

Soluterapialla syöpää vastaan – CAR-T-soluhoido

→ Pauliina Tolonen*

Proviisoriopiskelija
Itä-Suomen yliopisto
sonjapt@student.uef.fi

→ Paavo Honkakoski

Professori
Itä-Suomen yliopisto
Farmasian laitos
paavo.honkakoski@uef.fi

Vieraileva professori
University of North
Carolina at Chapel Hill
Eshelman School of Pharmacy
phonka@email.unc.edu

*Kirjeenvaihto

TIIVISTELMÄ

Immunoterapioita on ollut käytössä jo pitkään, mutta viimeisimmän kymmenen vuoden aikana kehitys on ollut nopeaa. Uusin merkittävä saavutus on CAR-T-soluhoido. CAR-T-solut ovat potilaasta eristettyjä ja laboratoriossa geneettisesti muokattuja T-soluja, jotka ilmentävät kimeeristä antigeenireseptoria (CAR). Kyseinen antigeenireseptori tunnistaa syöpäsolujen pintaproteiinin spesifisesti. CAR:in perusrakenne koostuu solunsäisestä signalointiosasta, joka välittää T-soluja aktivoivaa signaalia, solukalvon läpäisevästä varsiosasta sekä solunulkoisesta syöpäsolun antigeenia tunnistavasta ja sitovasta osasta.

CAR-T-soluhoidolla on saavutettu merkittäviä ja rohkaisevia hoitotuloksia niin kliinisissä tutkimuksissa kuin myyntiluvan mukaisessa käytössäkin. Tällä hetkellä Euroopassa on kaksi myyntiluvallista CAR-T-soluvalmistetta, jotka on tarkoitettu hematologisten syöpien hoitoon. Kauppanimellä Kymriah markkinoitava tisageenilekseeli on hyväksytty lasten ja nuorten, enintään 25-vuotiaiden aikuisten hoitoresistentin tai uusiutuneen akuutin lymfoblastisen leukemian hoitoon. Toinen myyntiluvan saanut valmiste on aksikaptageenisilolekseeli, jonka kauppanimi on Yescarta. Se puolestaan on hyväksytty uusiutuneen tai hoitoresistentin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon. Suomessa on aloitettu CAR-T-soluterapiahoitojen antaminen vuonna 2019.

Hyvistä hoitotuloksista huolimatta CAR-T-soluhoidolla on myös vakavia haittavaikutuksia. Sytokiinin vapautumisoireyhtymä (CRS) on näistä merkittävin, ja sen oireita voivat olla esimerkiksi kuume, pahoinvointi ja useisiin elimistöön osiin kohdistuvat haitat. CRS:ää voidaan hoitaa tosilitsumabilla, joka on IL-6-salpaaja. Muita CAR-T-soluhoidon liittyviä haittoja ovat tuumorilyysioireyhtymä ja neurotoksiset haitat.

CAR-T-soluhoidon suuret kustannukset vaikuttavat hoidon saatavuuteen. Suomessa tisageenilekseelin tukkuhinta on 320 000 euroa, eikä hintaan kuulu muita hoitoon liittyviä kustannuksia, kuten potilaan hoidon jälkeisestä seurannasta tai haittavaikutusten hoitamisesta aiheutuvia kuluja. Kustannusvaikuttavuusarvioinnilla voidaan vertailla hoidon hyötyjen suhdetta kustannuksiin, ja Fimea onkin tehnyt molemmista valmisteista kustannusvaikuttavuusarvion. CAR-T-soluterapiaan liittyvä tutkimus jatkuu kiivaana muun muassa kiinteiden syöpien osalta, mikä on myös edellytys hoidon kehittymiselle ja yleistymiselle. Myös parempia hoidon kohdemolekyylejä etsitään, ja hoito tulee kehittymään merkittävästi lähivuosina.

Avainsanat: immunoterapia, antigeenireseptori, veritaudit, sytokiinit

JOHDANTO

Syöpöiden hoidossa käytettävät immunoterapiat ovat hoitomuoto, jossa hyödynnetään elimistön oman immuunipuolustuksen toimintaa (Salmi 2015). Immuunijärjestelmän hyödyntämistä syövän hoidossa on tutkittu jo melko pitkään, mutta viimeisten vuosikymmenten aikana kehitys on ollut erityisen merkittävää (Korhonen ym. 2018). Viimeisen 15 vuoden aikana on tullut käyttöön muun muassa syöpärokotteita ja geneettisesti muokattuihin T-soluihin perustuvia syöpähoitoja, kuten TIL-solujen (*tumor infiltrating lymphocytes*) käyttö ja CAR-T-soluterapia. TIL-solut ovat syöpää tunnistavia T-soluja, joita voidaan eristää potilaan syöpäkudoksesta, viljellä laboratorioissa ja sitten palauttaa potilaan elimistöön, jossa ne hakeutuvat syöpäkudokseen (Brück ym. 2016). CAR-T-soluterapia on uusi passiivisen, adoptiivisen immunoterapian muoto, jossa potilaan elimistöön siirretään hoidettavasta potilaasta eristettyjä ja sen jälkeen laboratorioissa geneettisesti muokattuja potilaan omia T-soluja (Porter ym. 2011, Korhonen ym. 2018). CAR-T-solut sisältävät CAR:in eli kimeerisen antigeenireseptorin (*chimeric antigen receptor*), jonka avulla ne tunnistavat syöpäsoluja. Tämä saa aikaan solunsisäisen signaaliketjun ja sen myötä T-solujen aktivoitumisen, jolloin niiden kyky tappaa syöpäsoluja käynnistyy ja ne alkavat erittää sytokiineja, kuten gammainterferonia ja IL-2:a.

Elimistön B-solut ilmentävät CD19-pintaproteiinia, ja CAR-T-soluterapian tutkimus onkin keskittynyt paljon CD19-pintaproteiinia ilmentäviin B-solulymfoomiin ja leukemioihin (Korhonen ym. 2018). CD19-pintaproteiiniin kohdistuva CAR-T-soluterapia on myös tällä hetkellä kliinisesti kehittynein, mutta myös muita syöpäantigeeneja tutkitaan (Shah ym. 2019). Ensimmäinen CAR suunniteltiin Israelissa vuonna 1989 (Miliotou ja Papadopoulou 2018). Tämän jälkeen kului noin kaksi vuosikymmentä, kunnes ensimmäisen kerran CAR-T-soluhoidoita annettiin onnistuneesti lymfoomapotilaalle vuonna 2010 (Porter ym. 2011, Leppä ja Vettenranta 2019).

T-solujen toiminta

T-solujen toiminta on merkittävässä asemassa elimistön immuunipuolustuksessa myös syövältä suojautumisen kohdalla (Brück ym. 2016). T-solujen suuri määrä syöpäkudoksessa viittaaakin potilaan parempaan kliiniseen ennusteeseen. Tärkeimpiä T-soluja ovat tappaja- ja auttaja-T-solut, jotka ilmentävät CD4- tai CD8-pintamolekyyliä. Auttaja-T-solut (CD4) tunnistavat syöpäsolujen erittämiä syöpäanti-

geeneja niin sanottujen antigeenia esittelevien APC-solujen (*antigen presenting cell*) avulla ja ohjaavat immuunivasteen laatua ja kestoja. Antigeenia esittelevät solut sitovat syöpäsoluantigeeneja MHC II-molekyyliin (major histocompatibility complex) välityksellä ja esittelevät ne auttaja-T-soluille, jotka puolestaan erittävät sytokiineja, jotka aktivoivat tappaja-T-soluja (CD8) tuhoamaan syöpäsoluja. Tappaja-T-solut tunnistavat spesifisesti vieraita antigeenejä solukalvoltaan olevan T-solureseptorin avulla (Korhonen ym. 2018). CAR-T-solut eroavat tavallisista elimistön T-soluista siten, että ne eivät tarvitse MHC-molekyyli-välitteistä antigeenin esittelyä (Miliotou ja Papadopoulou 2018). Tämän ansiosta CAR-solujen tuotannossa voidaan hyödyntää sekä CD4- että CD8-positiivisia lymfosyyttejä.

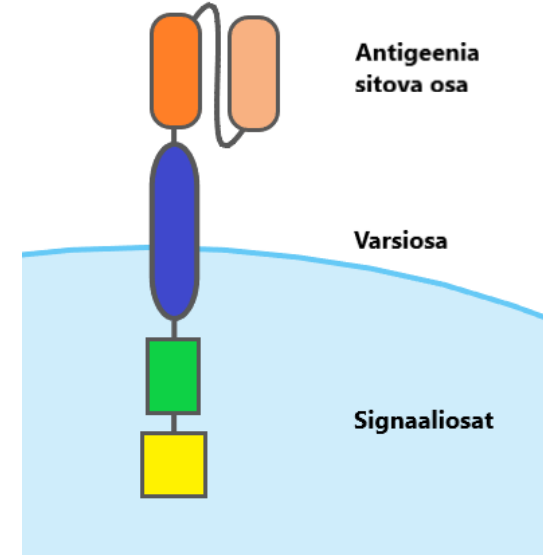
Syöpäsolut pystyvät usein väistämään elimistön immuunijärjestelmän toimintaa, minkä vuoksi puolustusreaktio ei yleensä ole tarpeeksi tehokas (Salmi 2015, Brück ym. 2016). Tähän vaikuttaa syövän mikroympäristö, joka suojaaa syöpäkasvainta ja edistää sen kasvua sekä estää samalla T-solujen toimintaa. Syöpäsolut voivat säädellä syöpäantigeenien ilmentymistä ja ohjata T-solujen erilaistumista immunosuppressiiviseksi säätelijä-T-soluiksi. Lisäksi syöpäsoluja suojaavat fyysiset esteet, kuten syövän verisuoniston endoteelisolut, soluväliaine ja fibroblastit.

CAR:n rakenne

Kimeerisen antigeenireseptorin perusrakenne koostuu kolmesta osasta (**Kuva 1**) (Hartmann ym. 2017). Solun ulkopuolella sijaitsee syöpäantigeenia sitova osa, jolla CAR tunnistaa syöpäsolun. Varsiosa läpäisee solukalvon ja pitelee antigeenia sitovaa osaa koholla solukalvosta (Lipowska-Bhalla ym. 2012). Solulimassa puolestaan sijaitsevat CAR:n signaaliosat, jotka saavat aikaan T-solujen aktivoitumisen.

Vaihtamalla ja muokkaamalla antigeenireseptorin osia voidaan muokata T-solujen reaktioita sekä valmistaa periaatteessa mitä tahansa antigeeniä vastaan toimiva CAR (Lipowska-Bhalla ym. 2012). Antigeenia sitovana osana toimii yleensä vasta-aineen yksiketjuinen vaihteleva osa (*scFv, single chain variable fragment*) (Shah ym. 2019). Tämä osa määrittää sen, mille antigeenille valmistettava CAR on spesifinen (Lipowska-Bhalla ym. 2012).

Nykyään on olemassa neljä CAR-sukupolvea, jotka eroavat toisistaan rakenteensa ja vaikutustensa suhteen (Miliotou ja Papadopoulou 2018). Yksinkertaisimmat, ensimmäisen sukupolven CAR-T-solut sisältävät vain yhden solunsisäisen signaloivan rakenne-



Kuva 1. Kimeerisen antigeenireseptorin perusrakenne. Antigeenia sitova osa sijaitsee solun ulkopuolella, varsiosa läpäisee solukalvon ja signaloivat osat sijaitsevat solun sisäpuolella.

san eli domeenin. Tämä osa on CD3 ζ -molekyyli, joka on myös tavallisen T-solureseptorin osa. Ensimmäisen sukupolven CAR:in aikaansaama T-soluaktivaatio on ollut vaatimatonta (Kershaw ym. 2006, Salmikangas ym. 2018). Toisen sukupolven CAR:eissa on CD3 ζ -molekyyliin lisäksi joko 4-1BB- tai CD28-molekyyli, jota kutsutaan kostimulatoriseksi domeeniksi. Tällainen CAR saa aikaan voimakkaamman T-soluaktivaation ja T-solujen lisääntymisen ensimmäisen sukupolven CAR:eihin verrattuna. Lisäksi toisen sukupolven CAR-T-soluilla on myös parempi apoptoosin vastustamiskyky, mikä edistää niiden säilyvyyttä elimistössä (Savoldo ym. 2011, Miliotou ja Papadopoulou 2018).

Kolmannen sukupolven CAR-soluissa on CD3 ζ -molekyyliin lisäksi kaksi kostimulatorista domeenia, jotka voivat olla esimerkiksi CD28 ja 4-1BB yhdessä (Miliotou ja Papadopoulou 2018). Useamman kostimulatorisen domeenin tarkoituksena on lisätä CAR-T-solujen tehokkuutta lisääntyneen sytokiinituotannon ja proliferaation myötä. Joissakin tutkimuksissa kolmannen sukupolven CAR-T-soluilla on saatu aikaan parempi vaste toisen sukupolven CAR-T-soluihin verrattuna, mutta toistaiseksi kolmannen sukupolven CAR-T-solut eivät ole olleet kliinisesti selkeästi tehokkaampia kuin toisen sukupolven CAR-T-solut (Till ym. 2012, Sadelain ym. 2013, Li ym. 2019).

Niin kutsuttu TRUCK-solut (*T cells redirected for universal cytokine killing*) edustavat neljättä CAR-T-solusukupolvea (Chmielewski ym. 2014, Miliotou ja Papadopoulou 2018). Näitä soluja on CAR-geenin lisäksi lisäksi muokattu niin, että ne aktivoituttuun tuottavat ja erittävät tulehdusreaktiota välittäviä sytokiineja kuten IL-12:a ja kohdentavat ne syövän mikroympäristöön. Sytokiinit puolestaan aktivoivat synnynnäistä immuunipuolustusta houkuttelemalla paikalle muita immuunisoluja, kuten makrofageja ja NK-soluja (*natural killer cells*) eli luonnollisia tappajasoluja (Chmielewski ym. 2011, Chmielewski ym. 2014). Nämä solut voivat tappaa sellaisia syöpäsoluja, jotka eivät ilmennä CAR:in tunnistukseen vaadittavaa kohdeantigeenia ja jotka ovat näin ollen CAR-T-soluille näkymättömiä.

CAR-T-solunvalmisteen kliininen käyttö ja edut

CAR-T-solunvalmisteen tuottaminen alkaa potilaan omien valkosolujen keräämisellä potilaan verenkierrosta niin sanotussa leukafeeresissa, minkä jälkeen kyseisistä soluista eristetään T-solut (**Kuva 2**) (Lipowska-Bhalla ym. 2012, Korhonen ym. 2018). Jotta T-solut ilmentäisivät CAR:ia, luodaan tätä varten rekombinantteknikalla halutunlaisen CAR:n DNA-jakso, joka siirretään T-soluihin. Siirto tapah-

tuu yleensä virustransduktiolla, jossa hyödynnetään yleisimmin geeninsiirtokuljettimina käytettäviä gammaretro- tai lentivirusia (Miliotou ja Papadopoulou 2018). Virusvektoreiden valmistus on muihin geeninsiirtomenetelmiin verrattuna edullista ja geneettisen tiedon siirto kohdesoluun on hyvin toimivaa. Laajassa kliinisessä käytössä niiden valmistus on kuitenkin kallista, mikä voi tuottaa ongelmia hoidon yleistymisen ja saatavuuden kannalta.

Myös ei-viraaliset geeninsiirtomenetelmät ovat mahdollisia CAR-T-solujen muokkauksessa (Shi ym. 2014, Rupp ym. 2017). Geeninsiirrossa voidaan hyödyntää muun muassa transposoni/transposasiikuljetusta, elektroporaatiota ja CRISPR/Cas9-tekniologiaa. CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) ja niihin liittyvät CAS-proteiinit (*CRISPR-associated proteins*) muodostavat bakteereista ja arkeista löydetyn immuunipuolustusjärjestelmän, jota on viime vuosina alettu hyödyntää geenimuuntelussa (Hille ym. 2018).

Geeninsiirron jälkeen CAR-T-solujen määrää lisätään kasvattamalla niitä laboratorioissa ex vivo (Miliotou ja Papadopoulou 2018). CAR-T-soluvalmisteen valmistusprosessiin kuluu noin 3–4 viikkoa (Tenhunen ym. 2018). Valmiit CAR-T-solut pakastetaan ja siirretään sairaalassa hoidettavaan potilaaseen infuusiolla. Ennen valmisteen antamista potilaalle annetaan esihoidona muutaman päivän ajan solunsalpaajahoitoa, joka vähentää elimistön lymfosyyttien määrää edistämällä CAR-T-solujen määrän kasvua elimistössä.

CD19-antigeeniin kohdistuva CAR-T-soluhoido on ollut merkittävän tehokasta B-solulinjaisten syöpien, kuten B-solulinjaisten non-Hodgkinin lymfooman tai B-solulinjaisten lymfoblastisen leukemian hoidossa (Schuster ym. 2017, Miliotou ja Papadopoulou 2018, Shannon ym. 2018). Erilaisissa tutkimuksissa remis-

sion saavuttaneita potilaita on ollut jopa 70–94 prosenttia. Esimerkiksi ELIANA-tutkimuksessa B-solulinjaista akuuttia lymfoblastista leukemiaa sairastaneista ja tisageenilekuseelihoitoa saaneista potilaista 81 prosenttia saavutti remission (Laetsch ym. 2019). Erityisen merkittävää hyvissä hoitotuloksissa on se, että kyseessä on uusi hoitomuoto sellaisia sairauksia vastaan, joiden ennuste on tavanomaisten hoitojen tehon menetyksen jälkeen hyvin huono (Korhonen ym. 2018).

Tähän mennessä EU:ssa myyntiluvan saaneita CAR-T-soluterapiavalmisteita on kaksi (Tenhunen ym. 2018). Molempien valmisteiden CAR-T-solut kohdentuvat CD19-antigeeniin. Tisageenilekuseeli, kauppanimeltään Kymriah, sai Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n hyväksynnän ja myyntiluvan uusiutuneen tai vaikeahoitoisen lasten ja nuorten aikuisten akuutin B-solulinjaisten lymfoblastisen leukemian (*B-ALL*) hoitoon elokuussa 2017. Se oli samalla ensimmäinen FDA:n hyväksymä geenimodifioitu soluterapia (Bach ym. 2017, O'Leary ym. 2018). EU:n komissio puolestaan myönsi Kymriahille myyntiluvan syksyllä 2018 (Tenhunen ym. 2018). B-ALL:n lisäksi Kymriah on hyväksytty uusiutuneen tai hoitoresistentin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoitoon. Tisageenilekuseelin rakenne koostuu CD19-spesifisestä vasta-aineesta johdetusta scFv:stä, varsiosasta ja solunsisäisestä signaaliosasta, jossa on CD3ζ-molekyylillä ja yksi kostimulatorinen 4-1BB-domeeni (O'Leary ym. 2018). Tisageenilekuseeli edustaa toisen sukupolven CAR-T-solutyyppiä.

Toinen sekä Yhdysvalloissa että EU:ssa hyväksytyistä hoidoista on Yescartana markkinoitava aksikaptageenisiloleuseeli (Jain ym. 2018, Tenhunen ym. 2018). Yescartan käyttö on hyväksytty aikuisten potilaiden uusiutuneen diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman sekä primaarisen välikarsinan suuri-

soluisen B-solulymfooman hoitoon. Aksikaptageenisiloleuseelin solunsisäiseen signaalintiosaan kuuluu CD3ζ-osa, johon on liitetty kostimulatorinen CD28-osa. Kuten tisageenilekuseeli, myös aksikaptageenisiloleuseeli kuuluu toisen sukupolven CAR-T-soluihin.

Sekä Kymriahin että Yescartan käyttöaiheet koskevat tilanteita, joissa muita parantavia hoitoja ei ole ja ennuste on huono (Leppä ja Vetterranta 2019). Suomessa CAR-T-soluterapian tutkimuskäyttö aloitettiin vuonna 2018 ja myyntiluvan saaneiden valmisteiden käyttö alkuvuodesta vuonna 2019. Hoidon antaminen vaatii runsaasti usean alan erityisosaamista hoitavalta henkilökunnalta ja myös myyntilupa edellyttää, että CAR-T-soluhoido antavissa sairaaloissa on riittävät edellytykset hoidon antoa sekä haittavaikutusten hoitoa varten (EMA/462626/2018).

CAR-T-soluvalmisteiden käyttö kiinteissä syövässä

Koska T-solut kulkeutuvat elimistössä samoihin paikkoihin kuin verisyöpien solutkin, on CAR-T-solujen kohdentaminen verisyöpäkuokseen ollut kohtalaisen helppoa (Wang ym. 2017). CAR-T-solujen saatto kiinteisiin syöpäkuoksiin, kuten paksusuolisyöpään on sen sijaan ollut ongelmallisempaa, koska riittävän spesifejä kohdemolekyylejä on ollut vaikea löytää. Haasteita kiinteiden syöpien hoidossa tuottaa myös syövän immunosuppressiivinen mikroympäristö. Kiinteät syövät aiheuttavat kuitenkin suurimman osan syöpäkuolemista, ja siksi CAR-T-soluterapian mahdollisuutta kiinteiden syöpien hoidossa tutkitaan runsaasti (Lee ja Kim 2019).

Tähänastisissa tutkimuksissa kiinteiden syöpien kohdalla on törmätty esimerkiksi juuri kohdeantigeenin huonon spesifisyyden aiheuttamiin ongelmiin (Korhonen ym. 2018). Mikäli kohdeantigeeni ilmenee syöpäsolujen lisäksi myös elimistön terveissä soluissa, voi CAR-T-solujen aikaansaama solutuho kohdistua syöpäkuoksen lisäksi potilaan terveisiin kudoksiin ja elimiin ja vaurioittaa niitä vakavasti (Salmikangas ym. 2018). Esimerkiksi HER2-positiivista paksusuolisyöpää sairastanut potilas menehtyi hoidon jälkeen viiden päivän kuluttua saatuaan HER2-antigeeniin kohdistettuja CAR-T-soluja (Morgan ym. 2010). Kuolemantapaus aiheutui todennäköisesti siitä, että CAR-T-solut ohjautuivat syöpäkuoksen lisäksi keuhkojen epiteelisolujen heikosti ilmentämään HER2:een, mikä aiheutti vakavan tulehdusreaktion keuhkoissa.

CAR-T-soluhoidon ongelmia ja haittavaikutuksia

Merkittävistä tutkimustuloksista ja hoitojen onnistumisesta huolimatta on hoitomuodon yleistyessä ja pidemmän aikavälin seurantatietojen lisääntyessä kuitenkin huomattu, että tauti uusiutuu jopa 50 prosentilla CAR-T-soluterapialla remission saavuttaneista potilaista (Shah ja Fry 2019). Uusiutumista on havaittu paitsi CD19-antigeeniin kohdistuneella CAR-T-soluhoidolla saaneilla potilailla mutta myös muihin antigeeneihin kohdistuvilla CAR:illa. Hoitotulosta huonontavia tekijöitä ovat CAR-T-soluvalmisteen laatuun liittyvät tekijät, jotka voivat johtua esimerkiksi tuotantoprosessiin liittyvistä ongelmista. Potilaasta ei välttämättä saada kerättyä riittävästi T-soluja, CAR-T-solujen saanti on liian vähäistä tai kasvatus laboratorioissa ei onnistu. Lisäksi hoidon aiheuttamat vakavat haittavaikutukset voivat johtaa hoidon keskeyttämiseen eikä remissiota saavuteta.

CAR-T-soluhoidon tehoa ja kestoja pyritään parantamaan usealla eri tavalla ja aiheutta tutkitaan runsaasti (Tran ym. 2018). Mahdollisia keinoja ovat esimerkiksi useampiin antigeeneihin kohdistuvat CAR:it tai CAR:in rakenteen optimointi sen osia vaihtelemalla. Hoidon tehon lisääminen on kuitenkin riskialtista, sillä hoitoon liittyvien haittavaikutusten mekanismeja ei vielä ymmärretä täysin ja tehokkaammat hoidot voisivat johtaa myös vakavampiin haittavaikutuksiin.

Yksi syy lyhyeen remissiovaiheeseen on CAR-T-soluhoidon jälkeen ilmenevä syöpäsolujen kehittämä resistenssi CAR-T-soluille (Shah ja Fry 2019). Resistenssin aiheuttavia mekanismeja on toistaiseksi löydetty kaksi (Rafiq ja Brentjens 2018). Kyseisessä tilanteessa CAR:it eivät enää kykene tunnistamaan kohdeantigeeniään. Tämä voi tapahtua geneettisen mutaation kautta, jolloin B-solut eivät enää ilmennä CD19-antigeeniä, eikä CAR voi sitoutua kyseiseen pintamolekyylisiin. Toinen resistenssin aiheuttava mekanismi liittyy CAR-T-solujen valmistusprosessiin (Ruella ym. 2018). Siinä CD19-pintamolekyylisiin kohdistuva CAR on päätyntä vahingossa leukeemiseen B-soluun CAR-T-solujen valmistuksen aikana. Kun tämä syöpäsolu ilmentää yhtä aikaa sekä CD19-pintamolekyylillä että CAR:ia, sitoutuu CAR kyseiseen pintamolekyylisiin. Tämä aiheuttaa CD19-epitoopin piiloutumisen CAR-T-soluilta, jolloin syöpäsolujen tunnistus estyy. Eräs mahdollinen keino kiertää resistenssiä ja mahdollistaa hoidon toimiminen resistenssistä huolimatta olisi suunnitella useisiin antigeeneihin kohdistuvia CAR:eja.



Kuva 2. CAR-T-solujen tuotantoprosessin päävaiheet. Koko prosessin ajan hyödynnetään potilaan omia T-soluja.

Sytokiinien vapautumisesta johtuva oireyhtymä (CRS) on vakava CAR-T-soluterapiaan liittyvä haitta (Xu ja Tang 2014). Oireyhtymä on melko yleinen ja pahimmillaan henkeä uhkaava tila. Intensiivisestä hoidosta huolimatta CRS on johtanut jopa potilaiden kuolemaan. CRS aiheutuu ylimitoitetusta systeemisestä immuunireaktiosta, kun suuri määrä soluja tuhoutuu kerralla ja CAR-T-solujen määrä kasvaa nopeasti. Aktivoituneet T-solut sekä muut immuunisolut, kuten makrofagit ja monosyytit erittävät sytokiineja ja kemokiineja (Neelapu ym. 2018, Xu ja Tang 2014). T-solut erittävät esimerkiksi IL-2-, IFN γ - ja IL-6-sytokiineja. CRS voi kohdistua mihin tahansa elimistön osaan, kuten esimerkiksi hengitys- ja verenkiertoelimistöön sekä hermostoon. Kuume on CRS:n oireista yleisin, ja sen lisäksi muita oireita ovat muun muassa pahoinvointi, takykardia, hengitysvaikeudet ja akuutti munuaisvaurio.

CRS ilmenee eri potilailla eri tavalla samanlaisesta hoidosta huolimatta (Xu ja Tang 2014). Eroja voi selittää esimerkiksi potilaiden genetiikkaan ja syöpätyyppiin, sekä CAR:ien rakenteisiin liittyvät erot. Vakavan CRS:n kehittymiseen on voitu liittää useita riskitekijöitä, joihin lukeutuu esimerkiksi potilaan kormorbideetit (Neelapu ym. 2018). Myös seerumin korkea IL6-pitoisuus on linkitetty CRS:n vakavuuteen. Kliinisten parametrien ja vakavan CRS:n kehittymisen välinen korrelaatio ei ole kuitenkaan täysin selkeää, minkä vuoksi on tarpeen tunnistaa toksisuutta ennustavia biomarkkereita. Kyseisten biomarkkereiden mittaamisen avulla voisi olla mahdollista tunnistaa potilaat, joilla on korkea riski kehittää vakava CRS, ja antaa heille sytokiineihin kohdistuvaa terapiaa jo ennen kuin CRS kehittyä vakava-asteiseksi (Teachey ym. 2016). Näin voitaisiin siis ennaltaehkäistä vakavia haittoja ja edistää terapian turvallisuutta. CRS:ää ennustavat biomarkerit voivat vaihdella käytetystä CAR-T-soluvalmisteesta riippuen. Ensimmäisen sukupolven CAR-T-soluhoidon kliinisten kokeiden yhteydessä on havaittu vähemmän CRS:ää kuin toisen sukupolven CAR-T-soluihin liittyvissä tutkimuksissa (Xu ja Tang 2014). Tämä selittyy kyseisten CAR-T-solujen rakenteellisilla eroilla: ensimmäisen sukupolven CAR-T-solut erittävät vähemmän sytokiineja kuin 4-1BB- tai CD28-domeenin sisältävät toisen sukupolven CAR-T-solut.

CRS:n vaatima hoito riippuu tilan vakavuusasteesta sekä oireista (Neelapu ym. 2018). Täsmähoitona käytetään tosilitsumabia, joka on IL-6-salpaaja. Vakavimmista CRS-oireista kärsivät potilaat tarvitsevat teho-osastohoitoa ja jatkuvaa valvontaa. Koska

kortikosteroidit hillitsevät tulehdusreaktiota, ovat ne CRS:n hoitovaihtoehto. Kortikosteroidihoito on kuitenkin ongelmallista, sillä se jarruttaa T-solujen toimintaa ja saa aikaan niiden apoptoosia, jolloin myös CAR-T-soluhoidon teho häviää. Kortikosteroidien käyttö tulisikin rajoittaa tilanteisiin, jotka ovat erityisen vakavia ja joissa haittojen hoidossa ei saada aikaan vastetta IL-6-salpaajahoidolla.

CRS:n jälkeen yleisin haittavaikutus on neurotoksisuus, joka on nimetty CAR-T-soluhoidon liittyväksi enkefalopatiasyndroomaksi (Neelapu ym. 2018). Se voi esiintyä joko itsenäisesti tai yhdessä CRS:n kanssa, tai oireet voivat ilmetä myös CRS:n jälkeen. Tähän syndroomaan liittyviä oireita ovat muun muassa heikentynyt keskittymiskyky, puhevaikeudet, sekavuus ja hermostuneisuus. Vakavissa tapauksissa oireisiin lukeutuvat muun muassa inkontinenssi, papillaödeema, kohonnut aivopaine sekä aivoödeema. Enkefalopatian patofysiologiasta ei ole tarkkaa tietoa, mutta vakavissa tapauksissa on havaittu seerumin korkeita IL-6- ja IL-15-pitoisuuksia sekä sytokiinien passiivista diffuusiota aivoihin. Myös enkefalopatiasyndrooman vakavuusaste vaihtelee ja hoito toteutetaan sen mukaisesti. Hoitona voidaan käyttää muun muassa kortikosteroideja sekä anti-IL-6-terapiaa.

CRS:n ja keskushermostoon kohdistuvien haittojen vakavuus on otettu huomioon myös uusimmassa tutkimuksissa, ja haittoja on pyritty vähentämään muokkaamalla CAR:in rakennetta (Ying ym. 2019). Muokkaamalla CD19-antigeeniin kohdistuvaa CAR-molekyylä tutkijat saivat vähennettyä CAR-T-solujen tuottamien sytokiinien määrää ja lisättyä CAR-T-solujen kestävyttä. Näin menetellen potilailla ei ilmennyt tutkimuksen aikana kuin korkeintaan lievimmän asteen sytokiinien vapautumisoireyhtymää tai neurotoksisia haittoja.

Kolmas CAR-T-soluterapian vakava haittavaikutus on tuumorilyysisyndrooma (Xu ja Tang 2014). Tuumorilyysisyndroomassa hajoavista syöpäsoluista vapautuu suuria määriä fosfaatteja, kaliumia, sytokiineja sekä DNA:ta. Oireyhtymä syntyy, kun elimistö ei kykene eliminoimaan ja erittämään kyseisiä aineita riittävän tehokkaasti elimistöstä, jolloin aineet kertyvät elimistöön. Tuumorilyysisyndrooman ja CRS:n oireet ovat osittain samankaltaiset, sillä molemmat aiheuttavat sytokiinitasojen nousua ja elinten vaja-toimintaa. Onkin tärkeää, että ne pystytään erottamaan toisistaan hoidon onnistumiseksi. Koska tuumorilyysisyndroomaan usein liittyvät suurentuneet kaliumin, fosfaatin, kalsiumin ja virtsahapon pitoi-

suudet, jotka eivät ole tyypillisiä varhaisen vaiheen CRS:ille, voidaan erotusdiagnoosissa käyttää apuvälineenä kyseisten aineiden seerumipitoisuuksien mittauksia. Tuumorilyysisyndrooman hoidossa käytetään allopurinolia, joka alentaa uraattipitoisuuksia, joten hoito poikkeaa CRS:n hoidosta

Kustannukset

CAR-T-soluterapia on ainakin toistaiseksi hyvin kallista (De Lima Lopes ym. 2018). Yhdysvalloissa Kymriah-valmisteen hinnaksi on asetettu 475 000 dollaria ja Yescartan hinnaksi 373 000 dollaria. Suomessa tisageenilekseelin tukkuhinta on puolestaan 320 000 euroa (Leppä ja Vettenranta 2019). Nämä lääkeyhtiöiden asettamat hinnat eivät kuitenkaan kata muita hoidosta syntyviä kuluja, kuten sairaalahoidosta, mahdollisten haittavaikutusten hoidosta sekä potilaan jatkoseurannasta syntyviä kustannuksia, jotka voivat lisätä hoidon lopullista hintaa merkittävästi (De Lima Lopes ym. 2018).

Kustannusvaikuttavuusarvioinnilla voidaan vertailla hoidon tuottamaa terveyshyötyä suhteessa sen kustannuksiin (Tenhunen ym. 2018). Arvioinnissa otetaan puhtaiden lääkekustannusten lisäksi huomioon myös muut hoitoon liittyvät kulut. Hinnan lisäksi kustannusvaikuttavuuteen vaikuttaa merkittävästi myös hoidon pitkän aikavälin hoitotulokset ja turvallisuus. Koska CAR-T-soluhoidot ovat varsin uusi hoitomenetelmä, ei pitkän aikavälin vaikutuksia ole vielä tiedossa. Tämä puolestaan heikentää tämänhetkisillä tiedoilla tehtävän kustannusvaikuttavuusarvioinnin luotettavuutta.

Fimea on tehnyt arvion Kymriahin ja Yescartan hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista (Arola ym. 2018, Oravilahti ym. 2018). Fimean arvion mukaan yhden potilaan Kymriah-hoidon hinta on hieman yli 330 000 euroa ja Yescarta-hoidon hinta noin 341 000 euroa. Arvion johtopäätöksenä todetaan, että sekä Kymriahilla että Yescartalla saavutetaan aiempia hoitomuotoja parempia hoitotuloksia, mutta muun muassa korkean hinnan ja hoitoon liittyvien epävarmuustekijöiden vuoksi niiden käyttöönotto olisi ainakin toistaiseksi perusteltua tehdä hallitun käyttöönoton sopimuksella. Hallitun käyttöönoton sopimus eli riskinjakosopimus tarjoaa keinon hallita kustannusten riskejä (Tenhunen ym. 2018). Kyseisellä sopimuksella lääkevalmistaja ei saisi lääkkeestä maksua, mikäli potilaalla ei ilmene hoitovastetta. Jatkossa hintoihin tulee todennäköisesti vaikuttamaan kuitenkin myös lisääntyvä kilpailu (Korhonen ym. 2018).

LOPUKSI

CAR-T-soluterapian kehitys ensimmäisestä kokeellisesta potilaan hoidosta myyntiluvalliseksi lääkevalmistekseksi on ollut nopeaa (Leppä ja Vettenranta 2019). Hyvistä hoitotuloksista huolimatta hoitoon liittyy edelleen useita epävarmuustekijöitä (Tenhunen ym. 2018). Koska hoitomuoto on uusi, ei pitkän aikavälin tuloksia vielä ole. Lisäksi CAR-T-soluterapiaan liittyvät vakavat komplikaatiot ja syöpäsolujen resistenssi CAR-T-soluille vaativat erityistä huomiota. Osalla potilaista CAR-T-solut häviävät vähitellen hoidon antamisen jälkeen, mikä on eräs mahdollinen syy hoidon epäonnistumiselle. Hoidon erittäin kallis hinta, valmistusprosessin monimutkaisuus ja pitkä kesto sekä tiukasti rajattu potilasjoukko vaikuttavat myös hoidon saatavuuteen. Toisaalta tämänhetkinen hoito rajautuu varsin huonoennusteisiin potilaisiin, joilla muita parantavia hoitoja ei ole saatavilla. Hyötyjen voidaankin tällöin ainakin toistaiseksi ajatella olevan haittoja merkittävämpiä.

Tutkimus ja kiinnostus CAR-T-soluhoidoa kohtaan jatkuu edelleen runsaana ja vuonna 2019 onkin käynnissä useita satoja CAR-T-soluihin liittyviä tutkimuksia (Leppä ja Vettenranta 2019). Tulevaisuudessa CAR-T-soluhoido tulee todennäköisesti yhä suuremman potilasjoukon saataville ja myös kiinteidenkin syöpien hoito tulee mahdolliseksi. Tämä vaatii kuitenkin runsaasti kliinistä tutkimusta hoidon tehon kehittämiseksi, uusien hoitokohteiden löytämiseksi, haittavaikutusten minimoimiseksi ja siten turvallisuuden lisäämiseksi sekä CAR-T-soluterapianannon jälkeen ilmenevien resistenssi-ongelmien voittamiseksi. Tärkeää olisi myös saada aikaan kestävämpiä hoitotuloksia CAR-T-soluterapialla hoidetuille potilaille.

SUMMARY

Cell therapy against cancer – CAR T-cell therapy

→ Pauliina Tolonen*

MSc (pharm) student
University of Eastern Finland
sonjapt@student.uef.fi

→ Paavo Honkakoski

Professor
University of Eastern Finland
School of Pharmacy
paavo.honkakoski@uef.fi

Nannerl O. Keohane
Distinguished Visiting Professor
University of North Carolina at Chapel Hill
Eshelman School of Pharmacy
phonka@email.unc.edu

*Correspondence

Different forms of immunotherapy have been in clinical use for many years, and the development within the last two decades has been significant. CAR T-cell therapy is a novel form of cancer immunotherapy with promising results. CAR T-cells are genetically modified T-cells that express a synthetic chimeric antigen receptor (CAR), which specifically recognizes cancer cells. This antigen recognition allows effective T-cell activation and cancer cell elimination. At the moment, there are two CAR T-cell products approved for clinical use in the European Union and in the United States of America. Tisagenlecleucel (Kymriah) is approved for the treatment of relapsed or refractory lymphoblastic leukemia, and axicaptagenlecleucel (Yescarta) is approved for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.

Despite the significant benefits resulting from CAR T-cell therapy, the possibility of adverse effects needs to be acknowledged. The most common and potentially life-threatening complication is cytokine release syndrome (CRS). CRS is an exaggerated systemic immune response that results in the release of cytokines. Its symptoms include fever, headache, nausea, and renal failure. Other adverse effects are tumor lysis syndrome and neurotoxicity.

CAR-T-cell therapy aims to provide a cure for patients with very poor prognosis and life expectancy,

which needs to be taken into account when assessing the benefits and challenges of the treatment. The high cost of the treatment is also an issue that needs to be addressed. Further research is needed to improve the safety and efficacy of CAR T-cell therapy and to make the treatment more accessible.

Keywords: immunotherapy, antigen receptor, hematologic diseases, cytokines

Sidonnaisuudet

Ei sidonnaisuuksia.

Kiitokset

Tämä katsaus perustuu Pauliina Tolosen farmaseutin lopputyöhön Itä-Suomen yliopistossa.

KIRJALLISUUS

Arola I, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T: Kymriah diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 17, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2018

Bach P, Giral S, Saltz L: FDA approval of tisagenlecleucel-promise and complexities of a \$475 000 cancer drug. JAMA, 318: 1861–1862, 2017

Brück O, Keränen M, Dufva O, Kreutzman A, Mustjoki S: T-solut ja syöpä - miksi tappajat uupuvat? Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 132: 1984–92, 2016

Chmielewski M, Hombach A, Abken H: Of CARs and TRUCKs: chimeric antigen receptor (CAR) T cells engineered with an inducible cytokine to modulate the tumor stroma. Immunological Reviews 257: 83–90, 2014

Chmielewski M, Kopecky C, Hombach A, Abken H: IL-12 release by engineered T cells expressing chimeric antigen receptors can effectively muster an antigen-independent macrophage response on tumor cells that have shut down tumor antigen expression. Cancer Res 71: 5697–5706, 2011

De Lima Lopes G, Nahas GR: Chimeric antigen receptor T cells, a savior with a high price. Clin Oncol 7, 2018 DOI: 10.21037/cco.2018.04.02

EMA: Kymriah: tisagenlecleucel. EMA/462626/2018

Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz C: Clinical development of CAR T cells—challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. EMBO Mol Med 9: 1183–1197, 2017

Hille F, Richter H, Wong S, Bratovic M, Ressel S, Charpentier E: The biology of CRISPR-Cas: backward and forward. Cell 172: 1239–1259, 2018

Jain M, Bachmeier C, Phuoc V, Chavez J: Axicabtagene ciloleucel (KTE-C19), an anti-CD19 CAR T therapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Ther Clin Risk Manag 14: 1007–1017, 2018

Kershaw M, Westwood J, Parker L ym.: A phase I Study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. Clin Cancer Res 12: 6106–6115, 2006

Korhonen M, Keränen M, Vettentranta K, Leppä S, Ylä-Herttua S, Porkka K: Syövän immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 134: 1592–1599, 2018

Laetsch T, Myers G, Baruchel A: Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30493-0

Leppä S, Vettentranta K: CAR-T-soluhoido - mitä ja millä hinnalla? Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 135: 1202–1206, 2019

Li D, Zhou WL, Huang Y ym.: Genetically engineered T cells for cancer immunotherapy. Signal Transduct Target Ther 4: 1–17, 2019. DOI: 10.1038/s41392-019-0070-9

Lipowska-Bhalla G, Gilham D, Hawkins R, Rothwell D: Targeted immunotherapy of cancer with CAR T cells: achievements and challenges. Cancer Immunol Immunother 61: 953–962, 2012

Miliotou A, Papadopoulou L: CAR T-cell therapy: A new era in cancer immunotherapy. Curr Pharm Biotechnol 19: 5–18, 2018

Morgan R, Yang J, Kitano M, Dudley M, Laurencot C, Rosenberg S: Case report of a serious adverse event following the administration of t cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. Mol Ther 18: 843–851, 2010

Neelapu S, Tummala S, Kebriaei P ym.: Chimeric antigen receptor T cell therapy—assessment and management of toxicities. Nat Rev Clin Oncol 15: 47–62, 2018

O'Leary M, Lu X, Huang Y ym.: FDA approval summary: Tisagenlecleucel for treatment of patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Clin Cancer Res 25: 1142–1146, 2019

Oravilahti T, Härkönen U, Kiviniemi V: Yescarta suurisoluisten B-solulymfomien hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 16, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2018

Porter D, Levine B, Kalos M, Bagg A, June C: Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 365: 725–733, 2011

Priceman S, Forman S, Brown C: Smart CARs engineered for cancer immunotherapy. Curr Opin Oncol 27: 466–474, 2015

Rafiq S, Brentjens R: Tumors evading CARs—the chase is on. Nat Med 24: 1492–1498, 2018

Ruella M, Xu J, Barrett D ym.: Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell. Nat Med 24: 1499–1503, 2018

Rupp L, Schumann K, Roybal K ym.: CRISPR/Cas9-mediated PD-1 disruption enhances anti-tumor efficacy of human chimeric antigen receptor T cells. Sci Rep 7: 1–10, 2017

Sadelain M, Brentjens R, Riviere I: The basic principles of chimeric antigen receptor design. Cancer Discover 3: 388–398, 2013

Salmi M: Syövän immunoterapian uusi tuleminen. Sic! 3: 11–13, 2015

Salmikangas P, Kinsella N, Chamberlain P: Chimeric antigen receptor T-cells (CAR T-cells) for cancer immunotherapy—moving target for industry? Pharm Res 35: 1–8, 2018

Savoldo B, Ramos C, Liu E ym.: CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients. J Clin Invest 121: 1822–1826, 2011

Shah N, Fry T: Mechanism of resistance to CAR T cell therapy. Nat Rev Clin Oncol 9: 1–7, 2019

Shah N, Maatman T, Hari P, Johnson B: Multi Targeted CAR-T Cell therapies for B-cell malignancies. Front Oncol 9: 1–7, 2019

Shannon M, Laetsch T, Buechner J ym.: Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 378: 439–448, 2018

Shi H, Sun M, Liu L, Wang Z: Chimeric antigen receptor for adoptive immunotherapy of cancer: latest research and future prospects. Mol Cancer 13: 1–8, 2014

Schuster S, Svoboda J, Chong E ym.: Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med 377: 2545–2554, 2017

Teachey D, Lacey S, Shaw P ym.: Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. Cancer Discov 6: 664–679, 2016

Tenhunen O, Rannanheimo P, Suila H: Syövän lääkkeet muuttuvat eläviksi – CAR-T-solut tulevat. Sic! 3. 13.11.2018.
http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2018/3_2018/vain-verkossa/syovan-laakkeet-muuttuvat-elaviksi-car-t-solut-tulevat

Till B, Jensen M, Wang J ym.: CD20-specific adoptive immunotherapy for lymphoma using a chimeric antigen receptor with both CD28 and 4-1BB domains: pilot clinical trial results. Blood 117: 3490–3950, 2012

Tran E, Longo D, Urba W: A milestone for CAR T cells. N Engl J Med 337: 2593–2596, 2017

Wang Y, Luo F, Yang J, Zhao C, Chu Y: New chimeric antigen receptor design for solid tumors. Front Immunol 8: 1–9, 2017. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01934

Xu X, Tang Y: Cytokine release syndrome in cancer immunotherapy with chimeric antigen receptor engineered T cells. Cancer Lett 343: 172–178, 2014

Ying Z, Huang X, Xiang X ym.: A safe and potent anti-CD19 CAR T cell therapy. Nat Med 25: 947–953, 2019