
14. Abramson J, Palomba M, Gordon L, ym. High durable CR rates in R/R aggressive B-NHL treated with JCAR017 (TRANSCEND NHL 001): defined composition CD19-Directed CAR T cell product allows for dose finding and definition of pivotal cohort. 59th ASH Annual Meeting, 9.–12.12.2017 Atlanta, Georgia.
15. Gardner RA, Finney O, Annesley C, ym. Intent to treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood* 2017;129:3322–32.
16. Ruella M, Barrett DM, Kenderian SS, ym. Dual CD19 and CD123 targeting prevents antigen-loss relapses after CD19-directed immunotherapies. *J Clin Invest* 2016;126:3814–26.
17. Gill S. Chimeric antigen receptor T cell therapy in AML: how close are we? *Best Pract Res Clin Haematol* 2016;29:329–33.
18. Arcangeli S, Rotiroli MC, Bardelli M, ym. Balance of Anti-CD123 chimeric antigen receptor binding affinity and density for the targeting of acute myeloid leukemia. *Mol Ther* 2017;25:1933–45.
19. Perera LP, Zhang M, Nakagawa M, ym. Chimeric antigen receptor modified T cells that target chemokine receptor CCR4 as a therapeutic modality for T-cell malignancies. *Am J Hematol* 2017;92:892–901.
20. Ali SA, Shi V, Maric I, ym. T cells expressing an anti – B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood* 2016;128: 1688–701.
21. Davila ML, Sadelain M. Biology and clinical application of CAR T cells for B cell malignancies. *Int J Hematol* 2016;104:6–17.
22. Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016;127: 3321–31.
23. Gust J, Hay KA, Hanafi LA, ym. Endothelial activation and blood–brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov* 2017;7:1–16.
24. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu V. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339:1546–58.
25. Rafiq S, Purdon TJ, Daniyan AF, ym. Optimized T-cell receptor-mimic chimeric antigen receptor T cells directed toward the intracellular Wilms tumor 1 antigen. *Leukemia* 2017;31:1788–97.
26. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, ym. Case report of a serious adverse event following the administration of t cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther* 2010;18: 843–51.
27. Kakarla S, Gottschalk S. CAR T cells for solid tumors: armed and ready to go? *Cancer J* 2015;20:151–5.
28. Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:370–83.
29. Rosewell Shaw A, Porter CE, Watanabe N, ym. Adenovirotherapy delivering cytokine and checkpoint inhibitor augments CAR T Cells against metastatic head and neck Cancer. *Mol Ther* 2017;25:2440–51.
30. Beatty GL, O'Hara M. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the treatment of solid tumors: defining the challenges and next steps. *Pharmacol Ther* 2016;166:30–9.
31. Lim WA, June CH. The principles of engineering immune cells to treat cancer. *Cell* 2017;168:724–40.
32. Wu C, Roybal KT, Puchner EM, ym. Remote control of therapeutic T cells through a small molecule – gated chimeric receptor. *Science* 2015;350:1–15.
33. Qasim W, Zhan H, Samarasinghe S, ym. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Sci Transl Med* 2017;9:1–9.