

Az adoptív sejtttranszfer sikere a hematológiában: a kiméra antigénreceptorral felruházott T-sejtek

Fésüs Viktória^{1,2}, Nagy Ákos¹, Alpár Donát¹, Bödör Csaba^{1,@}

¹MTA-SE Lendület Molekuláris Onkohematológia Kutatócsoport, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

²Keszthelyi Kórház, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Keszthely

Az endogén T-sejtek genetikai manipulációjával létrehozott kiméra antigén receptorral felruházott T-sejtek (CAR-T) ma az egyik legújabb és legnagyobb potenciállal rendelkező terápiás alternatívát jelentik az onkológiában, elsősorban a hematológiai, azon belül is B-sejtes malignitások körében. A CAR-T-sejtek ötvözik a T-sejtek effektor működését, illetve a B-sejtek antigénfelismerő képességét, megkerülve ezzel az endogén T-sejtek antigénprocesszálas, antigénprezentáció és kostimuláció iránti igényét. A haematológiai malignitások között a legjobb eredmények CAR-T-kezeléssel gyermekkori-, illetve felnőtt relabáló/refrakter B-sejtes akut lymphomblastos leukémiában vannak akár 70–90%-os komplett remisszió aránnyal. Hasonlóan ígéretesek a kezdeti vizsgálatok többek között diffúz nagy B-sejtes lymphómában, folliculáris lymphómában és krónikus lymphocytás leukaemiában. A mellékhatások közül messze a leggyakoribb, akár 80%-ban előfordulhat a gyakran rendkívül súlyos, akár letális formában megjelenő citokinfelszabadulási szindróma. A jelenleg folyó intenzív kutatások éppen ezért a CAR-T-sejtek újabb generációjának jobb irányíthatóságára, kombinációk alkalmazására, illetve a további problémát jelentő óriási előállítási költségek csökkentésére irányulnak. Ezen összefoglaló mind a jelenlegi CAR-T repertoár ismertetését, mind a terápia kihívásainak és a potenciális megoldásoknak felvázolását célozza, ezzel betekintést engedve az tumorterápia egyik legígéretesebb pillérének kibontakozásába.

Kulcsszavak: kiméra antigénreceptor, immunterápia, T-sejt

Success of adoptive cell transfer in hematology: chimeric antigen receptor T-cells

One of today's newest therapeutic alternatives bearing probably the greatest potential in the field of oncology are chimeric antigen receptor expressing T-cells (CAR-T), which are genetically engineered endogenous T-cells. CAR-T cells alloy the effective function of the T-cells as well as the antigen recognition ability of B cells so that they lack the need of antigen processing, antigen presentation and costimulation being essential for endogenous T-cell function. Among hematological malignancies, the most encouraging results with CAR-T therapy are in pediatric and adolescent patients with relapsed/refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia achieving complete remission rates of 70–90%. There are similarly promising results among others in diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. As for side effects, by far the most common side effect is the cytokine release syndrome occurring in almost 80% of all cases and often presenting in a serious, sometimes even lethal form. Hence, the ongoing studies focus on new generations of CAR-T-cells with better manageability, as well as using combinations and lowering the enormous costs, of this treatment modality representing a major limiting factor nowadays. The aim of this review is to describe the present CAR-T repertoire and to outline the therapeutic challenges and the potential solutions thereby allowing a better understanding of the most promising pillar of tumor therapy.

Keywords: chimeric antigen receptor, immunotherapy, T-cell

(Beérkezett: 2019. június 22.; elfogadva: 2019. augusztus 21.)

@ *Levelezési cím:* Dr. Bödör Csaba, Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, 1085 Budapest, Üllői út 26; Tel.: 0036-1-215-7300, E-mail: bodor.csaba1@med.semmelweis-univ.hu

Rövidítések

BiTE = bispecifikus antitest; CAR-T-sejt = kiméra antigén-receptort expresszáló T-sejt; ALL = akut lymphoid leukaemia; DLBCL = diffúz nagy B-sejtes lymphoma; TME = tumoros mikrokörnyezet; ACT = adoptív sejtranszfer; CAR = kiméra antigénreceptor; ALL = akut lymphoblastos leukaemia; CLL = krónikus lymphocytás leukaemia; MM = myeloma multiplex; TCR = T-sejt-receptor; BCR = B-sejt-receptor; FL = follikuláris lymphoma; R/R = relabáló, refrakter; CR = komplett remisszió; EFS = eseménymentes túlélés; OS = teljes túlélés; CRS = citokinfelszabadulási szindróma; ORR = teljes válaszadási arány; AE = nem kívánatos esemény; PMBCL = primer mediastinális B-sejtes lymphoma; tFL = transzformált follikuláris lymphoma; ASCT = autológ őssejt-transzplantáció; UniCAR = unique chimeric antigen receptor

Bevezetés

Az immunterápia új távlatokat és egyre hatékonyabb kezelési alternatívákat nyújt az onkológiai betegek kezelésében, eredményessége azonban egyelőre mind kórképenként, mind betegenként változó. Az onkohematológiában, különösen a lymphoproliferatív kórképek kezelésének történetében az első nagy áttörést az anti-CD20 antitestek bevezetése jelentette az 1990-es években [1]. Ezt követően az ún. passzív immunterápia repertoárja rohamosan bővült, sőt a különböző antitestek alkalmazása mára a legtöbb kórkép esetén helyet kap a kezelési protollokban is. Köszönhetően annak, hogy egyre jobban körvonalazódik az immunrendszer szerepe daganatok kialakulásában és progressziójában, egyre inkább bővül az immunterápia aktív formáinak választéka is. Az egyik legújabb módszer az endogén T-sejtek manipulációja és ezáltal a tumorelles immunválasz serkentése, melynek különböző formái egyre több lymphoproliferatív kórkép kezelésében eredményesek. Ilyen gyógyszerek többek között az immunellenőrzőpont-gátlók Hodgkin-kórban, a bispecifikus antitestek (BiTE) akut lymphoblastos leukémiában, valamint a jelen közlemény tárgyát képező kiméra antigénreceptorokat expresszáló T-sejtek (CAR-T-sejtek) akut lymphoid leukaemiában (ALL) és diffúz nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL) [2].

Az immunterápia koncepciója

A tumorok számos mechanizmussal rendelkeznek az immunrendszer kijátszására („immune escape”), melyek az eredetileg a gazdaszervezet védelméért felelős immunrendszert egy tumor kialakulásának kedvező, azt progressziójában támogató immunrendszerre alakítják. Ennek egyik fő mechanizmusa a T-sejtek aktivitását, túlélését és migrációját gátló tumoros mikrokörnyezet (TME) kialakítása, melyben többek között gátló citokinek (IL-10, TGF β) termelése, gátló immunsejtek (T-reg) odavonzása és az immunrendszer ellenőrző pontjain ható koinhibitoros molekulák (például PD-L1) expresszálása által egy im-

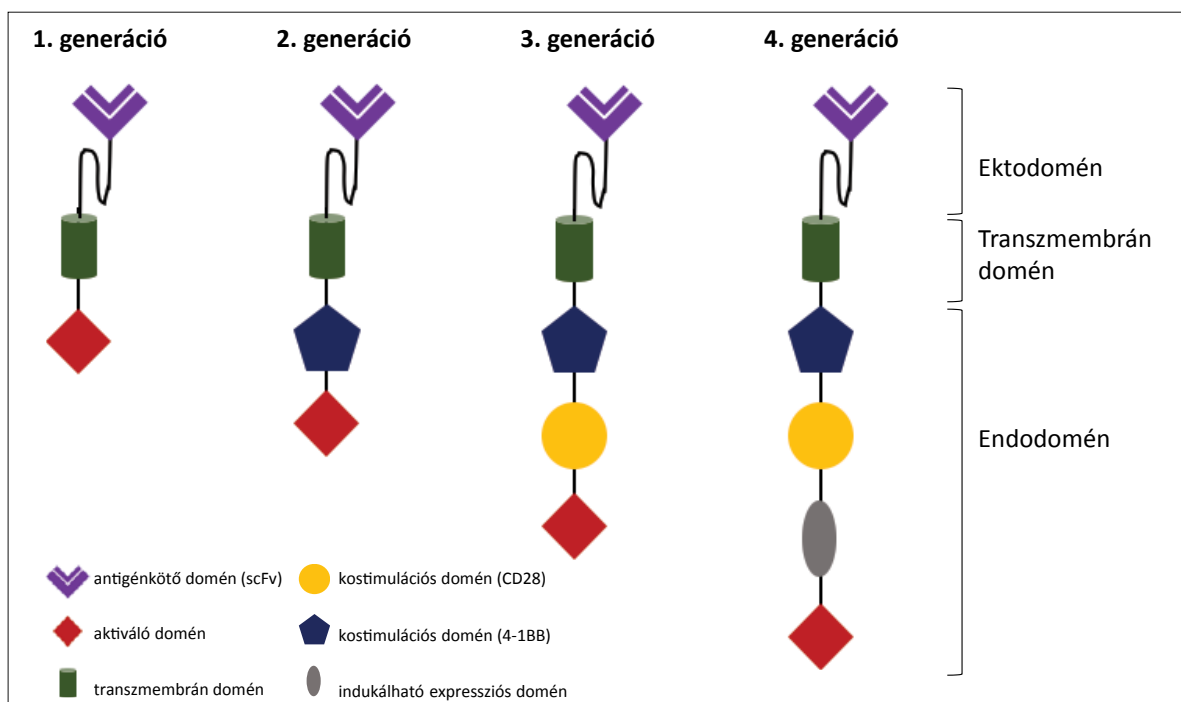
munszuppresszív milió jön létre, mely az effektor T-sejtek (CD8+) funkcióját rendkívül hatékonyan gátolja [3]. Utóbbi terápiás megakadályozására fejlesztették ki az immunellenőrzőpont-gátlókat („immune checkpoint inhibitor”), melyek segítségével sok esetben megszüntethető a tumorok által létrehozott mesterséges tolerancia, továbbá újraindítható a tumorelles immunválasz.

Az immunellenőrzőpont-gátlók az aktiváló receptorok aktiválásán („activate the activator”) vagy az immunszuppresszív mechanizmusok gátlásán („inhibit the inhibitor”) keresztül fejtik ki hatásukat [4]. E hatásmechanizmus értelemszerűen olyan daganatokban működik leginkább, ahol a tumor evolúciója során az *immunescape* döntően az immunválasz megbénításával valósult meg, a tumoros szövet immunogenitásának megtartása mellett (például vesesejtes rák, Hodgkin-lymphoma, melanoma). Ez a feltevés azonban korlátot is szab a terápia bevezethetőségének, és megteremti az igényt a tumorelles T-sejtválasz egyéb módon történő serkentésére.

CAR-T-sejtek felépítése, előállítása

Köszönhetően az egyre bővülő ismereteinknek a T-sejtek biológiájáról, az elmúlt években egyre több módszert dolgoztak ki a T-sejtek szaporítására, irányítására és aktiválására, melyek közül az adoptív sejtranszfer (ACT), azon belül is a kiméra antigénreceptorral (CAR) felruházott autológ T-sejtek (CAR-T) alkalmazása az egyik legígéretesebb terület. Különösen a hematológiai malignitások (akut lymphoblastos leukaemia – ALL, krónikus lymphocytás leukaemia – CLL, myeloma multiplex – MM és B-sejtes lymphomák), de egyre inkább a szolid tumorok (melanoma, mellrák, szarkóma, mesothelioma) körében is felmerül a CAR-T-terápia alkalmazhatósága. Az első CAR-T-sejtekkel már a 80-as években kísérleteztek, azonban az igazi fellendülés akkor indult el, amikor 2017 augusztusában az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (FDA) engedélyezte a legelső CAR-T-terápiát, amely az anti-CD19 Tisagenlecleucel (Kymriah™, Novartis) volt, legelső indikációja 25 évnél fiatalabb relabáló, refrakter (R/R) prekursor B-sejtes ALL-ben.

A CAR-T-sejtek működésének megértéséhez fontos ismerni az endogén T-sejtek fiziológiás működését, különösen az antigénfelismerő mechanizmust. Míg B-sejtjeink az extracelluláris térben jelenlévő antigéneket ismerik fel sejtfelszíni immunglobulinok (B-sejt-receptor, vagy BCR) segítségével, addig a T-sejtek kizárólag saját sejtjeink felszínén, fő hisztokompatibilitási komplex („Major Histocompatibility Complex” – MHC) glikoprotein által prezentált antigéneket ismernek fel. Ezek az antigének származhatnak intracellulárisan replikálódó patogénekből (pl. vírusok), vagy az extracelluláris térből endocitózis útján internalizált patogénekből, vagy azok által termelt anyagok részleteiből. Egy intracelluláris kompartmentekben zajló komplex, szabályozott mechanizmusnak, az ún. antigénprocesszálnak köszönhetően az antigének pep-

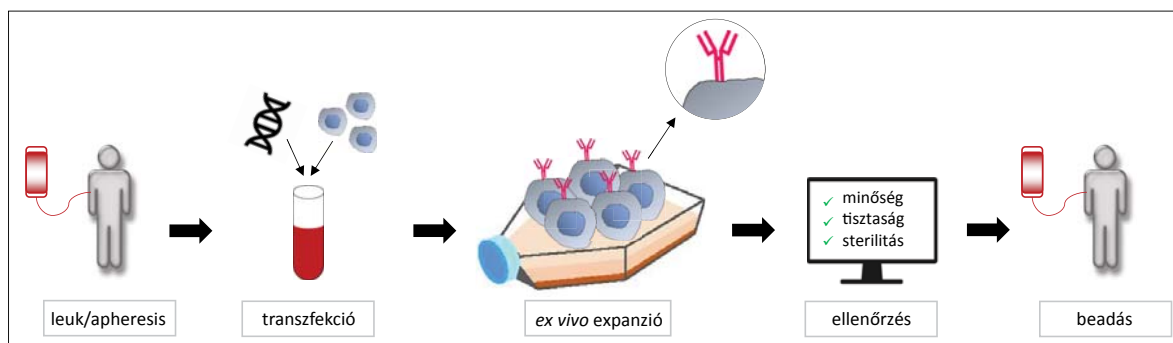


1. ábra. CAR-T-generációk. A CAR-T-sejtek 3 fő alkotórészből állnak, ezek a B-sejt-receptor (BCR) extracelluláris részének megfelelő ektodomén, egy transzmembrán domén, illetve egy T-sejt-receptor (TCR) eredetű endodomén. Az endodomén alkotórészei a CAR-T-generációk között eltérőek, melyek az ábrán balról jobbra haladva egyre hatékonyabb effektorfunkciót biztosítanak

tidfragmentjei MHC molekulákhoz kötődnek, majd a sejtfelületre kerülve MHC által immáron felismerhetővé válnak a T-sejtek T-sejt receptorai (TCR) számára.

A CAR egy részben TCR részben BCR eredetű, ekto-, endo- és transzmembrán doménekből álló szintetikus fehérje, melynek felépítése az 1. ábrán látható. A TCR extracelluláris része helyén egy monoklonális antitest antigénkötő helyét magába foglaló ektodomén található, amely egy tumorantigénre specifikus egyszálú variábilis fragment (scFv). Az endodomén a TCR-aktivációért felelős sejtszignalizációs doménjéből áll (CD3- ζ lánc vagy Fc γ RI fehérje intracelluláris domén). Ez a CAR-T-sejtek második generációjától kezdve már kostimulációs doménnel fuzionált (B27 = CD28, CD134 = OX40 és/vagy CD137 = 4-1BB), melynek feladata azt a kostimulációs

szignált imitálni, amely fiziológiás esetben a TCR antigénprezentáló sejthez való kapcsolódásakor érkezne, így a T-sejt-válasz függetlenné válik a számos TCR-jelátvitelhez egyébként szükséges szignálmolekulától és koreceptorától [5, 6] (1. ábra). A kostimulációs domén megválasztása az *in vivo* felezési időt (CD28 \ll 4-1BB) és eloszlást (CD28 \gg 4-1BB) is meghatározza [7]. A harmadik generáció többszörös intracelluláris kostimulációs domének kombinációt tartalmazza, melyek tovább növelik a citokintermelési potenciált, ezáltal az effektivitást. A negyedik generációs CAR-T-sejtek, az ún. TRUCK (T cells Redirected for Universal Cytokine Killing) sejtek indukálható transzgenikus citokinexpresszióra – mely leggyakrabban az IL-12 – képesek (lásd 2. ábrán indukálható expressziós domén), ami a tumorszövetben jelenlévő T-sej-



2. ábra. CAR-T-sejtek előállítása. Első lépésként a beteg autológ T-sejtjeinek gyűjtése történik leukapheresis/apheresis útján, majd ezt követően virális/nem virális vektorral juttatják a CAR-ért felelős génszakaszt a T-sejtekbe. Következő lépés a létrehozott CAR-T-sejtek felszaporítása, tisztítása. Ezt követően a sejtek számos ellenőrzőteszten (minőség, sterilitás) esnek át. Végül a beteg egy lymphodepleciós kezelést követően megkapja a sejtkelesztményt

tek aktivációja, valamint egyéb immunsejtek odavonzása és aktivációja révén az antigénnegatív tumorsejtek eliminációját, a T-sejtek hosszabb perzisztálását és jobb hatékonyságot tesz lehetővé [8]. Az ezt megelőző generációknál az immun-suppresszív tumoros mikroökonvyezet részben a csökkent CAR-T-perzisztálás miatt különösen a szolid tumorok esetén gyakran a CAR-T-terápia limitált hatásosságához vezetett.

A CAR-T-sejtek egyik nagy előnye tehát a magas affinitás mellett a felismerhető epitópok széles spektruma, a monoklonális antitest eredet ugyanis lehetővé teszi a konformációs epitópok mint intakt proteinek, szénhidrátok és lipidek felismerését egyaránt. Mivel a CAR-ral történő antigénfelismerés nem igényli az antigén feldolgozását és MHC általi prezentációját, alkalmazása kiemelten eredményes lehet a HLA-downregulációt vagy az aberráns proteaszómális antigénfeldolgozást alkalmazó daganatos sejtekkel szemben. A CAR-T-sejtek legújabb generációjában a sejtek képesek citokinszekrécióra, ezáltal még hatékonyabb funkció érhető el.

A CAR-T-sejtek létrehozása egy klinikusok és kutatók közös munkáját igénylő, bonyolult folyamat, amely részleteiben a 2. ábrán látható. Első lépésként T-lymphocytákhoz granulocytá kolóniát stimuláló faktor adása nélküli mononukleáris cytopherézis útján jutnak [9–11]. Ezután transzfekció történik, azaz a CAR virális (retrovírus, adenovírus) vagy nem virális (liposzóma, molekuláris konjugátum) géntranszferrel történő bevitele, ezáltal tumor-specifikus T-lymphocyták létrehozása [9, 11]. A kívánt gének T-sejtekbe viteléhez a legnépszerűbb a génmanipulált retrovírus, ill. az ebbe a csoportba tartozó, jóval több szabályozó gént tartalmazó, nem osztódó sejteket is megfertőzni képes lentivírus vektorok alkalmazása. A retrovírusokra általában jellemző, hogy pozitív, egyszálú RNS genomot tartalmaznak, mely a gazdasejtbe bejutva a virális reverz transzkriptáz enzim által ún. virális DNS-sé íródik, majd többek között a szintén virális integráz enzim segítségével sejtosztódás alatt beépül a gazdasejt kromoszómális DNS-ébe. Ezt követően már a gazdasejt enzimjeinek felhasználásával folyik tovább a vírus replikációja, ill. transzkripciója. A CAR-T előállításnál a lentivírus vektorplazmidjában helyezkedik el a transzgen – jelen esetben a CAR-T –, amit egy konstitutíván aktív promotor kísér a szekvenciától upstream elhelyezkedő *long terminal repeat* (LTR) régióban. A lentivírusok jellegzetességeiből fakadóan a CAR-T-terápia egyik veszélye lehet, hogy ezek a vektorok elméletileg a beépüléstől távolabbi géneket is aktiválni képes promotereket hordozhatnak, ami tumorigenezishez és toxicitáshoz vezethet, melyek megakadályozása céljából a vektorok újabb generációit már auto-inaktíváló (self-inactivating, SIN) mechanizmusokkal ruházzák fel.

A transzfekciót a T-sejtek *ex vivo* expanziója és tisztítása követ, mely ideális esetben $1-5 \times 10^8$ sejtet eredményez [9, 12]. Végül minőségellenőrző tesztek és egy kondicionáló (lymphodepleciós) kezelés után a sejtek visszaadása történik a betegbe [9, 11]. A CAR-T infúziót megelőző

lymphodepleciós kezelés a nagyobb nemzetközi tanulmányok (ELIANA, JULIET) alapján nagyban fokozza a terápia sikerességét a CAR-T-sejtek expanziójának és perzisztálásának elősegítésével. A jelenleg legelterjedtebben használt lymphodepleciós kezelés fludarabin és ciklofoszamid kombinációjából áll, egyelőre nem egységes dózisekben.

Az CAR-T-kezeléssel sok esetben olyan többszörösen kiújuló tumorok esetén is komplett remisszió érhető el, amelyek korábban valamennyi elérhető kezelésre rezisztenciát mutattak. Mindazonáltal a terápias válasz elmaradása, valamint az immunmediált mellékhatások fellépése továbbra is nagy kihívást jelentenek, és intenzív kutatások, klinikai vizsgálatok fókuszában állnak.

Klinikai alkalmazás

A haematológiában a B-ALL-ben és felnőtt B-sejtes lymphomákban (follikuláris lymphoma – FL és DLBCL) tapasztalt kezdeti sikerek más kórképekre való kiterjesztésének reményében egyre több antigén (CD19, CD20, CD30, CD22, CD38, CD138) alkalmazhatóságát vizsgálják több mint 200 klinikai tanulmányban [13]. A legtöbb tapasztalat a CD19-ellenes CAR-T-sejtek alkalmazásával van, a CD19 ugyanis – lévén pán-B-sejtmarker – ideális célpont a legtöbb B-sejtes malignitás esetén. A CD19-limitált tumorsejteken kívüli expressziója következtében kevés az *on-target*, *off-tumor* mellékhatás, főként a B-sejtes aplasia fordul elő a normál B-sejtek CD19 expressziója miatt, melynek megjelenése segítséget nyújt a CAR-T-sejtek aktivitásának monitorozásában is [14–16]. 2017-ben kapott FDA engedélyt az első két CAR-T-terápia, a Tisagenlecleucel (Kymriah[™], Novartis), röviden Tisacel, illetve az Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta[™], Gilead), röviden Axicel, majd 2018 nyarán mindkét gyógyszer az Európai Unió gyógyszerügynökségének (EMA) engedélyt is megkapta. Az FDA, illetve EMA indikációk az 1. táblázatban láthatóak.

B-sejtes akut lymphoblastos leukaemia (B-ALL)

Az eddigi tapasztalatok alapján a CAR-T-terápia legnagyobb sikere ALL-ben, azon belül is gyermekkori, illetve felnőtt R/R B-ALL-ben van. A CD-19 ellenes CAR-T alkalmazásával gyermek, illetve felnőtt R/R B-ALL-ben a klinikai vizsgálatok alapján hosszan tartó komplett vagy részleges remisszió érhető el: a különböző klinikai vizsgálatokban az elérhető CR arány 70–90%, a molekuláris CR 60–70% [17–19]. A lymphodepleciós kezelés, egyéb tumorelleses gyógyszerek, illetve a CD4+ és CD8+ CAR-T-k különböző kombinációja segíthet az optimális dózis megválasztásában és a mellékhatások minimalizálásában [19]. Egy terápia-refrakter, visszaeső (R/R) ALL-ben végzett fázis I. vizsgálat ($n = 30$) 90%-os komplett remissziót (CR) mutatott, 6 hónap után 67%-os eseménymentes túléléssel (EFS) és 78%-os teljes túléléssel

1. táblázat. Az FDA, EMA által engedélyezett CAR-T-sejtek

Hatóanyag	Gyári név	Gyógyszergyártó	Célpont	Kostimuláció	FDA engedély	EMA engedély
tisagenlecleucel	Kymriah	Novartis	CD19	4-1BB	25 év alatti gyermek, fiatal felnőtt R/R B-ALL felnőttek R/R DLBCL két vagy több vonal kezelés után (beleértve: DLBCL-NOS, FL transzformációjából származó high grade DLBCL)	25 év alatti gyermek, fiatal felnőtt R/R B-ALL felnőttek R/R DLBCL két vagy több vonal szisztémás kezelés után
axicabtagene ciloleucel	Yescarta	Gilead	CD19	CD28	R/R DLBCL 2 vagy több vonal szisztémás kezelés után (beleértve: DLBCL-NOS, high grade DLBCL, PMBCL, FL transzformációjából származó DLBCL)	R/R DLBCL és PMBCL, 2 vagy több vonal szisztémás kezelés után

Rövidítések: R/R = refrakter, recidív; B-ALL = B-sejtes akut lymphoblastos leukaemia; DLBCL = diffúz nagy B-sejtes lymphoma; NOS = not otherwise specified; FL = folliculáris lymphoma; PMBCL = primer mediastinális B-sejtes lymphoma

(OS) [20]. A mellékhatások között „citokinfelszabadulási szindróma” (CRS) 100%-ban, a súlyos formája csak 27%-ban fordult elő. A szintén gyermek és felnőtt R/R B-ALL-ben ($n = 75$) végzett *ELIANA*-vizsgálatban 3 hónap után 81%-os teljes válaszadási arányt (ORR) értek el. Hat hónappal az eseménymentes túlélés (EFS) 73%, az OS 90%, majd 12 hónappal az EFS 50%, az OS 76% volt [21]. A mellékhatásokat illetően grade 3–4 nem kívánatos esemény (AE) 73%-ban fordult elő, CRS 77%-ban, neurotoxicitás 40%-ban [21].

Érdeemes megemlíteni, hogy ALL-ben az ún. antigén-escape gátolja a terápia sikerességét, ennek megoldásaképp már tesztelés alatt állnak kombinációs kezelések (BiTE), illetve anti-CD22 CAR-T-sejtek [22, 23].

B-sejtes lymphomák

Mind az indolens, mind a kiújuló, terápia refrakter (R/R) B-sejtes non-Hodgkin lymphomás betegek esetén egy új, ígéretes kezelési alternatívának számít a CAR-T-terápia [20]. A második, harmadik generációs, különösen a 4-1BB kostimulációs molekulát tartalmazó anti-CD19 CAR-T-terápia a kezdeti vizsgálatok alapján indolens B-sejtes lymphomák, szplenikus marginális zóna lymphoma, R/R FL és DLBCL esetén bizonyult eredményesnek [9, 19]. A prototípust jelentő, CD19-et célzó CAR-T-sejtek mellett tesztelés alatt állnak egyéb célozható molekulák, mint a CD30 (klasszikus Hodgkin-lymphoma, DLBCL, primer mediasztinális B-sejtes lymphoma – PMBCL, perifériás T-sejtes lymphoma), CD20 (DLBCL) és γ/κ láncok (non-Hodgkin-lymphoma (NHL), CLL) ellen kifejlesztett CAR-T-kezelések is, melyek eredményessége a kezdeti tanulmányok alapján rendkívül biztató [19].

Diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL)

DLBCL-ben az elmúlt évek különböző autológ CD-19-specifikus CAR-T-sejteket vizsgáló multicentrikus klinikai vizsgálatai (ZUMA-1, JULIET, TRANSCEND NHL-001) rávilágítottak a CAR-T-sejtek rendkívüli hatékonyságára függetlenül attól, hogy az egyes vizsgálatok mind kostimulációs molekula, mind betegcsoport és követési idő szempontjából különböztek [24].

A fázis I-II ZUMA-1 tanulmányban (*NCT0238216*) Axicabtagene Ciloleucel-kezelés történt egy 101 fős, refrakter aggresszív NHL-ben (DLBCL, PMBCL, transzformált FL – tFL) szenvedő betegcsoporton [24]. A 15,4 hónapos medián követési idő után a betegek 42%-a tartotta meg a válaszát, továbbá 18 hónappal az OS 52% volt [24]. A mellékhatások tekintetében CRS a betegek 93%-ában lépett fel (13%-ban \geq grade 3), neurotoxicitás a betegek 64%-ában (28%-ban \geq grade 3) [24]. Az Axicabtagene Ciloleucel-terápia további tesztelésére fázis II (ZUMA-5, 6) és fázis III (ZUMA-7) vizsgálatok indulnak R/R és indolens NHL-ben (ZUMA-5), R/R DLBCL-ben (ZUMA-7), refrakter DLBCL-ben (ZUMA-6) R/R nagy B-sejtes lymphomákban (ZUMA-9) (<https://clinicaltrials.gov>).

A JULIET-1 tanulmányban a Tisagenlecleucel vizsgálták egy 99 fős, R/R DLBCL-ben szenvedő betegcsoporton [25]. A kezelésre a betegek 53%-a reagált, 40%-uk ért el komplett remissziót, a 6 hónapos eseménymentes túlélés 74% volt. A komplett remissziót elérő betegek a medián progressziómentes túlélést nem érték el [25]. Grade 3/4 CRS 23%-ban, grade 3/4 neurotoxicitás 12%-ban fordult elő. A Tisagenlecleucel alkalmazása esetén gyakrabban fordul elő súlyos CRS, ám ritkábban súlyos neurotoxicitás, és kevesebb tocilizumab használatra is van szükség, mint az Axicabtagene Ciloleucel-terápiánál [26].

A legbiztonságosabbnak egy újabb CAR-T, a szintén CD19 specifikus Lisocabtagene maraleucel, röviden Liso-cel tűnik. A TRANSCEND NHL-001 tanulmányban a Liso-cel-kezelés hatékonyságának vizsgálata folyik [27]. A kizárólag high-grade B-sejtes lymphomában (double/triple hit) vagy a DLBCL tovább nem osztályozható csoportjában (DLBCL-NOS) (*de novo* vagy FL-ből transzformálódott) szenvedő 67 fős csoportban az ORR 80%, a CR 55% volt, míg a teljes betegcsoportban ($n = 90$) a legjobb ORR 74%, a legjobb CR 52% volt [28]. Grade 3/4 CRS 1%-ban, neurotoxicitás 15%-ban jelentkezett, így az eddigi CD19-specifikus CAR-T-terápiák közül a Liso-cel rendelkezik a legkedvezőbb mellékhatásprofilal [26, 27]. A jelenleg is folyó klinikai vizsgálatok eredményétől függően a jövőben ez a gyógyszer lehet majd a legoptimálisabb ebben a hatóanyagcsoportban, sőt a kedvező mellékhatásprofilnak köszönhetően akár az ambuláns adagolás is elképzelhető.

Myeloma multiplex (MM)

Mivel myelomában a sejtek CD19-expressziója nem jellemző, más célpontok (például a CD138) kiválasztása szükséges a CAR-T-kezelés számára. Egy R/R MM-ben végzett fázis I vizsgálatban „salvage” magas dózisú melphalan és autológ őssejt-transzplantáció (ASCT) után indult a Tisagenlecleucel-kezelés ($n = 10$), mely vizsgálat eredményei az ASCT és CAR-T kombinációval elérhető hosszabb progressziómentes túlélésre utalnak [29].

Krónikus lymphocytás leukaemia (CLL)

Az elmúlt években a CAR-T-kezelés CLL-en belül különösen a magas rizikójú, kiújuló CLL-es betegekben bizonyult sikeresnek. A Tisagenlecleucellel történő kezdeti tanulmányokban jelentős *in vivo* expansió és perzisztálás, valamint drámai antitumoraktivitás mutatkozott, szinte az egyetlen kuratív kezelésnek számító allogén csontvelő-transzplantációval megegyező PR és CR arányokkal [30, 31]. Mindazonáltal a CLL-ben jellegzetes immundefektusnak, különösen a T-sejt-defektusnak köszönhetően nehezített az *ex vivo* felszaporítás és csökkent az *in vivo* proliferációs ráta, ami egyelőre limitálja a CAR-T-terápia hatékonyságát ebben a körképben [32]. Az egyidejű ibrutinibkezelés (≥ 5 ciklus) érdekes módon vissza tudja fordítani ezt a jelenséget, sőt az eddigi tapasztalatok alapján alkalmas lehet a CAR-T-sejtek túlélésének növelésére, a megtapadás (engraftment) javítására, valamint a fennálló immunsuppresszió csökkentésére is [33].

CAR-T versus allogén transzplantáció

A leírt sikerek miatt a CAR-T-kezelés eredményei sok esetben összevethetőek az allogén haematopoetikus őssejt-transzplantáció eredményességével, azonban az ASCT fontos és potenciálisan kuratív terápiás alternatíva

marad a legtöbb haematológiai malignitás esetén, ami különösen fontos megállapítás a jóval alacsonyabb kezelési költségek miatt.

Mellékhatások

A gyógyszeres kezelés történetében úttörőként a CAR-T-sejtek élő sejtek, így értelemszerűen a fellépő mellékhatások természete még inkább különbözik a legtöbb onkológiában tapasztalt mellékhatásától, és ellátásukhoz is egy új szemléletre van szükség, melyhez a T-sejtek működési mechanizmusának sejtszintű ismerete elengedhetetlen.

A CAR-T-sejtek aktivációt követően exponenciálisan szaporodnak, miközben citokinek kibocsátásával gyorsan augmentálódó gyulladást generálnak, amely további immunsejteket vonz az adott szövetbe. A folyamat gyorsan progrediál, és az egyénenként különböző mértékben szaporodó immunsejtekkel párhuzamosan a mellékhatások skálája is szélesedik. Az ún. *on-target*, *off-tumor* mellékhatások az enyhe influenzaszerű tünetektől a neurotoxicitással, haemodinamikai instabilitással, szervegtelelenséggel járó citokinfelszabadulási szindrómáig (CRS). A CRS 13–83%-ban súlyos formában jelentkezik, leg-súlyosabb esetben halálhoz is vezethet [20].

A CAR-T-sejtek ki- és bekapcsolása

A citokinfelszabadulási szindróma részeként fellépő mellékhatásokat kezdetben szteroid, ill. egyéb immunsuppresszáns (tocilizumab) terápiával kezelték, azonban hamar felmerült egy ún. biztonsági kapcsoló (*suicide switch*) vagy ún. ölő kapcsoló (*kill switch*) beépítésének lehetősége is a CAR-T-sejtekbe [34].

A *suicide switch* esetén kikapcsoló gombbal rendelkező ún. öngyilkos CAR-T-sejteket alkalmaznak, amit többféle, időben és hatásmechanizmusban eltérő molekulával érnek el [35]. A csoportban a terápiás hatást leggyorsabban kifejtő megoldás egy dimerizálódó fehérjéparos beépítése a sejtekbe, melyek a betegeknek *per os* beadott kis molekulájú inhibitor, jelen esetben a rimiducid kötődésekor dimerizálnak, majd a caspase 9-et aktiválva a sejtek apoptózisát indítják be (3A. ábra) (Bellicum Pharmaceuticals, Poseida Therapeutics). Egy másik megoldás a CAR-T-sejtek felszerelése olyan sejtfelszíni molekulákkal, melyeket a rituximab megköt (Cellestis), így szükség esetén egy rituximabinfúzióval a sejtek eliminációja érhető el – ebben az esetben néhány napos inkubációs idő szükséges a hatás kialakulásáig (3A. ábra). A módszer egyéb elnevezései közé tartoznak az *off switch*, valamint az *apoptotic switch* kifejezések is.

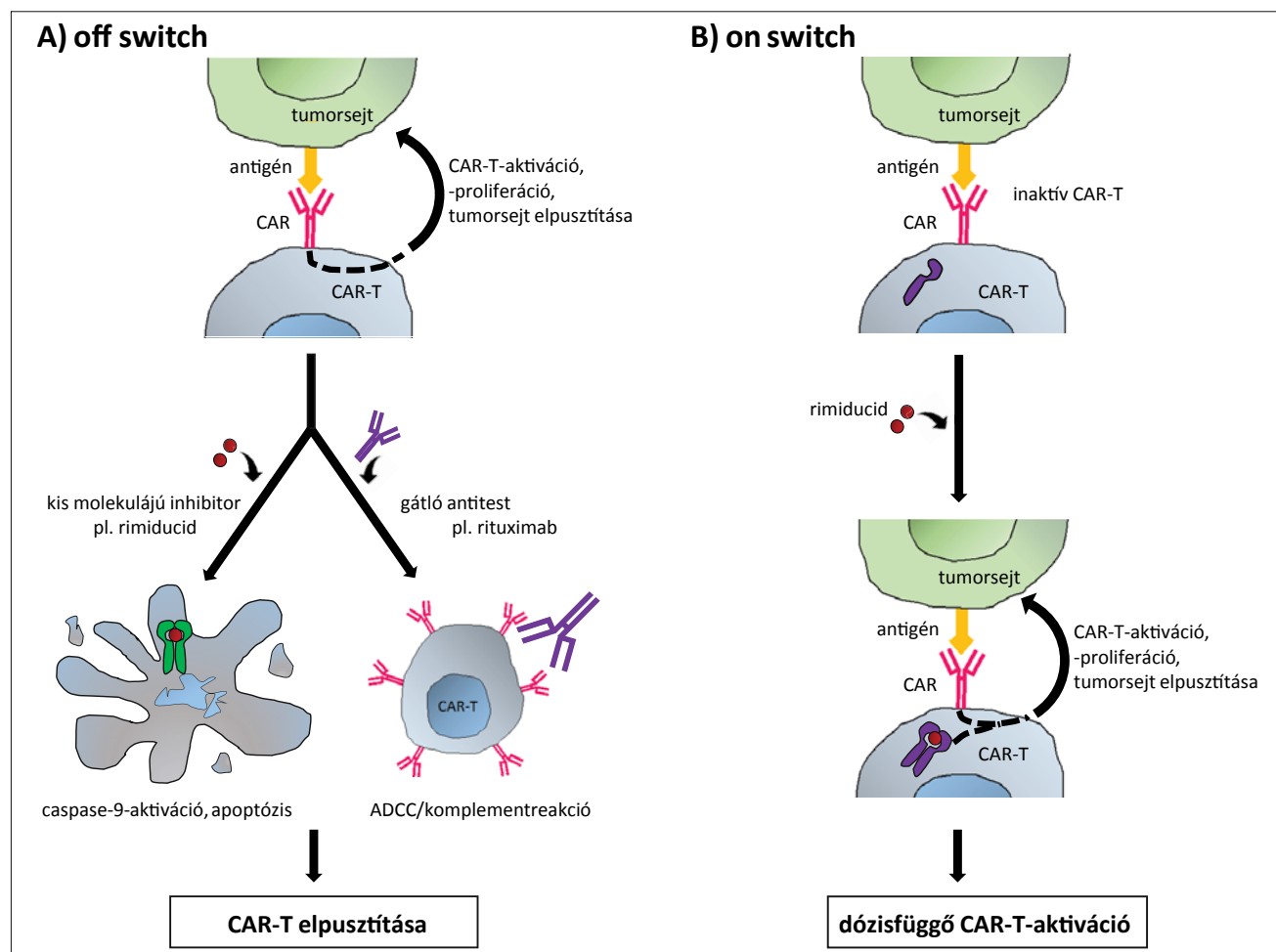
A *kill switch* (egyéb elnevezések: *on-switch*, *activation switch*) esetén bekapcsoló gombbal rendelkező, indukálható ún. GoCAR-T-sejteket (Bellicum) kikapcsolt állapotban juttatják a szervezetbe, melyek a tumorantigén és egy kis molekulájú gyógyszer (rimiducid) egyidejű meg-

kötésekor aktiválódnak (3B. ábra) [36]. Ebben az esetben a beadott rimiducid dóziséval a klinikus által mindkét irányban szabályozható a reakció amplitúdója, ami nagy előrelépés a csupán egy alkalommal kikapcsolható *suicide switch* mechanizmussal működő CAR-T-sejtekhez képest. A *kill switch* biztonságosabbnak, ebből fakadóan kedveltebbnek mondható módszer. További finomítás lehet még a módosított IL-2-vel szabályozható CAR-T, amely módosított IL-2-receptort hordoz, így a beadott módosított szerkezetű interleukin kizárólag a CAR-T-sejtek működését serkenti.

További, rendkívül izgalmas lehetőség az univerzális CAR-T (U-CAR) előállítás. Ebben az esetben allogén, tumorantigén-specifikus CAR-T-t készítenek, melyekben a graft-versus-host betegség megelőzése céljából a TCR- és HLA I gének diszrupcióját hozzák létre különböző génmanipulációs technikákkal. A módszer nagy előnye, hogy kisebb idő és költségráfordítást igényel, mint a tumorspecifikus autológ CAR-T-k előállítása. Ennek a CAR-T terápiának az előállítása is jóval olcsóbb és egyszerűbb a korábban említetteknél, hisz egy univerzális

allogén CAR-T-sejtet akár tömegesen is elő lehet állítani. Nem véletlenül nevezik ezt a megoldást *off-the-shelf* CAR-T-sejtnak.

Léteznek szintén allogén, egészséges donorból származó univerzális CAR-T-sejteket, illetve egy harmadik résztvevő molekulát is igénylő módszerek, melyek a kulcs-zár („lock-key) effektust a harmadik molekula direkt közreműködésével valósítják meg. A CAR-T-sejtek irányítása, antigénfelismerése ebben az esetben létrejöhethet avidin-biotin komplex, leucin-cipzár, vagy antitest által (antibody-switch) [34]. Utóbbi esetben a CAR-T-k egy tumorantigén-specifikus bispecifikus antitesthez kötődnek, mely a tumorszövethez irányítja a CAR-T-t. A megcélozható daganatok repertoárja értelemszerűen ebben az esetben szélesebb, hiszen a tumorantigének azonosításában, illetve az antitestek készítésében egyelőre több ismerettel és tapasztalattal rendelkezünk. Az antitest bázisú CAR-T-terápiának nagy előnye a finomabb szabályozási lehetőség, hiszen a CAR-T aktivitása szabályozható az antitest dóziséval, továbbá különböző antitestek alkalmazásával akár több célpont



3. ábra. A CAR-T-sejtek ki- és bekapcsolása. A) „Off switch” esetén a betegnek beadott gyógyszerrel kikapcsolhatóak a CAR-T-sejtek. A kikapcsolás ebben az esetben irreverzibilis. B) „On switch” esetén a CAR-T-sejtek tumorantigén és egy kismolekulájú gyógyszer egyidejű megkötésekor aktiválódnak. Ez egy dózisfüggő, pozitív és negatív irányban is befolyásolható CAR-T-aktivitást jelent

kiválasztására is van lehetőség, sőt a különböző antitestek elkészítésében rengeteg ismerettel és tapasztalattal rendelkezünk [37].

Hasonló koncepció alapul az UniCAR-ral (unique chimeric antigen receptor) felruházott CAR-T, mely a konvencionális CAR-T-től abban különbözik, hogy a CAR egy rövid (10 aminosav) nukleáris proteinszekvenciára specifikus, mely fiziológiás körülmények között nem elérhető a receptorok számára. A bekapcsolás ún. irányító molekulák segítségével jön létre, melyek egy tumorantigén-specifikus scFv és a rövid nukleáris protein epitóp fúziói, így kereszt kötést létesítenek a tumorantigén, ill. a CAR-T között [38]. Ez a koncepció már egy egészen új dimenziót nyitott meg a CAR-T-terápia előtt, melyben az élő, endogén T-sejtekben rejlő egyelőre kiaknázatlan lehetőségek széles tárházából talán kellően komplex és szoftizikált fegyver születet a daganatok ellen.

Még inkább gyerekcipőben jár, ám említésre méltó az ún. *dual* CAR-T, mely egyszerre rendelkezik CD19-t és CD22-t felismerő doménnel. A kezdeti vizsgálatok kimagasló antitumoraktivitást tapasztaltak R/R B-sejtes non-Hodgkin-lymphomákban, a CD19 CAR-T-monoterápiával összehasonlítva pedig magasabb CR és ORR, illetve alacsonyabb CRS arányokkal [39]. R/R ALL-ben a CD19, ill. CD22 CAR-T-k szekvenciális adagolásával is zajlanak vizsgálatok, egyelőre kedvező eredményekkel és mellékhatásprofilal.

Rezisztencia

A tumorsejtek folyamatos klonális evolúciója a CAR-T-kezelés során is rezisztenciához vezethet, melynek a mechanizmusai hasonlóak az egyéb terápiás entitásoknál, különösen a célzott terápiáknál megfigyeltekhez, valamint az immunrendszer kijátszásának (*immunescape*) mechanizmusaihoz. A legkézenfekvőbb rezisztenciamechanizmus CD19-specifikus CAR-T kezelés alatt a rezisztencia-mutációk kialakulása a CD19 struktúrájában, melyek egy módosult, CAR-T számára fel nem ismerhető felszíni CD19-antigént eredményeznek [40]. További lehetőség az antigén expressziójának downregulációja vagy megszüntetése („antigen escape”), valamint az immunfenotípusos átalakulás, az ún. „lineage switch”, amikor a tumor morfológiailag egy másik sejtvonalá alakul át. Erre egy példa az eredetileg B-ALL-ben szenvedő beteg relapszusa AML-ként CAR-T-kezelés után [41]. Szintén rezisztenciához vezet különösen a szolid tumoroknál az immun-suppresszív tumoros mikrokörnyezet kialakítása, ami együtt jár a CAR-T-sejtek rövid perzisztálásával és csökkent effektivitásával.

Mindezek kivédésére lehetőséget nyújthat például két különböző receptorral rendelkező CAR-T együttes alkalmazása, egy CAR-T-sejtbe két különböző vektorral két különböző CAR-szekvencia bevitele, illetve egy vektorral két különböző CAR-szekvencia bevitele. A várt hatás elmaradásához vezethet a T-sejtek tumoros infiltrációjának

gyakran előforduló nehezítettsége, valamint az alacsony antigéndenzitás [42].

Összegzés

Az immunterápia alkalmazása az onkológiában azon a felismerésen alapszik, hogy az immunrendszer képes a tumorsejteket felismerni és eliminálni. Jelenleg több 100 immunonkológiai terápia áll tesztelés alatt több mint 3000 klinikai vizsgálatban [43]. Mivel a T-sejtek a tumor-ellenes immunválasz irányító- és effektorsejtjei mára az immunmoduláció egyik fő célpontjaivá váltak a tumor-terápiában. A T-sejtek terápiás aktiválása az anti-CTLA4 és anti-PD-1/PD-L1 antitestekkel valósul meg, és számos entitásban hosszan tartó remisszióhoz vezet [44]. A T-sejtek tumorsejtekhez való irányítása egyrészt bispecifikus antitestekkel valósul meg, ezek közül eddig a CD19-CD3-kötő blinatumomab az egyetlen engedélyezett BiTe. Az irányítás másik formájában a T-sejteket ruházzuk fel a közvetlen felismerés képességével, az így létrehozott kiméra antigénreceptorral ellátott T-sejtek (CAR-T) egyre több refrakter lymphomában, ill. B-sejtes leukémiában rendelkeznek FDA-, ill. EMA-engedéllyel. Jelen összefoglaló közlemény célja a CAR-T-sejtek biológiájának, klinikai alkalmazhatóságának részletesebb ismertetése volt, hiszen a CAR-T-terápia nagy potenciállal bíró és rendkívül ígéretes terápiás alternatívát jelenthet a jövőben. A súlyos mellékhatások mellett a legnagyobb problémát jelenleg a terápia költsége jelenti, ami a klinikai vizsgálatokon kívüli alkalmazást szinte ellehetetleníti, egy beteg kezelési költsége ugyanis akár a 400–500 ezer dollárt is elérheti.

Bár ez a probléma még nem megoldott, a kutatók már a CAR-T-sejtek újabb generációin dolgoznak, az új irányvonalakat pedig részben a mellékhatások minimalizálása (on-switch, off-switch, antibody-switch), másrészt a rezisztencia áthidalása (kombinációk alkalmazása), továbbá az előállítási költség csökkentése (off-the-shelf CAR-T), valamint az új célpontok azonosítása (mesothelin) és az irányíthatóság fejlesztése (bispecifikus antitestek alkalmazása, UniCAR) jelentik.

Nyilatkozat: A cikk nem jelent meg más folyóiratban, és nem áll publikáció alatt. A szerzők a szerzői útmutatót elolvasták.

Anyagi támogatás: A közlemény megírásához kapcsolódó munkát a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal – NKFIH, K_16-119950, NVKP_16-1-2016-0004 és KH_17-126718 pályázatai, valamint a Magyar Tudományos Akadémia Lendület Programjának LP95021 pályázata és Bolyai János Kutatási Ösztöndíj programja (BO/00320/18/5) támogatta. További támogatást nyújtott az Emberi Erőforrások Minisztériumának ÚNKP-17-2-I SE-32 és ÚNKP-18-4-SE-62 kódszámú Új Nemzeti Ki-

válósági Programja és Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Programja, a Semmelweis Egyetem molekuláris biológia tématerületi programjának keretében.

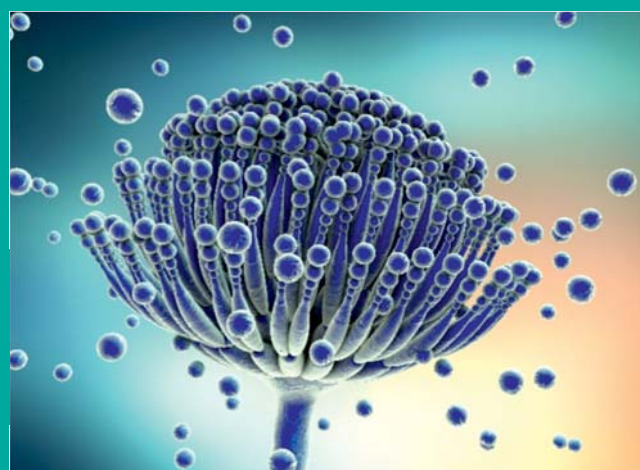
Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Szerzői munkamegosztás: Valamennyi szerző részt vett a közlemény megírásában, valamint az előzetes irodalmi adatok feldolgozásában.

Irodalom

- [1] Maloney DG, Press OW. Newer treatments for non-Hodgkin's lymphoma: monoclonal antibodies. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12: 63–76.
- [2] Quintas-Cardama A. CD19 directed CAR T cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget* 2018; 9: 29843–29844.
- [3] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002; 3: 991–998.
- [4] Kobold S, Krackhardt A, Schlosser H, et al. [Immuno-Oncology: A Brief Overview]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018; 143: 1006–1013.
- [5] Oren R, Hod-Marco M, Haus-Cohen M, et al. Functional comparison of engineered T cells carrying a native TCR versus TCR-like antibody-based chimeric antigen receptors indicates affinity/avidity thresholds. *J Immunol.* 2014; 193: 5733–5743.
- [6] Srivastava S, Riddell SR. Engineering CAR-T cells: Design concepts. *Trends Immunol.* 2015; 36: 494–502.
- [7] van der Stegen SJ, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov.* 2015; 14: 499–509.
- [8] Chmielewski M, Abken H. TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15: 1145–1154.
- [9] Maus MV, Levine BL. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the Community Oncologist. *Oncologist.* 2016; 21: 608–617.
- [10] Tanaka J, Mielcarek M, Torok-Storb B. Impaired induction of the CD28-responsive complex in granulocyte colony-stimulating factor mobilized CD4 T cells. *Blood* 1998; 91: 347–352.
- [11] Shank BR, Do B, Sevin A, et al. Chimeric antigen receptor T cells in hematologic malignancies. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 334–345.
- [12] Zhang C, Liu J, Zhong JF, et al. Engineering CAR-T cells. *Biomark Res.* 2017; 5: 22.
- [13] Hartmann J, Schussler-Lenz M, Bondanza A, et al. Clinical development of CAR T cells – challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med.* 2017; 9: 1183–1197.
- [14] Frey NV, Porter DL. The promise of chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Oncology (Williston Park)* 2016; 30.
- [15] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015; 385: 517–528.
- [16] Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 540–549.
- [17] Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2014; 6: 224–225.
- [18] Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia* 2017; 31: 2587–2593.
- [19] Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, et al. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin. B* 2018; 8: 539–551.
- [20] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1507–1517.
- [21] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378: 439–448.
- [22] Shalabi H, Angiolillo A, Fry TJ. Beyond CD19: Opportunities for future development of targeted immunotherapy in pediatric relapsed-refractory acute leukemia. *Front Pediatr.* 2015; 3: 80.
- [23] Zah E, Lin MY, Silva-Benedict A, et al. T cells expressing CD19/CD20 bispecific chimeric antigen receptors prevent antigen escape by malignant B cells. *Cancer Immunol Res.* 2016; 4: 498–508.
- [24] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2531–2544.
- [25] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019; 380: 45–56.
- [26] Havarid R, Stephens DM. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapies: Harnessing the power of the immune system to fight diffuse large B cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018; 13: 534–542.
- [27] Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol.* 2019; 10: 2040620719841581.
- [28] Maloney DG, Abramson JS, Palomba ML, et al. Preliminary safety profile of the CD19-directed defined composition CAR T cell product JCAR017 in relapsed/refractory aggressive B-NHL patients: Potential for outpatient administration. 2017; 130: 1552–1552.
- [29] Garfall AL, Stadtmauer EA, Hwang WT, et al. Anti-CD19 CAR T cells with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory multiple myeloma. *JCI Insight* 2018; 3.
- [30] Porter DL, Frey NV, Melenhorst JJ, et al. Randomized, Phase II dose optimization study of chimeric antigen receptor modified T cells directed against CD19 (CTL019) in patients with relapsed, refractory CLL. 2014; 124: 1982–1982.
- [31] Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2011; 365: 725–733.
- [32] Bair SM, Porter DL. Accelerating chimeric antigen receptor therapy in chronic lymphocytic leukemia: The development and challenges of chimeric antigen receptor T-cell therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2019; 94: S10–S17.
- [33] Fraietta JA, Beckwith KA, Patel PR, et al. Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia. *Blood* 2016; 127: 1117–1127.
- [34] Arndt C, Bachmann M, Bergmann R, et al. Theranostic CAR T cell targeting, a brief review. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2019.
- [35] Minagawa K, Al-Obaidi M, Di Stasi. A generation of suicide gene-modified chimeric antigen receptor-redirected T-cells for cancer immunotherapy. *Methods Mol Biol.* 2019; 1895: 57–73.
- [36] Duong MT, Collinson-Pautz MR, Morschl E, et al. Two-dimensional regulation of CAR-T cell therapy with orthogonal switches. *Mol Ther Oncolytics* 2019; 12: 124–137.
- [37] Benjamin R. Advances in off-the-shelf CAR T-cell therapy. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2019; 17: 155–157.
- [38] Cartellieri M, Loff S, von Bonin M, et al. Unicar: A novel modular retargeting platform technology for CAR T cells. 2015; 126: 5549–5549.
- [39] Hu Y. Novel CD19/CD22 dual targeting CAR-T cells have prominent anti-tumor activity against relapsed/refractory B-cell lymphoma. 45th EBMT Annual Meeting, Frankfurt, Germany. 2019; Abstract OS20-2.

- [40] Orlando EJ, Han X, Tribouley C, et al. Genetic mechanisms of target antigen loss in CAR19 therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med.* 2018; 24: 1504–1506.
- [41] Oberley MJ, Gaynon PS, Bhojwani D, et al. Myeloid lineage switch following chimeric antigen receptor T-cell therapy in a patient with TCF3-ZNF384 fusion-positive B-lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65: e27265.
- [42] Stone JD, Aggen DH, Schietinger A, et al. A sensitivity scale for targeting T cells with chimeric antigen receptors (CARs) and bispecific T-cell Engagers (BiTEs). *Oncoimmunology* 2012; 1: 863–873.
- [43] Tang J, Shalabi A, and Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol.* 2018; 29: 84v91.
- [44] Suzuki S, Ishida T, Yoshikawa K, et al. Current status of immunotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2016; 46: 191–203.



BIOMEDICA

**Globális Technológiák
Lokális Megoldások
a gomba diagnosztikában**

- B-D- glucan meghatározása monoteszt formátumban (Fujifilm-Wako – Japán)
- Aspergillus Galactomannan, Cryptococcus meghatározása monoteszt formátumban (Immy – USA)
- Panfungal PCR (Ingenetix – Ausztria)
- Pneumocystis, Aspergillus spp, Aspergillus fumigatus + panazol rezisztencia molekuláris tesztek (Ademtech - Franciaország, ElitechGroup - Olaszország)
- Szepszis diagnosztika, Candida és Baktérium panel (T2 Biosystems – USA)

Biomedica Hungária Kft.

1027 Budapest, Ganz u. 16. Telefonszám: ♦ +36 1 225 38 50 ♦ E-mail: office@bmgrp.hu

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)