

CAR-T stanična terapija – mali dio sadašnjosti i veliki potencijal u budućnosti

Delfa Radić-Krišto^{1,2,3}, Dora Dragčević¹

¹Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

³Medicinski fakultet Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer, Osijek

SAŽETAK Terapija T stanicama s kimeričnim antigenskim receptorom (engl. *chimeric antigen receptor T-cell therapy* – CAR-T) revolucionarna je terapija dvadeset prvog stoljeća u liječenju hematoloških neoplazmi B staničnog porijekla. CAR-T stanična terapija imunološka je terapija genskim inženjeringom u kojoj se bolesnikove T stanice mijenjaju u laboratoriju, dodaje im se gen za poseban receptor koji se veže za određen protein na malignim stanicama. Razvoj svijesti o imunološkoj reakciji na maligne stanice, uz razvoj tehnologije koja omogućava sintezu CAR-T stanica, bili su podloga za početak *ex vivo* istraživanja, a kasnije i kliničkih istraživanja. Najzapaženiji uspjeh postignut je u liječenju relapsno/refraktorne akutne limfoblastične leukemije B fenotipa u djece i adolescenata, relapsno/refraktornog difuznog B velikostaničnog limfoma i multiplog mijeloma. No, toksičnost terapije kao što su sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome* – CRS) i sindrom neurotoksičnosti povezan s imunološkim efektorskim stanicama (engl. *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome* – ICANS) značajna su prepreka učinkovitijem liječenju. U tijeku su brojna ispitivanja kako bi se postigla optimalna primjena CAR-T stanica i doza za maksimiziranje učinkovitosti i sa što manjom toksičnošću.

KLJUČNE RIJEČI akutna limfoblastična leukemija; CAR-T stanice; difuzni B velikostanični limfom; nuspojave

Znanstvena istraživanja, razvoj tehnologije i bolje razumijevanje imunološkog sustava zadnjih su 20-ak godina otvorili vrata liječenju malignih bolesti adoptivnom T staničnom terapijom, koja obuhvaća terapiju genetskim inženjeringom modificiranim T staničnim receptorima (engl. *T-cell receptor* – TCR) i terapiju T stanicama s kimeričnim antigenskim receptorom (engl. *chimeric antigen receptor T-cell therapy* – CAR-T), odnosno T stanicama senzibiliziranim na maligne antigene.¹ CAR-T stanična terapija novi je pristup liječenju malignih hematoloških bolesti, ali i solidnih tumora. Indicirana je u slučaju relapsno/refraktorne bolesti nakon više linija (imuno)kemoterapije.^{1,2}

Tijekom liječenja se T limfociti pacijenta prvo sakupljaju postupkom leukaferenze, nakon čega se virusnim vektorom u njih ubacuje genski materijal potreban za sintezu T staničnog receptora specifičnog za tumorski antigen i takvi se T limfociti umnažaju u kulturi tkiva u laboratoriju te se vraćaju infuzijom bolesniku nakon što je bolesnik primio mijeloablativnu terapiju (slika 1).^{1,2}

KRATKA POVIJEST CAR-T STANIČNE TERAPIJE

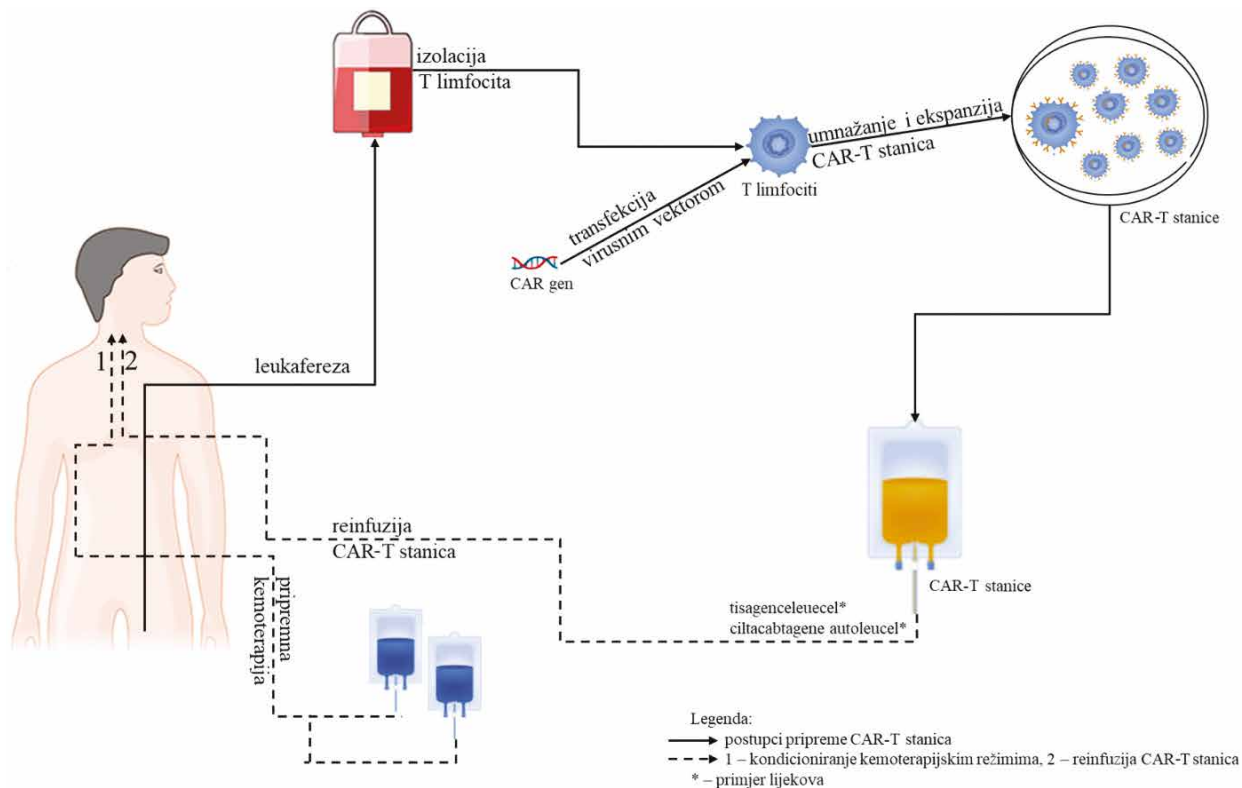
Prve spoznaje o aktivnosti imunološkog sustava protiv malignih stanica sežu u 1891. godinu kada je William B.

Coley primijetio da aktivacijom imunološkog sustava pacijenta može doći do smanjenja tumorske mase.¹ Istraživanja imunoterapijskih mogućnosti liječenja u tom su razdoblju bila oskudna, a u liječenju malignih bolesti prevladavala je primjena citostatika.¹ Ponovno oživljavanje ideje imunološke terapije malignih bolesti, posebice akutnih leukemija, javlja se 70-ih godina prošlog stoljeća, nakon što su Thomas i sur. objavili istraživanje u kojem su 100 pacijenata s akutnom leukemijom (54 pacijenta s akutnom mijeloidnom i 46 s akutnom limfoblastičnom) liječili alogeničnom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (engl. *human leukocyte antigen* – HLA) podudarnog srodnog donora uz postizanje izlječenja.³

Komplikacija tog postupka u vidu reakcije presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease* – GvHD) pokrenula je ideju o tome da uspjeh terapije nije povezan isključivo s intenzivnom kemoterapijom korištenom u pripremi pacijenta, već i s učinkom presatka protiv leukemije (engl. *graft versus leukemia* – GVL).^{3,4}

Aktivnost vlastitih imunoloških stanica protiv malignih stanica često je nedostatna jer su te stanice nediferencirane stanice vlastitog organizma koje izražavaju vlastite antigene, sintetiziraju inhibitore aktivacije imunološkog sustava ili ne izražavaju adekvatno molekule

SLIKA 1. Pacijent s relapsno/refraktornom hematološkom neoplazmom i postavljenom indikacijom za CAR-T staničnu terapiju podvrgava se postupku prikupljanja vlastitih T limfocita (leukafereza). Potom se izolirani T limfociti modificiraju genetičkim inženjeringom (pomoću virusnog vektora u genom T limfocita implementira se gen za sintezu ciljanog TCR-a), te se potom modificirane stanice umnažaju u kulturi tkiva. Nakon završetka pripreme stanica, pacijent se adekvatno priprema intenzivnom kemoterapijom koja olakšava prihvaćanje i ekspanziju CAR-T stanica *in vivo*, te potom slijedi reinfuzija CAR-T stanica u tijelo bolesnika



glavnog kompleksa histokompatibilnosti (engl. *major histocompatibility complex* – MHC), razreda nužnog za prezentaciju antigena imunološkom sustavu.^{1,2,5}

Znanstvenici su razvijali brojne, više ili manje uspješne metode kojima su pokušavali nadići toleranciju imunološkog sustava prema malignim stanicama te liječiti kemorezistentne maligne bolesti poticanjem imunološkog odgovora. Novijim istraživanjima imunološkog sustava, iskustvom GVL reakcije, i sve boljim molekularnim poznavanjem malignih stanica i njihovog mikrookoliša, početkom ovog stoljeća započinje intenzivan razvoj CAR-T stanične terapije.^{2,6}

Nakon što su američki znanstvenik Grossa i njegov tim u *ex vivo* uvjetima uspjeli eksprimirati kimerični TCR te umnožiti kimerične T limfocite, daljnja istraživanja i razvoj viših generacija CAR-T stanica, omogućila su početak primjene CAR-T stanične terapije u hematološkim zloćudnim neoplazmama.⁷

CAR-T STANIČNA TERAPIJA – PRINCIPI DJELOVANJA

CAR-T stanice mogu biti izolirane iz T stanica krvi bolesnika (autologe) ili iz T stanica drugog, zdravog donora (alogene). Jednom kada se izoliraju iz osobe, te T stanice se genetski modificiraju izražavajući specifičan CAR, koji ih programira za vezanje na antigen koji je

prisutan na površini tumora. Radi sigurnosti CAR-T stanice su projektirane tako da budu specifične za antigen koji se eksprimira na tumoru, ali se ne eksprimira na zdravim stanicama.² Trenutačno dostupne stanice za CAR-T staničnu terapiju prilagođene su svakom pojedinom bolesniku. Posebnom metodom prikupljaju se bolesnikove T stanice te se potom njihovim reinženjeringom u laboratoriju proizvode proteini na njihovoj površini koji se nazivaju kimerični antigenski receptori ili CAR (engl. *chimeric antigen receptor*).

CAR prepoznaje i veže se na specifične proteine ili antigene na površini malignih stanica. Nakon što se obnovljene T stanice umnože u kulturi tkiva u laboratoriju u milijune stanica, putem infuzije se vraćaju natrag bolesniku. Ako sve bude po planu, CAR-T stanice nastavit će se razmnožavati u tijelu bolesnika i, uz vodstvo svog projektiranog receptora, prepoznati i ubiti sve maligne stanice koje sadrže ciljni antigen na svojim površinama. Jedan od lidera u području stanične terapije, doktor Carl June iz *Abramson Cancer Center* Sveučilišta u Pennsylvaniji, objašnjava CAR riječima: „To su sintetske molekule, te molekule ne postoje prirodno.“

Dakle, CAR-T stanice su projektirane tako da budu specifične za antigen koji se eksprimira na tumoru, ali se ne eksprimira na zdravim stanicama.² CAR-T stanične terapije koje je do danas odobrila FDA ciljaju jedan od dvaju antigena na B stanicama, CD19 ili BCMA.

LIJEČENJE CAR-T STANICAMA

CAR-T stanice se prikupljaju postupkom leukaferenze od samog bolesnika (autologne) i na taj način se izbjegava odbacivanje, odnosno GvHD. Ukoliko se CAR-T stanična terapija primjenjuje kod bolesnika koji je već ranije liječen alogeničnom transplantacijom od srodnog ili nesrodnog darivatelja matičnih stanica, ili ako se radi o alogeničnim CAR-T limfocitima, može se očekivati i GvHD (do 10% slučajeva).^{4,6-8}

Potrebno je prije primjene CAR-T stanica primijeniti limfodeplecijsku terapiju kojom se smanjuje broj T limfocita, B limfocita i NK stanica te time dovodi do eradikacije imunosupresivnih stanica, modulacije tumorskih stanica, eliminacije homeostatskih citokina (IL-2, IL-7, IL-15) te pojačane ekspanzije, djelotvornosti i dugovječnosti CAR-T stanica. Limfodepleciju nije nužno provesti kod bolesnika s brojem leukocita manjim od 1000/ μ L sedam dana prije infuzije CAR-T stanica. Standardna limfodeplecijska terapija bazirana je na primjeni fludarabina i ciklofosfamida, a doza ovisi o tipu bolesti.⁸⁻¹²

Od navedene terapije se ne očekuje značajniji utjecaj na kemorezistentne maligne stanice, već imunosupresivno djelovanje kojim se CAR-T stanicama stvara manje kompetitivno okoliš čime se olakšava njihovo prihvaćanje i ekspanzija u tijelu primatelja.^{1,2,8}

Primjena u hematološkim poremećajima. Terapija CAR-T stanicama oslanja se na poticanje imunološkog odgovora usmjerenog prema antigenima ekspimiranim na malignim stanicama. Ciljani CAR-T antigeni za hematološke neoplazme su primjerice klasteri diferencijacije (engl. *cluster of differentiation* – CD): CD19, CD20, CD22, CD38, te kapa laki lanci s izražajem na stanicama NHL-a, CD30 na stanicama Hodgkinovog limfoma (HL), CD33 na stanicama akutne mijeloične leukemije (AML) te u konačnici CD138, CS1 (engl. *cell surface protein*) na stanicama multiplog mijeloma (MM).^{1,2,13}

Klinička su istraživanja potvrdila uspjeh CAR-T stanične terapije usmjerene na CD19 (tisagenceluecel) antigen u relapsno/refraktornoj akutnoj limfoblastičnoj leukemiji B stanica (B-ALL) i difuznom B-velikostaničnom limfomu (engl. *diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL).¹⁰⁻¹²

U kliničkom istraživanju faze 2 ELIANA tisagenceluecel je primjenjivan kod 92 bolesnika s relapsno/refraktornim B-ALL-om uz postizanje negativnog MRD (engl. *minimal residual disease*) odgovora u 66% pacijenata tri mjeseca nakon liječenja.^{8,11,12} Nakon 24 mjeseca 62% bolesnika nije imalo znakove relapsa bolesti, a medijan preživljenja u istom periodu nije dosegnut (66% pacijenata je živo 24 mjeseca od primjene terapije).^{11,12}

Drugo kliničko istraživanje za tisagenceluecel, naziva JULIET, uključilo je 115 pacijenata s relapsno/refraktornim DLBCL-om (nakon minimalno dvije linije terapije, nisu bili kandidati za autolognu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica) koji su primili infuziju lijeka te je postignut ukupan odgovor kod 53% bolesnika (39% kompletna remisija, 14% parcijalna remisija).^{10,13,14}

Ukupno preživljenje bolesnika koji su primili infuziju tisagenceluecela u istraživanju JULIET bilo je 82,6% nakon tri mjeseca i 36% nakon tri godine od infuzije, dok je za bolesnike koji su postigli kompletnu remisiju tri mjeseca od primjene vjerojatnost preživljenja nakon tri godine bila i do 80%.¹⁰ Ovako dobri rezultati navedenih istraživanja doveli su do odobrenja lijeka tisagenceluecela u relapsno/refraktornom B-ALL-u i relapsno/refraktornom DLBCL-u.^{9,15} CAR-T stanična terapija pokazala je odlične rezultate i u liječenju folikularnog limfoma, limfomu plaštene zone.

Vrlo značajan rezultat postignut je i u liječenju multiplog mijeloma. T stanice kimeričnog antigenog receptora (CAR) ciljaju antigen sazrijevanja B stanica (BCMA), koji se prvenstveno ekspimirira na površini stanica multiplog mijeloma, a u kasnijoj fazi sazrijevanja i na zrelih plazma stanicama. Terapija je indicirana bolesnicima sa standardnim i visokim rizikom, koji su prethodno bili intenzivno liječeni i koji su primili nekoliko linija terapije. Značajan terapijski odgovor postignut je u oko 90% bolesnika od jako dobrog parcijalnog odgovora do duboke remisije.^{10,16-20} Osim istraživanja na hematološkim neoplazmama, CAR-T stanična terapija zauzima i veliko područje istraživanja i u solidnim tumorima.²¹

Ograničenja i mehanizam rezistencije. Neuspješnost CAR-T stanične terapije objašnjava se putem nekoliko mehanizama:

- 1) neuspješan primitak CAR-T stanica u organizmu primatelja,
- 2) neadekvatna ekspanzija i perzistencija CAR-T stanica u primatelju,
- 3) mutacije malignih stanica koje dovode do gubitka ili smanjene ekspresije ciljnog antigena CAR-T stanica,
- 4) toksičnost CAR-T terapije,
- 5) ekspresija ciljnog antigena CAR-T stanica na zdravim tkivima (kompeticija, nuspojave terapije),
- 6) otežana infiltracija CAR-T stanica u tumor (solidni tumori, limfomi).^{1,5}

Neadekvatna ekspanzija i proliferacija CAR-T stanica povezuje se s utjecajem imunosupresivnog mikrookoliša malignih stanica. Naime, istraživanja su pokazala da dodatak ciljanih molekula koje antagoniziraju imunološku inhibiciju u malignom mikrookolišu, npr. PD1 (engl. *programmed cell death molecule 1*) ili CTLA-4 (engl. *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), pojačava antitumorsku aktivnost CAR-T stanica, te se navedeno sve više spominje kao nova terapijska opcija.^{5,14}

Primjerice, istraživanje provedeno na 14-ero djece liječenih CD19 CAR-T staničnom terapijom u kombinaciji s PD1 inhibitorom u relapsno/refraktornom B-ALL-u, pokazala je dulju perzistenciju CAR-T stanica u usporedbi s kontrolnom skupinom.²⁰

Gubitak odgovora na CAR-T staničnu terapiju kod pacijenata s B-ALL-om i MM-om povezan je i s gubitkom ekspresije ili značajnim smanjenjem ekspresije ciljnog antigena na relapsnim malignim stanicama (CD 19 na ALL i CD138 (BCMA) protein na MM stanicama).¹³⁻¹⁵

S druge strane, ekspresija ciljnog antigena na stanicama zdravih tkiva, značajniji je problem u razvoju CAR-T stanične terapije u solidnim neoplazmama, nego što je to s hematološkim neoplazmama, iako se određeni problem javio u CAR-T staničnim pripravcima za MM. Naime, CAR-T stanice, za sada, ne prepoznaju razliku između antigena eksprimiranog na malignim stanicama i na zdravom tkivu, što zapravo dovodi do povećane „potrošnje“ na zdravom tkivu i smanjene učinkovitosti na ciljnim stanicama.^{15,16}

Jedno od ograničenja autologne CAR-T terapije leži i u činjenici što su bolesnici prethodno primili i po nekoliko linija limfodeplecijske kemoterapije, ponekad i uz radioterapiju što smanjuje količinu T limfocita.

Zbog tog razloga pozornost kliničara usmjerava se prema T limfocitima prikupljenim od zdravih donora (alogenični T limfociti). Alogenični T limfociti mogu se prikupiti u većem broju i u više navrata od zdravog davalca. Ipak, ponavljane primjene alogeničnih T limfocita zahtijevaju i pojačanu imunosupresiju bolesnika.^{12,21,22}

Nuspojave. U kliničkim istraživanjima s različitim pripravcima CAR-T stanične terapije u liječenju različitih hematoloških neoplazmi najčešće nuspojave su infekcije, sindrom oslobađanja citokina (engl. *cytokine release syndrome* – CRS), neurološke toksičnosti (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* – ICANS), hematofagocitni sindrom (engl. *hemophagocytic lymphohistiocytosis* – HLH) itd.

Infekcije su praktički standardna nuspojava, koja se s obzirom na primjenu intenzivne kemoterapije i posljedičnu limfodepleciju očekuje, te se liječe prema lokalnim smjernicama. Hematofagocitni sindrom, koji nastaje zbog prevelike aktivacije imunološkog sustava (slično kao i CRS), teško se liječi aktualno dostupnom terapijom, ali se na sreću javlja rijetko (u istraživanjima kod 6% pacijenata s relapsno/refraktornim B-ALL-om, 2% pacijenata s relapsno/refraktornim DLBCL-om, 1% pacijenata s relapsno/refraktornim MM-om, 1% pacijenata s relapsno/refraktornim FL-om).^{9,10,12}

Sindrom oslobađanja citokina (CRS). CRS je nuspojava koja nastaje zbog prekomjerne aktivacije T limfocita i prekomjernog oslobađanja inflamatornih citokina.¹³

U dosad provedenim kliničkim istraživanjima CAR-T stanične terapije zabilježena je važnost ove nuspojave, koja je u istraživanju JULIET (relapsno/refraktorni DLBCL) zabilježena kod 74% bolesnika, (gradus 3 ili više kod 23%), u istraživanju ELIANA (relapsno/refraktorna B-ALL) kod 77% bolesnika (gradus 3 ili više zabilježen je u 46% bolesnika).^{9,10,12,16,21}

U istraživanju CARTITUDE-1, u liječenju multiplog mijeloma CRS je imalo 95% bolesnika, a gradus 3 ili više zabilježen je kod 5% bolesnika.^{16,17} Iz ovih se podataka može zaključiti da je nuspojava više vezana uz vrstu terapije, nego uz bolest koja se liječi.

Dosad je objavljeno nekoliko različitih klasifikacija za procjenu težine CRS-a. Načelno razlikujemo četiri stupnja CRS-a: 1. stupanj – blagi (gradus 1): blaga reakcija (npr. temperatura preko 38°C, glavobolja, mi-

algije, mučnina, umor, malaksalost, bez hipotenzije ili hipoksije; potrebna je samo suportivna terapija; 2. stupanj – srednji (gradus 2): reakcija koja zahtijeva intravensku potpurnu terapiju, najviše stupanj 2 poremećaja funkcije ciljnih organa, hipotenzija koja ne zahtijeva potporu vazopresora, hipoksija koja zahtijeva niske protoke kisika (do 6 L/min); 3. stupanj – teški (gradus 3): znakovi organske disfunkcije stupnja 3 ili 4, hipotenzija koja zahtijeva višekratne boluse intravenske tekućine uz vazopresornu potporu, hipoksija koja zahtijeva više protoke kisika (> 6 L/min) i/ili dodatne mehanizme ventilacije (venturi, ventilacija pozitivnim tlakom (CPAP)); 4. stupanj – životno ugrožavajući (gradus 4): zahtijeva intenzivne potporne mjere liječenja od visokih doza vazopresora do mehaničke ventilacije.^{23,24}

Smatra se da je za nastanak CRS-a odgovorna prevelika aktivacija interleukina-6 (IL-6), stoga se u liječenju blažih komplikacija primjenjuju kortikosteroidi, a u težim oblicima tocilizumab inhibitor lučenja IL-6.^{22,24}

Neurološke nuspojave. Neurotoksičnost CAR-T stanica relativno je česta (62-67% slučajeva) i nastaje kao nuspojava imunološke terapije.^{13,23,24}

Kliničke manifestacije variraju od konfuzije, glavobolje, poremećaja pažnje, otežanog govora, fokalnih neuroloških deficita, pa sve do encefalopatije, edema mozga, prolazne kome i epileptičnih napada.^{11,13,22,23}

Neurološke nuspojave koje su bile životno ugrožavajuće zabilježene su u istraživanju ELIANA kod 71% pacijenata (kod 22% slučajeva zabilježen je gradus 3 ili više), najčešće unutar osam tjedana od terapije, neovisno o pojavi CRS-a.^{11,12} Slično je zabilježeno i u istraživanju JULIET kod 60% bolesnika (gradus 3 ili više kod 19% bolesnika), i u istraživanju ELARA kod 43% bolesnika (gradus 3 ili više kod 6% bolesnika).^{9,23,24}

U istraživanju CARTITUDE-1 ICANS je imalo oko 26% bolesnika, a gradus 3 ili više zabilježen je kod 11% bolesnika.^{16,24} Kao okosnica terapije ove nuspojave koriste se kortikosteroidi, dok terapija usmjerena na IL-6 uspješna kod CRS-a nije dovoljno učinkovita za ICANS.^{9,10,12,23,24}

ZAKLJUČAK

CAR-T staničnom terapijom postignuti su impresivni rezultati u liječenju relapsnih ili refraktornih B hematoloških zloćudnih bolesti. Iako je liječenje CAR-T stanicama pružilo novu priliku u postizanju trajnih, kao i dugotrajnih, remisija u bolesnika koji su prethodno primili i po nekoliko linija liječenja, još uvijek značajna prepreka liječenju su ozbiljne nuspojave. U tijeku su i brojna ispitivanja kako bi se optimizirao učinak CAR-T stanica uz minimalnu toksičnost.

CAR-T stanične terapije koje je do danas odobrila FDA i EMA ciljaju jedan od dvaju antigena na B stanicama, CD19 ili BCMA. Za sada je u Hrvatskoj liječenje dostupno za relapsno/refraktorni B-ALL kod djece i odraslih do 25 godina, i relapsno/refraktorni DLBCL u KBC-u Zagreb (Rebro).

CAR-T cell therapy – a small part of the present and great potential in the future

Delfa Radić-Krišto^{1,2,3}, Dora Dragčević¹

¹Division of Hematology, University Hospital Merkur, Zagreb, Croatia

²University of Zagreb School of medicine, Zagreb, Croatia

³Faculty of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Osijek, Croatia

SUMMARY T cell therapy with chimeric antigen receptor (CAR-T) is a revolutionary therapy of the twenty-first century in the treatment of hematological neoplasms of B cell origin. CAR-T cell therapy is an immune therapy by genetic engineering in which the patient's T cells are changed in the laboratory, a gene is added to them for a special receptor that binds to a specific protein found on malignant cells. The development of awareness about the immune reaction to malignant cells, along with the development of technology that enables the synthesis of CAR-T cells, were the basis for the onset of ex vivo research and clinical studies later. The most notable success was achieved in the treatment of relapse-refractory acute lymphoblastic leukemia of the B phenotype in children and adolescents, relapse-refractory diffuse large B-cell lymphoma and multiple myeloma. However, the effectiveness of this innovative therapy is reduced by side effects such as cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). Numerous trials are underway in order to achieve the optimal application (design) of CAR-T cells and the dose to maximize efficiency and with as little toxicity as possible.

KEY WORDS acute lymphoblastic leukemia; CAR-T cells; diffuse large B cell lymphoma; side effects

LITERATURA

- Nair R, Westin J. CAR T-Cells. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1244:215–33.
- Feins S, Kong W, Williams EF, et al. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol*. 2019 May;94(5):S3–S9.
- Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977 Apr;49(4):511–33.
- Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Historical and Scientific Overview. *Cancer Res*. 2016 Nov;76(22):6445–51.
- EHA. EHA Campus – Introduction to Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) Therapy. Available from: <https://ehacampus.ehawe.org/ehaip/pages/description.jsf#/users/@self/courses/304134/description>.
- Shah K, Al-Haidari A, Sun J, et al. T cell receptor (TCR) signaling in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Dec;6(1):412.
- Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989 Dec;86(24):10024–8.
- Anwer F, Shaikat AA, Zahid U, et al. Donor origin CAR T cells: graft versus malignancy effect without GVHD, a systematic review. *Immunotherapy*. 2017 Jan;9(2):123–30.
- Gill S, Brudno JN. CAR T-Cell Therapy in Hematologic Malignancies: Clinical Role, Toxicity, and Unanswered Questions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021 Mar;41:1–20.
- EMA. Kymriah, INN-tisagenlecleucel – ANNEX I, Summary Of Product Characteristics. Committee for Advanced Therapies (CAT), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report; 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf.
- Novartis. Kymriah (tisagenlecleucel) for DLBCL Efficacy data | HCP. Available from: <https://www.hcp.novartis.com/products/kymriah/diffuse-large-b-cell-lymphoma-adults/efficacy/#juliet-study-design>.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb;378(5):439–48.
- Novartis. Kymriah (tisagenlecleucel) for Pediatric and Young Adult r/r B-cell ALL Efficacy Data & Clinical Trials | HCP. Available from: <https://www.hcp.novartis.com/products/kymriah/acute-lymphoblastic-leukemia-children/efficacy/#eliana-baseline-characteristics>.
- Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J*. 2021 Apr;11(4):69.
- Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021 Oct;22(10):1403–15.
- Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021 Jul;398(10297):314–24.
- ClinicalTrials. A Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA) in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03548207>.
- Rotte A, Heery C, Gliner B, et al. BCMA targeting CAR T cells using a novel D-domain binder for multiple myeloma: clinical development update. *Immunology Insights*. 2022 Jan;3(1):13–24.
- Yu S, Li A, Liu Q, et al. Chimeric antigen receptor T cells: a novel therapy for solid tumors. *J Hematol Oncol*. 2017 Mar;10(1):78.
- EMA. Carvykti: Annex I, summary of product characteristics. CHMP. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_en.pdf.
- Martínez Bedoya D, Dutoit V, Migliorini D. Allogeneic CAR T Cells: An Alternative to Overcome Challenges of CAR T Cell Therapy in Glioblastoma. *Front Immunol*. 2021 Mar;12:640082.
- Li AM, Hucks GE, Dinofia AM, et al. Checkpoint Inhibitors Augment CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy in Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2018 Nov;132(Suppl 1):556.
- Gill S, Brudno JN. CAR T-Cell Therapy in Hematologic Malignancies: Clinical Role, Toxicity, and Unanswered Questions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021 Mar;41:1–20.
- Schubert ML, Schmitt M, Wang L, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol*. 2021 Jan;32(1):34–48.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Doc. dr. sc. Delfa Radić-Krišto, prim. dr. med.
Zavod za hematologiju, Klinička bolnica Merkur
Zajčeva ul. 16, 10000 Zagreb
E-mail: delfa.radic.kristo@gmail.com
Telefon: +385 1 2431 393