

CAR-T-soluhoito kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoidossa

LuK-tutkielma
Turun yliopisto
Bioteknologian laitos
Biokemia
Iida Elo

24.2.2026

Turku

Kandidaatintutkielma

Tutkinto-ohjelma, oppiaine: Biokemia

Tekijä: Iida Elo

Otsikko: CAR-T-soluhoido kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoidossa

Ohjaaja: Dosentti Jari Nuutila

Sivumäärä: 27 sivua

Päivämäärä: 24.2.2026

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) on hitaasti etenevä B-solujen pahanlaatuinen veritauti, jonka hoitomahdollisuudet riippuvat vahvasti taudin geneettisistä piirteistä ja potilaan immuunijärjestelmän tilasta. Varhaisvaiheen potilaita seurataan usein ilman välitöntä hoitoa, mutta taudin edetessä tarvitaan täsmälääkkeitä tai solupohjaisia hoitoja. KLL:n mikroympäristö on voimakkaasti immuunivastetta heikentävä, mikä altistaa T-solujen uupumiselle ja heikentää elimistön kykyä tunnistaa syöpäsoluja. Tämä vaikeuttaa erityisesti soluterapiamuotojen onnistumista.

CAR-T-soluhoido perustuu potilaan T-solujen geneettiseen muokkaukseen siten, että ne tunnistavat syöpäsolujen pinnalla olevia antigeenejä. Hoidon tehoa rajoittavat kuitenkin immunosuppressiivinen mikroympäristö, antigeenin karkaaminen ja hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset. Vaikka KLL:ään ei tunneta parantavaa hoitoa, CAR-T-solut tarjoavat lupaavan vaihtoehdon pitkälle edenneessä ja hoitoresistentissä taudissa, ja niiden kehitys on aktiivisen tutkimuksen kohteena.

Avainsanat: CAR, CAR-T-soluhoido, krooninen lymfaattinen leukemia, syöpä

Sisällysluettelo

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Johdanto | 4 |
| 2 | Krooninen lymfaattinen leukemia | 5 |
| 2.1 | Tausta ja esiintyvyys | 5 |
| 2.2 | Diagnosointi ja tautimekanismi | 6 |
| 2.3 | Nykyiset hoitomuodot | 7 |
| 3 | CAR-T-soluhoido | 9 |
| 3.1 | CAR-rakenne ja toiminta | 9 |
| 3.2 | CAR-sukupolvet | 11 |
| 3.3 | CAR-T-solujen valmistus | 11 |
| 4 | CAR-T-soluhoido kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa | 14 |
| 4.1 | Solujen siirto potilaaseen | 14 |
| 4.2 | Haittavaikutukset ja rajoitukset | 14 |
| 4.3 | Soluhoidon tilanne nykypäivänä | 16 |
| 5 | CAR-T-hoidon kehityssuunnat | 18 |
| 6 | Yhteenveto | 21 |
| | Lähteet | 22 |

1 Johdanto

Syöpä on yleisnimitys suurelle joukolle erilaisia sairauksia, joiden syyt, oireet, tyypit ja hoidot eroavat toisistaan. Joka 3. suomalainen sairastuu syöpään elämänsä aikana (Syöpäsäätiö 2024). Suomessa syöpään sairastuu vuodessa yli 35 000 ihmistä. Lähes kaksi kolmesta kuitenkin paranee. On ennustettu, että vuoteen 2040 mennessä vuotuisten uusien syöpätapausten määrä kasvaa 24 % (Suomen Syöpärekisteri 2025). Yli 75-vuotiailla todettujen syöpätapausten määrän on ennustettu kasvavan 63 %.

Leukemia eroaa muista syövistä siten, että se ei muodosta yksittäistä kasvainta, vaan syöpäsoluja on veressä ja luuytimessä (Kontro 2026). Leukemiassa eli verisyövässä luuytimen valkosolujen esiasteet muuttuvat pahanlaatuisiksi syöpäsoluiksi. Leukemia voi olla krooninen tai akuutti. Krooniset leukemiat voidaan jakaa edelleen lymfaattiseen sekä myeloiseen.

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) on länsimaiden yleisin leukemia . Sitä diagnosoidaan Suomessa 300-400 tapausta vuodessa (Suomen Syöpärekisteri 2025). Maailmanlaajuisesti KLL tapauksia raportoidaan vuosittain 191 000 ja kuolemia 61 000 (Mukkamalla ja muut 2025).

Tämän tutkielman tavoitteena on tarkastella CAR-T-soluhoidtoa kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa. Tutkielmassa perehdytään KLL:n biologiseen taustaan ja nykyisiin hoitomuotoihin, CAR-T-solujen rakenteeseen ja toimintaperiaatteeseen sekä tämän hoitomuodon soveltuvuuteen, hyötyihin ja rajoituksiin KLL-potilailla. Lisäksi pohditaan hoidon tulevaisuuden näkymiä ja kehityssuuntia.

2 Krooninen lymfaattinen leukemia

2.1 Tausta ja esiintyvyys

KLL on yksi leukemian neljästä päätyypistä. Kroonista lymfaattista leukemiaa diagnosoidaan vuodessa 2–3 uutta tapausta 100 000 asukasta kohden (Porkka ja muut 2015). Taudin toteamisvaiheessa potilaat ovat keskimäärin 70-vuotiaita. Miehillä tautia on noin kaksi kertaa yleisempi kuin naisilla. Alle 30-vuotiailla tauti on harvinainen.

KLL on hitaasti etenevä pahanlaatuinen verisairaus, jossa B-lymfosyytit kerääntyvät luuytimeen, vereen ja imukudokseen (Porkka ja muut 2015). Tästä seuraa veren leukosytoosi ja lymfocytoosi. Joskus myös imusolmukkeet ja perna voivat suurentuvat.

Ei ole täysin varmaa, mikä aiheuttaa KLL:ää, mutta on huomattu, että kasvinsuojeluaineille altistuminen sekä kumiteollisuudessa työskenteleminen lisää riskiä sairastua (Porkka ja muut 2015). Ionisoiva säteily ei nosta riskiä sairastua tautiin, mutta geneettiset tekijät saattavat lisätä taudin riskiä. Noin 10%:lla KLL:ää sairastavista henkilöistä on suvussa esiintynyt KLL:ää tai siihen liittyviä lymfoproliferatiivisia häiriöitä (Brown 2008).

Normaalisti B-solujen kehittyminen alkaa luuytimessä hematopoieettisista kantasoluista (Singh ja Grosschedl 2005). B-lymfosyytin evoluution aikana tapahtuu kolme merkittävää immunoglobuliini(Ig)-geenimuutosprosessia: Ig-geenien uudelleenjärjestäytyminen luuytimessä, somaattinen hypermutaatio ja Ig-luokanvaihto imusolmukkeen itukeskuksessa (Porkka ja muut 2015). Uudelleen järjestäytyminen alkaa raskaan ketjun geenien muuttuvien alueiden uudelleenjärjestäytymisellä, jota seuraa kevyen ketjun vastaavien alueiden uudelleenjärjestäytyminen. Normaalisissa soluissa jakautuminen on sattumanvaraista, mutta KLL-solut käyttävät rajoittuneesti geenisegmenttejä (Colombo ja muut 2020).

Uudelleenjärjestäytymisen jälkeen osa B-soluista siirtyy naiiveina imusolmukkeen itukeskukseen (Porkka ja muut 2015). Antigeenikontaktin seurauksena ne käyvät läpi toisen geenimuutoksen, somaattisen hypermutaation, ja erilaistuvat B-muistisoluiksi. Somaattisessa hypermutaatiossa tapahtuu pistemutaatioita Ig-geeneissä.

B-solun pinnalla oleva immunoglobuliini toimii antigeeniä tunnistavana osana B-solureseptorissa (engl. B-cell receptor, BCR). BCR koostuu immunoglobuliinista ja CD79a/CD79b-rakenteesta, jotka muodostavat yhdessä toiminnallisen reseptorikompleksin (Tkachenko ja muut 2023). KLL soluille on tyypillistä, että BCR-kompleksi ilmentyä solun pinnalla vähäisesti, mutta solunsisäinen viestintäjärjestelmä toimii normaalisti (Porkka ja muut 2015). BCR:n aktivoituminen antigeenistimulaation seurauksena on todennäköisesti keskeinen tekijä taudin synnyssä ja ylläpidossa.

Aktivoituessaan BCR käynnistää solunsisäisiä signaalireittejä useiden oheisreseptorien avulla (Porkka ja muut 2015). Nämä muodostavat yhdessä signalosomin, joka välittää signaalin solun sisälle. Signaalintiprosessi edistää KLL-solujen eloonjäämistä ja lisääntymistä, estää apoptoosia ja lisää solujen migraatiokykyä. Biologisesti KLL-solu on tilassa, jossa se ilmentää useita B-solujen aktivaatiomarkkereita, mutta ei kykene toimimaan normaalisti. KLL-solujen kertyminen elimistöön johtuu pääosin apoptoosin vähenemisestä (Lindström 2016).

2.2 Diagnoosi ja tautimekanismi

Toteamisvaiheessa KLL on usein oireeton, ja se löydetään usein sattumalta verenkuvatutkimuksessa, jossa havaitaan lymfocytoosi ja leukocytoosi (Porkka ja muut 2015). Taudin edetessä voidaan havaita myös anemiaa ja neutropeniaa. Tautiin liittyy vahvasti myös immuunivajaus, mikä johtaa infektioiden lisääntymiseen. Muita oireita voivat olla kuumeilu, yöhikoilu, laihtuminen ja väsymys.

Taudissa potilaan luuydin täyttyy tautisolukosta, eikä normaalille veren muodostumiselle jää tilaa (Lindström 2016). KLL-diagnoosiin vaaditaan, että veressä B-lymfosyyttien pitoisuus on yhtä suuri tai enemmän kuin 5×10^9 litrassa. Tilaa kutsutaan krooniseksi monoklonaaliseksi kypsien lymfosyyttien lymfocytoosiksi. Diagnoosin varmistamiseksi tehdään veren sivelynäyte ja lymfosyyttien pintamerkkitutkimus, joilla voidaan todeta, että veressä on KLL-soluja. Luuydinnäytettä ei tarvitse diagnosivaiheessa, mutta luuydin tutkitaan kuitenkin ennen hoidon aloitusta. Lisäksi erilaisilla kuvantamistutkimuksilla voidaan arvioida pernan ja imusolmukkeiden kokoa. KLL etenee hitaasti ja potilaiden keskimääräinen elinikä on noin 10 vuotta diagnoosista (Porkka ja muut 2015). Uusiutuneessa taudissa elinikä on lyhyempi, jolloin se on 2–3 vuotta.

2.3 Nykyiset hoitomuodot

KLL:ään ei ole parantavaa lääkehoitoa, vaan hoidolla tavoitellaan remissiota, eli tilannetta, jossa taudin merkkejä ei ole verinäytteessä havaittavissa (Tapaninen 2025). KLL:n hoitoon vaikuttaa taudin vaihe, potilaan yleiskunto, potilaan ikä sekä geneettiset tekijät. Tauti löydetään usein sattumalöydöksenä, joten hoito ei ole välttämättä heti tarpeen. Varhaisvaiheen oireettomia potilaita seurataan on niin kutsutulla ”watch-and-wait”-periaatteella, sillä varhaisella hoidolla ei ole todettu olevan vaikutusta elinaikaan (Eichhorst ja muut 2021). ”Watch-and-wait”-vaiheen aikana potilasta seurataan, kunnes tauti etenee tai aiheuttaa oireita.

Leukemiasolut käyttävät immunoglobuliinin variaabelin raskasketjun (engl. immunoglobulin heavy-chain variable, IGHV) geenejä, joissa on saattanut tapahtua somaattisia mutaatioita (Hallek ja muut 2018). IGHV-geenit koodaavat B-solujen vasta-aineiden raskaan ketjun muuttuvaa osaa. Potilailla, joiden leukemiasoluissa on mutatoimaton IGHV-geeni, on huonompi ennuste kuin potilailla, joiden leukemiasoluissa on mutatoitunut IGHV-geeni. Potilaat, joilla on mutatoitunut IGHV-geeni, reagoivat usein hyvin perinteiseen kemoimmunoterapiaan. Potilaat, joilla ei ole mutatoitunutta IGHV-geeniä, hyötyvät yleisemmin täsmälääkkeistä.

Ennusteeseen vaikuttavat myös kromosomimuutokset, kuten del(17p) ja del(11q). Näistä erityisesti del(17p):llä on negatiivinen vaikutus ennusteeseen (Porkka ja muut 2015). Del(17p) tarkoittaa tilannetta, jossa kromosomista 17 puuttuu osa, jossa sijaitsee kasvunrajoitegeeni p53. Del(17p)-mutaatio saa aikaan solunsalpaajaresistenssin. Elinajanodote tällaisessa tapauksessa on keskimäärin 32kk. Muutos esiintyy diagnoosivaiheessa noin 10 %:lla potilaista, mutta yleistyy taudin edetessä.

Del(11q) puolestaan liittyy runsaasiin imusolmukekasvustoihin, aggressiiviseen taudin kulkuun ja lyhentyneeseen elinaikaan, sillä muutoksessa menetetty ATM-geeni heikentää p53:n toimintaa (Porkka ja muut 2015). Elinaika on keskimäärin kolme vuotta. Potilailla, joilla on normaali karyotyyppi, elinaika on noin 111 kk.

Taudin hoito aloitetaan, kun vähintään yksi seuraavista täyttyy (Eichhorst ja muut 2021):

1. Luuytimen vajaatoiminta, mikä ilmenee anemiana (hemoglobiini alle 100 g/l) tai trombositopeniana (verihiutaleet alle 100×10^9 g/l).
2. Massiivinen tai etenevä tai oireinen splenomegalia, eli pernan merkittävä suurentuminen (yli 6 cm kylkikaaren alapuolelle) tai nopeasti kasvava perna, joka aiheuttaa kipua.
3. Massiivinen tai etenevä tai oireinen lymfadenopatia eli yksi tai useampi suurentunut imusolmuke (yli 10 cm) tai nopea imusolmukkeiden kasvu.
4. Etenevä lymfosytoosi, jossa kasvu on 50 % tai yli kahden kuukauden aikana, tai lymfosyyttien kahdentumisaika alle 6 kuukautta.
5. Autoimmuunokomplikaatio, kuten anemia tai trombositopenia, joka reagoi huonosti kortikosteroideihin.
6. Ekstranodaliinen eli imusolmukkeiden ulkopuolinen taudin ilmentyminen, joka on oireinen tai elintoimintoja heikentävä.
7. Sairauteen liittyvät yleisoireet, kuten kuume (>38 °C yli 2 viikon ajan ilman infektiota), runsas yöhikoilu (>1 kk, ei infektiota liittyvä), merkittävä tahaton painonlasku (>10 % 6 kuukaudessa) tai vaikea uupumus (toimintakykyluokka 2).

Kemoimmunoterapiaa on pidetty pitkään KLL-potilaiden ensisijaisena hoitona (Smolej ja muut 2021). Kemoimmunoterapia on yhdistelmähoito, jossa annetaan sytostaatteja eli solunsalpaajia ja immuunijärjestelmää stimuloivia lääkkeitä, kuten monoklonaalisia vasta-aineita. Yleisimmin käytettyjä yhdistelmiä ovat olleet FCR (fludarabiini, syklofosfamidi, rituksimabi) ja BR (bendamustiini, rituksimabi) hyväkuntoisille potilaille sekä G-CLB (obinututsumabi, klorambusiili) iäkkäämmille ja hauraammille potilaille.

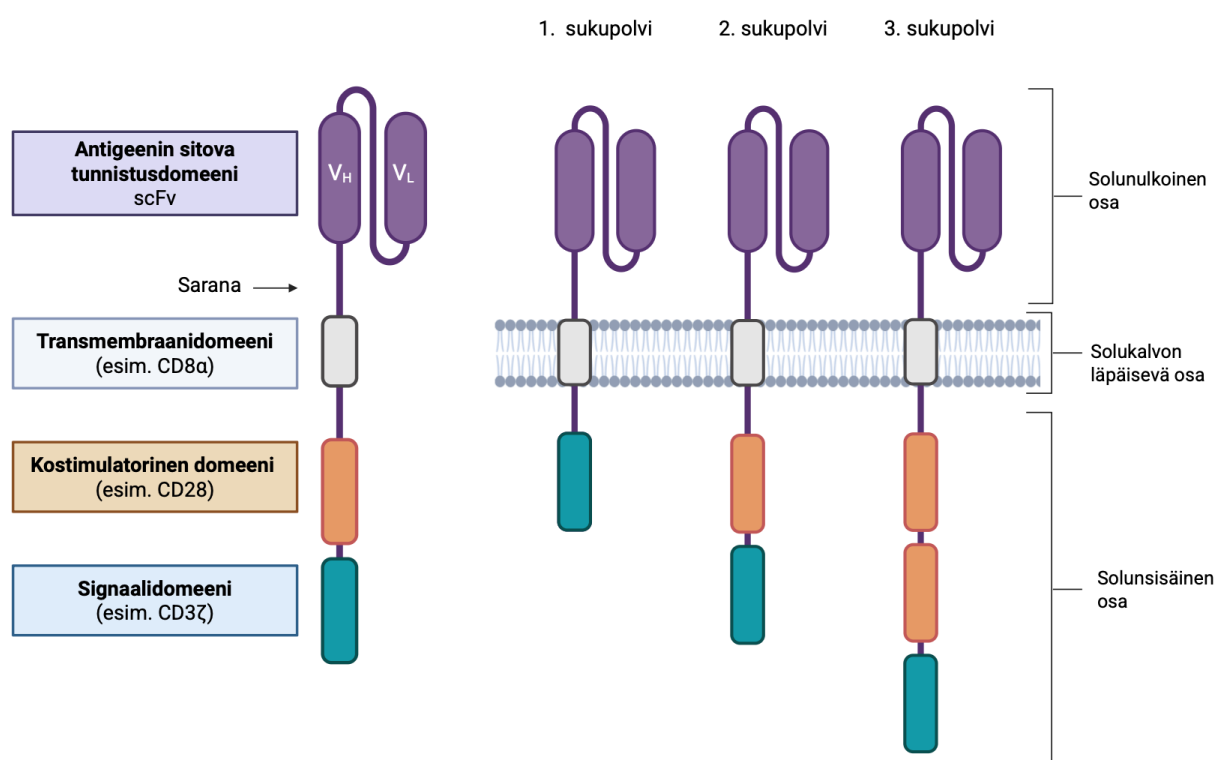
Kemoimmunoterapia ollaan pääosin korvattu suun kautta annettavilla kohdennettuihin estäjiin perustuvilla hoidoilla, kuten Brutonin tyrosiinikinaasin (BTK) estäjillä ibrutinibilla ja akalabrutinibilla sekä bcl-2-estäjä venetoklaksilla (Kozarac ja muut 2025). Ibrutinibi sitoutuu kovalenttisesti ja irreversiibelisti BTK-entsyymiin kysteenitähteeseen (Bendicksen ja muut 2025). BTK on keskeinen proteiini BCR:n signaalintiketjussa. BTK inaktivoituu, kun ibrutinibi sitoutuu sen aktiiviseen kohtaan. Inaktivoituminen estää syöpäsoluja lisääntymästä. KLL:ssä BTK toimii poikkeuksellisen aktiivisesti ja sitä tuotetaan normaalia enemmän, mikä antaa syöpäisille B-soluille jatkuvia signaaleja kasvuun.

Täsmälääkkeisiin liittyy kuitenkin paljon ongelmia, kuten erityinen haittavaikutusprofiili, pitkäaikaisen hoidon tarve sekä huomattava taloudellinen rasitus. Viime vuosina kiinnostus on suuntautunut entistä voimakkaammin myös solupohjaisiin hoitomuotoihin, joista CAR-T-soluhoidot ovat olleet merkittävin tutkimuskohde.

3 CAR-T-soluhoido

3.1 CAR-rakenne ja toiminta

Kimeerinen antigeenireseptori (engl. chimeric antigen reseptor, CAR) on synteettinen proteiini, joka on suunniteltu antamaan T-soluille kyky tunnistaa ja hyökätä spesifisesti syöpäsoluja vastaan (Suchiita ja Sonkar 2025). CAR-rakenteeseen kuuluu kolme domeenia: antigeenin tunnistusdomeeni, transmembraanidomeeni ja solunsisäinen domeeni (kuva 1). Lisäksi rakenteeseen kuuluu tunnistusdomeenin ja transmembraanidomeenin välinen sarana-alue.



Kuva 1. Kimeerisen antigeenireseptorin (CAR) perusrakenne sekä kolmen sukupolven CAR-rakenteet. CAR-rakenne koostuu kolmesta osasta: solunulkoisesta osasta, solukalvon läpäisevästä osasta ja solunsisäisestä osasta. Solunulkoiseen osaan kuuluu antigeenin sitova tunnistusdomeeni. Solukalvon läpäisevä osa on transmembraanidomeeni. Solunsisäiseen osaan kuuluu signaalidomeeni ja 2. sukupolvesta eteenpäin myös yksi tai useampi kostimulatorinen domeeni. Kuva tehty Biorender.com.

Antigeenin tunnistusdomeeni on yleensä monoklonaalisen vasta-aineen yksiketjuinen vaihteleva fragmentti (engl. single-chain variable fragment, scFv)(Bao ja muut 2021). scFv on suunniteltu sitoutumaan spesifisesti syöpäsolujen pinnalla ilmentyvään kohdeantigeeniin. scFv vastaa CAR:n spesifisyydestä eli sen kyvystä tunnistaa ja sitoutua syöpäsoluihin juuri kyseisen antigeenin perusteella (Suchiita ja Sonkar 2025). Monien B-soluperäisten syöpien, kuten myös KLL:n, CAR-T-soluhoidoissa scFv on suunnattu CD19-antigeeniin, jota esiintyy B-solujen pinnalla.

Sarana-alue kuuluu CARin solunulkoiseen osaan. Se yhdistää tunnistusdomeenin solukalvon läpäisevään osaan ja antaa CAR-rakenteelle joustavuutta (Sternner ja Sternner 2021). Sarana auttaa reseptoria yltämään kohde-epitoppiin. Se voi myös vaikuttaa reseptorin toimintaa, sillä saranan pituuden ja koostumuksen erot voivat vaikuttaa joustavuuteen, CARin ilmentymiseen, signalointiin, epitopin tunnistukseen sekä aktivaatiovasteiden voimakkuuteen. Sarana-alueen pituus vaikuttaa myös siihen, kuinka hyvin solut pystyvät muodostamaan immunologisen synapsin. Yleisimmät saranat ovat peräisin CD8-, CD28-, IgG1- ja IgG4-proteiineista. IgG-pohjaiset väliosat voivat kuitenkin sitoutua Fcγ-reseptoreihin ja heikentää CAR-T-solujen pysyvyyttä.

Transmembraanidomeeni on CARin solukalvon läpäisevä osa. Transmembraanidomeenin päätehtävä on ankkuroida CAR T-solun solukalvoon (Guedan ja muut 2018). Se voi kuitenkin vaikuttaa myös CARin toimintaan säätelemällä CARin ilmentymistä, vakautta, signalointia ja synapsin muodostumista. Useimmat transmembraanidomeenit ovat peräisin proteiineista kuten CD3ζ, CD4, CD8α ja CD28 (Sternner ja Sternner 2021b). CD3ζ voi tehostaa T-solun aktivointia, mutta heikentää CARin vakautta verrattuna CD28:aan. CD8α-pohjaiset domeenit vähentävät sytokiini tuotantoa ja solukuolema-alttiutta.

CAR-T-solut tunnistavat syöpäsolujen pinnalla olevan kohdeantigeenin CAR-rakenteen scFv-alueen avulla, mikä mahdollistaa tarkan ja spesifisen sitoutumisen (Bao ja muut 2021). Antigeenin tunnistus aktivoi CAR-proteiinin signaalidomeenin, kuten CD3ζ:n, mikä käynnistää solunsisäisen signalointiketjun, joka muistuttaa normaalin T-solureseptorin aktivaatiota (Sun ja muut 2024). Aktivoituneet CAR-T-solut tuhoavat antigeeniä ilmentäviä kasvainsoluja kolmella päämekanismilla: vapauttamalla sytotoksiineja, erittämällä immuunivastetta voimistavia sytokiineja sekä aktivoimalla ja rekrytoimalla muita immuunisoluja, kuten NK-soluja ja makrofageja, laajemman antituumorivasteen muodostamiseksi.

3.2 CAR-sukupolvet

CARit on tällä hetkellä luokiteltu viiteen sukupolveen. Solunsisäinen osa eroaa hieman eri CAR-sukupolvien välillä. Ensimmäisen sukupolven CARin solunsisäiseen osaan kuuluu vain yksi signaalidomeeni, CD3 ζ (Muhammad ja muut 2017). Ensimmäisen sukupolven CAR loi perustan CAR-T-soluhoidolle, mutta niiden haasteena oli lyhytkestoinen vaste (Suchiita ja Sonkar 2025). Ne pystyivät aktivoimaan T-soluja, mutta eivät saaneet T-soluja lisääntymään tai riittävän pysyviksi.

Toisen sukupolven CAR koostuu CD3 ζ -signaalidomeenista sekä yhdestä kostimulatorisesta domeenista, joka on useimmiten CD28 (Suchiita ja Sonkar 2025). Kostimulatorisen domeenin tarkoituksena on tehostaa T-solujen aktivaatiota, kasvua ja elinikää.

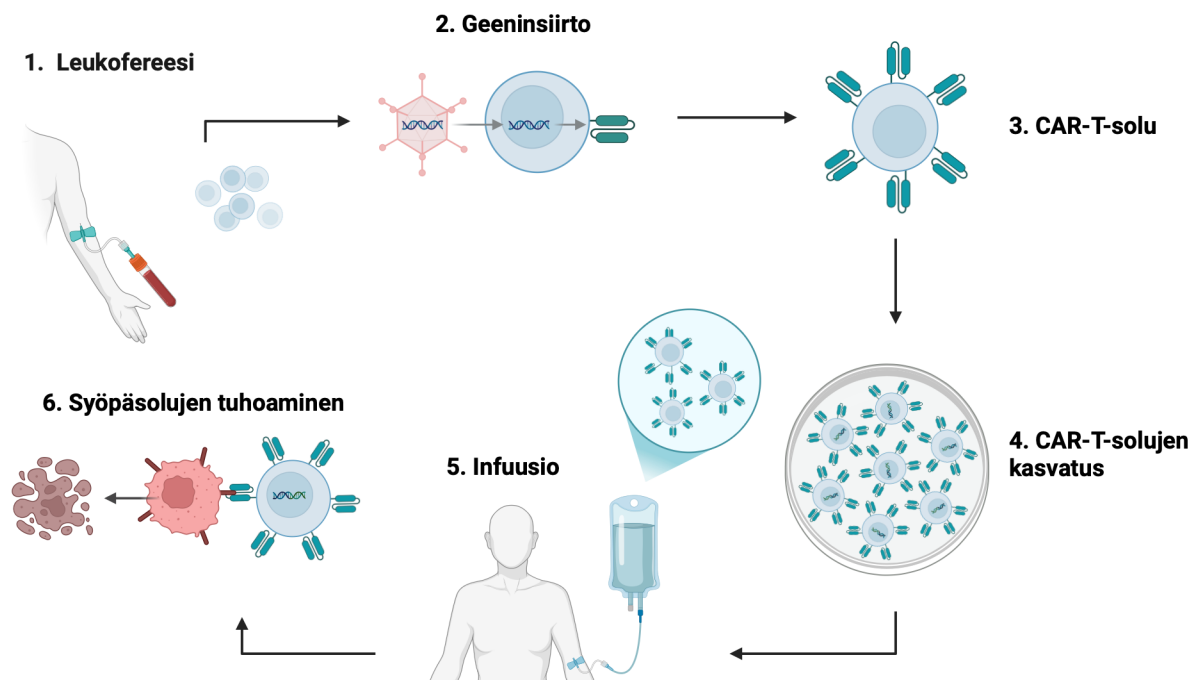
Kolmannen sukupolven CARit sisältävät kaksi kostimulatorista domeenia, jotka voivat olla esimerkiksi CD28 ja 4-1BB tai CD28 ja OX40 (Suchiita ja Sonkar 2025; C. Zhang ja muut 2017). Toisen kostimulatorisen domeenin lisääminen paransi signaaloinnin voimakkuutta ja T-solujen toimintaa sekä kestävyyttä.

Neljännän sukupolven CARit perustuvat toisen sukupolven rakenteeseen, mutta niihin on lisätty sytokiiniinien, kuten interleukiini 12:n (IL-12), tuotantoa ohjaavia elementtejä (Suchiita ja Sonkar 2025). Näin ne pystyvät parantamaan immuunivastetta ja toimimaan tehokkaammin kasvaimen immunosuppressiivisessä mikroympäristössä, mutta lisäävät myös rakenteen monimutkaisuutta ja voivat aiheuttaa sytokiineihin liittyviä haittavaikutuksia.

Viidennen sukupolven CAR-reseptorit sisältävät domeeneja, jotka aktivoivat tarkasti määriteltyjä solunsisäisiä signaalintireittejä, kuten STAT3/5-akselin (Rybachuk ja muut 2024). Näiden avulla T-solut voivat ylläpitää sytokiinisignaloitua ja omaa aktivaatiotaan ilman ulkoisia tekijöitä. Tavoitteena on lisätä hoidon tarkkuutta ja soveltuvuutta myös kiinteisiin kasvaimiin (Suchiita ja Sonkar 2025).

3.3 CAR-T-solujen valmistus

CAR-T-solujen valmistus on monivaiheinen ja potilaskohtainen prosessi, joka on esitetty kuvassa 2. Valmistuksen ensimmäinen vaihe on T-solujen kerääminen potilaan verestä leukofereesin avulla (Dias ja muut 2024). Leukofereesi on soluerotteluun perustuva menetelmä, jolla saadaan kerättyä verestä mononukleaariset solut. T-solut voidaan eristää muista mononukleaarisista soluista esimerkiksi immenomagneettisella soluerottelulla. Siinä käytetään magneettisia helmiä, jotka on päällystetty T-soluille spesifisillä vasta-aineilla (Q. Zhang ja muut 2017).



Kuva 2. CAR-T-soluhoidon vaiheet solujen keräämisestä syöpäsolujen tuhoamiseen. Kuva tehty BioRender.com.

T-solujen aktivointi on keskeinen osa CAR-T-solujen valmistusta, sillä ilman aktivaatiota T-solut eivät jakaudu eivätkä vastaanota tehokkaasti viruspohjaista geenisiirtoa (De Santis ja muut 2021).

Luonnollisesti T-solut aktivoituvat kohdatessaan antigeeniä esitteleviä soluja, kuten dendriittisoluja, mutta niiden käyttö laboratorio olosuhteissa on hankalaa ja aikaa vievää. Tämän takia aktivoinnissa käytetään yleensä anti-CD3- ja anti-CD28-vasta-aineita, sillä ne jäljittelevät solun luonnollisesti saamia signaaleja. Yleisimmin vasta-aineet kiinnitetään magneettisiin mikrohelmiin, jotka sitoutuvat T-soluihin ja käynnistävät aktivaation.

Aktivoinnin jälkeen solut ohjelmoidaan tunnistamaan ja tuhoamaan syöpäsoluja. Geenimuokkauksen tavoitteena on lisätä T-soluihin CAR-reseptoria koodaava geeni ja tarvittaessa muokata solujen muita ominaisuuksia, kuten niiden kykyä selviytyä kasvaimen immunosuppressiivisessä mikroympäristössä. Nykyiset geenimuokausmenetelmät voidaan jakaa viruspohjasiin ja ei-viruspohjasiin tekniikoihin, joista virusvektorit ovat kliinisessä käytössä yleisempiä (Arabi ja muut 2022).

CAR-T-solujen valmistuksessa käytetään lentivirus- ja retrovirusvektoreita (Arabi ja muut 2022). Nämä vektorit ovat muokattuja, lisääntymiskyvyttömiä viruksia, jotka toimivat geneettisinä kuljetusvälineinä. Lentivirusvektorit pystyvät muokkaamaan myös jakautumattomia T-soluja ja integroivat CAR-geenin pysyvästi solun genomiin, mikä tekee niistä erityisen hyviä immunoterapiassa (Fang ja muut 2025). Retrovirusvektorit puolestaan vaativat solun jakautumisen integroitumista varten, mutta niiden turvallisuusprofiili tunnetaan hyvin pitkän kliinisen käytön ansiosta. (Barquinero ja muut 2004).

Virusvektorien etuina ovat korkea muokkaustehokkuus ja pysyvä CAR-geenin ilmentyminen, mutta niiden valmistus on kallista ja monimutkaista. Lisäksi niihin liittyy teoreettinen riski insertionaalisesta mutageneesistä (Bushman 2020). Insertionaalinen mutageneesi tarkoittaa tilannetta, jossa vektorin genomi integroituu sattumanvaraiseen kohtaan isäntäsolun DNA:ssa ja voi häiritä geenien normaalia toimintaa tai aktivoida onkogeenejä. Modernien vektorien suunnittelu ja turvallisuusmekanismit ovat kuitenkin vähentäneet tämän riskin erittäin pieneksi, ja retrovirusvektoreiden pitkä kliininen käyttö on osoittanut niiden olevan yleisesti turvallisia (Barquinero ja muut 2004).

Geneettisen muokkauksen jälkeen T-soluja kasvatetaan bioreaktoreissa, jotta saavutetaan kliiniseen antoon riittävä solumäärä (Ayala Ceja ja muut 2024). Kasvuolosuhteet on optimoitu T-solujen kasvulle sytokiinien avulla. Kasvatuksen päätavoitteena on lisätä T-solujen määrää, mutta kasvuolosuhteet myös eliminoivat muita solutyyppisiä.

CAR-T-soluille suoritetaan laadunvarmistus, joka sisältää useita kriittisiä testejä, kuten steriiliys- ja endotoksiinitestit, elinkyvyn arvioinnin, CAR-ilmentymisen mittauksen virtausytometrialla sekä potenttiustestit, joilla varmistetaan solujen toiminnallinen aktiivisuus (Marton ja muut 2025). Laadunvarmistus on olennainen osa valmistusprosessia, sillä CAR-T-solut ovat yksilöllinen, potilaskohtainen lääkevalmiste, jonka turvallisuus ja teho riippuvat tuotteen kriittisistä laatutekijöistä. Valmiit CAR-T-solut pakastetaan ja lähetetään takaisin sairaalaan.

4 CAR-T-soluhoito kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa

4.1 Solujen siirto potilaaseen

Kun CAR-T-solut on valmistettu ja vapautettu kliiniseen käyttöön, ne siirretään potilaaseen. Siirtovaihe on kliinisesti kriittinen, sillä se määrittää hoidon alkuvaiheen turvallisuuden ja vaikuttaa CAR-T-solujen myöhempään proliferaatioon, persistenssiin ja hoitovasteeseen. Infuusiota edeltää lähes aina lymfodepletoiva esilääkitys, joka on olennainen osa hoidon onnistumista.

Lymfodepleetio toteutetaan yleensä fludarabiinin ja syklofosamidin yhdistelmällä. Esilääkityksen tarkoituksena on vähentää potilaan omien lymfosyyttien määrää ja luoda tilaa CAR-T-solujen proliferaatiolle. Lymfodepleetio lisää sytokiinien, kuten IL-7:n ja IL-15:n, vapautumista, mikä tukee CAR-T-solujen eloonjäämistä ja kasvua (Canelo-Vilaseca ja muut 2025).

CAR-T-solut annetaan potilaalle yhtenä laskimonsisäisenä infuusiona. Infuusion aikana potilasta seurataan tarkasti, sillä varhaiset haittavaikutukset voivat alkaa jo muutaman tunnin sisällä, ja hoitotiimillä tulee olla valmius aloittaa välitön hoito akuuttien reaktioiden kehittyessä. Potilaita seurataan sairaalassa infuusion jälkeen vielä 10-28 päivää (Blood Cancer UK 2025).

Ensimmäisten päivien aikana CAR-T-solut lisääntyvät voimakkaasti, ja tätä ekspansiota voidaan seurata virtaussytometrialla ja PCR-pohjaisilla menetelmillä (Turicek ja muut 2023). Kliinisesti ekspansio näkyy usein kuumeena ja tulehdusreaktiona, mutta se on myös merkki hoidon tehosta (Wakabayashi ja muut 2025). Ensimmäinen hoitovaste arvioidaan yleensä noin kuukauden kuluttua hoidon alusta, ja syvempi vaste, kuten MRD-negatiivisuus, arvioidaan kolmen kuukauden kuluttua. KLL-potilailla vaste voi kehittyä hitaammin kuin muissa B-solumaligniteeteissa, mikä liittyy T-solujen uupumukseen ja kasvaimen immunosuppressiiviseen mikroympäristöön (Can ja muut 2022).

4.2 Haittavaikutukset ja rajoitukset

Kuten suurimpaan osaan muihinkin lääketieteellisiin hoitoihin, niin myös CAR-soluhoitoon liittyy haittavaikutuksia ja muita rajoituksia. Yksi merkittävin rajoite on hoidon kustannukset, sillä esimerkiksi Suomessa CAR-T-soluhoidon hinta on tällä hetkellä noin 350 000 euroa per potilas. Hoitoon liittyy lisäksi myös muita kustannuksia, jotka voivat johtua esimerkiksi komplikaatioista. Näiden kustannusten on arvioitu olevan vähintään 12 000 euroa hoitoa kohden.

Suomessa valmistetaan tällä hetkellä CAR-T-soluja kliinisiin tutkimuksiin, mutta ei vielä kaupallisesti (Punainen Risti 2025), minkä takia T-solut joudutaan lähettämään esimerkiksi Yhdysvaltoihin muokattavaksi. Kriittisessä tilassa olevalle potilaalle valmistusaika saattaa olla liian pitkä.

CAR-T-soluhoidon liittyy vakavia terveydellisiä haittavaikutuksia, jotka johtuvat CAR-T-soluhoidon immuunijärjestelmää kiihdyttävästä vaikutuksesta. Kaksi yleisintä haittavaikutusta ovat sytokiinin vapautumisoireyhtymä (engl. cytokine release syndrome, CRS) ja immuunivastesolujen neurotoksisuusoireyhtymä (engl. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) (Lu ja Jiang 2022).

CRS syntyy, kun hoidon CAR-T-solut aktivoituvat kohdesoluihin tarttuessaan, mikä saa elimistön immuunisolut vapauttamaan suuria määriä tulehdusta aiheuttavia sytokiineja, kuten IL-6:ta (Schroeder ja muut 2024). Tämä aiheuttaa voimakkaan tulehdusreaktion, jonka seurauksena voi tulla kuumetta, väsymystä ja flunssan kaltaisia oireita. Lisäksi se voi johtaa verisuonten vuotoihin, kudosten turpoamiseen ja immuunijärjestelmän liialliseen aktivoitumiseen. Immuunijärjestelmän liiallinen aktivoituminen lisää tulehdusta ja pahentaa CRS:n oireita, jolloin tilanne voi muistuttaa sepsistä eli vakavaa infektio-oireyhtymää, jonka oireita ovat matala verenpaine, nopea syke sekä elinten toimintahäiriöt. CRS:n vakavuutta voidaan arvioida erilaisilla pisteytysjärjestelmillä.

CRS:n hoito riippuu sen vaikeusasteesta ja perustuu tukihoitoon sekä harkittuun IL-6:ta estävän vasta-aineen, tosilitsumabin, käyttöön (Rogosic ja Ghorashian 2020). Tapauksissa, joissa vaikeaa CRS:ää sairastavat potilaat eivät reagoi tosilitsumabiin, voidaan käyttää kortikosteroideja. Kortikosteroidit voivat kuitenkin heikentää T-solujen toimintaa ja proliferaatiota.

ICANS on äkillinen reaktio, joka ilmenee yleensä hieman CRS:n jälkeen, mutta useimmiten 10 päivän sisällä CAR-T-infusiosta (Schroeder ja muut 2024). ICANS on neurologinen ja neuropsykiatrinen oireyhtymä, jonka vakavuus vaihtelee lievästä vaikeaan.

Yksi CAR-T-soluhoidon merkittävimmistä haasteista on antigeenin karkaaminen (engl. antigen escape), mikä tarkoittaa kasvainten kykyä kehittää vastustuskykyä yksittäistä antigeeniä tunnistavia CAR-rakenteita vastaan (Sternier ja Sternier 2021b). Eli syöpäsolut muuttuvat niin, että ne eivät enää ilmennä pinnallaan sitä antigeeniä, jota CAR-T-solut on luotu tunnistamaan. Tällöin CAR-T-solut eivät tunnista syöpäsoluja, mikä johtaa taudin uusiutumiseen.

CAR-T-soluhoido voi aiheuttaa myös on-target off-tumor -toksisuutta, eli haittavaikutuksia, jotka syntyvät siitä, että kohdeantigeeni löytyy myös normaalista solusta (Kampouri ja muut 2023). KLL:n hoidossa useimmiten käytetyn CD19:n ilmentyminen rajoittuu pääosin normaaleihin B-soluihin ja KLL-syöpäsoluihin (Fraietta, Schwab, ja muut 2016). Tämä johtaa CD19+ B-solujen aplasiaan ja usein myös hypogammaglobulinemiaan, mikä lisää infektioriskiä erityisesti hoidon ensimmäisten 28 päivän aikana (Hill ja muut 2019). Tämä on erityinen huolenaihe etenkin potilailla, joilla on jo immuunipuutos.

Tehokas CAR-T-soluhoido edellyttää, että solut pystyvät kulkeutumaan kasvainmikroympäristöön (engl. tumor microenvironment, TME) ja tunkeutumaan sinne riittävästi. KLL:ssä, kuten monissa muissakin syövässä, TME voi olla vahvasti immunosuppressiivinen, mikä heikentää CAR-T-solujen toimintaa ja lyhentää niiden elinaikaa elimistössä (Borogovac ja Siddiqi 2024).

T-solujen uupumus on KLL:lle tyypillinen immunologinen häiriö, joka syntyy pitkäaikaisen antigeenistimulaation ja kasvaimen voimakkaasti immunosuppressiivisen mikroympäristön seurauksena. KLL-potilaiden solut ilmentävät runsaasti inhiboivia reseptoreita, kuten PD-1, TIM-3 ja LAG-3 (Fraietta ja muut 2018). Inhiboivat reseptorit heikentävät solujen aktivaatiota, sytotoksisuutta ja kykyä muodostaa tehokkaita immunologisia synapseja. Samalla T-solujen aineenvaihdunta ja proliferaatiokyky heikkenevät, mikä johtaa siihen, että solut väsyvät nopeasti eivätkä kykene ylläpitämään pitkäkestoista immuunivastetta (Nagasaki ja Togashi 2022).

4.3 Soluhoidon tilanne nykypäivänä

Maailmanlaajuisesti CAR-T-soluhoidon markkina on ollut vuonna 2024 4,6 miljardia dollaria ja sen odotetaan nousevan 25,1 miljardiin dollariin vuoden 2029 loppuun mennessä (Research And Markets 2025). Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (The U.S. Food and Drug Administration, FDA) on hyväksynyt seitsemän CAR-T-soluterapiaa kliiniseen käyttöön verisyöpien hoidossa. Maaliskuussa 2024 FDA hyväksyi lisokabtageenimaraleuseelin (Breyanzi) käytettäväksi KLL:n hoidossa (Frellick 2024). Breyanzi-hoido on tarkoitettu aikuisille potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kaksi aiempaa hoitoa ja ovat relapsoivia eli uusiutuvia tai refraktaarisia eli resistenttejä hoidolle. Aiempien hoitojen on täytynyt sisältää BTK- ja BCL-2-estäjät. Breyanzi-hoido ei siis ole KLL:n kohdalla ensisijainen hoito, vaan siihen päädytään, kun aiemmat hoidot eivät ole tehonneet tai tauti uusiutuu.

Breyanzi on hyväksytty EU:ssa muille lymfoomatyypeille, mutta ei KLL:n hoitoon (”Breyanzi | European Medicines Agency (EMA)” 2025). Breyanzi sisältää lisokabtageenimaraleuseelia, joka on yhdistelmä potilaalta kerättyjä CD8+ - ja CD4+ -T-soluja, joihin on lisätty CD19-proteiiniin kiinnittyvä CAR-reseptori.

Breyanzi-hoidon tehokkuutta ja turvallisuutta tutkittiin TRANSCEND CLL 004 -tutkimuksessa aikuisilla potilailla, joilla oli relapsoiva tai refraktaarinen KLL tai pienisolainen lymfooma (Siddiqi ja muut 2023). Tutkimukseen osallistui 137 potilasta, joista lääke onnistuttiin valmistamaan 131 potilaalle (96 %) ja sitä infusioitiin 117 potilaalle. Potilaille annettiin lääkettä kahdessa eri annoskoossa: 50×10^6 CAR-T-solua (annostaso 1) tai 100×10^6 CAR-T-solua (annostaso 2). Mediaaniaika leukofereesistä infuusioon oli 36 päivää. Potilaiden mediaani-ikä oli 65 vuotta, ja 83 prosentilla potilaista oli riskitekijöitä, kuten del(17p) tai TP53-mutaatioita. Taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaani oli 11,9 kuukautta. Ja kokonaiselinajan mediaani oli 30,3 kuukautta. Annostasolla 2 arvioiduista potilaista 18 % saavutti täydellisen hoitovasteen tai remission.

Tutkimuksessa CRS-tapaukset olivat yleisiä, mutta pääosin lieviä tai keskivaikeita (Siddiqi ja muut 2023). Neurotoksisuutta esiintyi lähes puolella potilaista, mutta vakavat tapaukset olivat harvinaisia ja hoidettavissa. Kuolemantapaukset johtuivat pääosin taudin etenemisestä. Liso-cel-hoitoon suoraan liittyviä kuolemia oli vain yksi. Kokonaisuutena turvallisuustulokset osoittavat, että liso-cel on kliinisesti käyttökelpoinen vaihtoehto pitkälle edenneen KLL:n hoidossa. Vaikka haittavaikutuksia esiintyy runsaasti, niiden profiili on ennustettava ja pääosin hallittavissa, ja hoidon hyöty-haittasuhde on suotuista potilasryhmässä, jolla hoitovaihtoehdot ovat rajalliset.

Euroopassa ja Suomessa CAR-T-hoitoa annetaan KLL:n hoitoon toistaiseksi pääosin kliinisten tutkimusten yhteydessä tai yksittäistapauksissa erityisjärjestelyin, ja hoidon laajamittainen käyttöönotto edellyttää edelleen sekä turvallisuusprofiilin että pitkäkestoisten vasteiden vahvistamista. Euroopassa on tällä hetkellä käynnissä kaksi kliinistä tutkimusta CAR-T-hoidosta KLL:n hoidossa (Künkele 2026). Kokonaisuudessaan CAR-T-hoito tarjoaa tehokkaan vaihtoehdon myöhäisen linjan KLL-hoidossa, mutta sen käyttö vaatii tarkkaa seuranta ja erikoistuneen hoitoympäristön.

5 CAR-T-hoidon kehityssuunnat

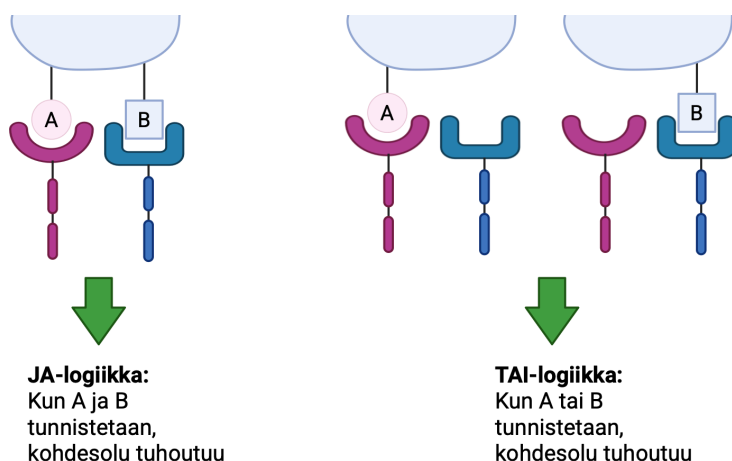
Vaikka CAR-T-hoidot ovat jo vakiinnuttaneet asemansa aggressiivisten B-solulyymfoomien ja tiettyjen akuutin leukemian muotojen hoidossa, KLL:n kohdalla kehitys on edelleen siirtymävaiheessa.

Kansainvälisesti tutkimus etenee nopeasti, mutta käytännön kliininen käyttö on toistaiseksi rajallista.

Hoidon hinta tulee laskemaan, kun saadaan kehitettyä kotimaisia valmistusprosesseja, jotka vähentäisivät ulkomaisiin palveluihin liittyviä kustannuksia. Kotimainen valmistus myös lyhentäisi solujen valmistukseen kuluva aikaa, jolloin kriittisessä tilanteessa valmiita CAR-T-soluja saadaan nopeammin.

CAR-T-solujen valmistus on logistisesti ja teknisesti vaativa prosessi, ja sen kehittämiseksi tutkitaan parhaillaan uusia ratkaisuja, kuten allogeenisia ”off-the-shelf” CAR-T-soluja, jotka voitaisiin valmistaa terveiltä luovuttajilta ja antaa potilaille ilman yksilöllistä tuotantoa (Castelli ja muut 2022). Tällaiset menetelmät voisivat merkittävästi nopeuttaa hoitoon pääsyä ja vähentää kustannuksia, mutta niihin liittyy edelleen haasteita, kuten hyljintäreaktioiden riski.

Merkittävä kehitysaskel liittyy myös haittavaikutusten minimointiin. Uudet kohdeantigeenit ja kohdistusstrategiat voisivat vähentää on-target off-tumor -toksisuutta, antigeenin karkaamisen riskiä ja parantaa hoitovastetta KLL:n hoidossa. Kohdeantigeenien osalta tutkimus on laajentunut CD19:n lisäksi CD20:een, ROR1:een, kevytketjuihin (κ ja λ), Fc μ R:ään, CD23:een, BAFF-R:ään ja BCMA:han (Borogovac ja Siddiqi 2024). Koska mikään yksittäinen antigeeni ei ole täysin kasvaimelle spesifinen, CAR-T-solujen suunnittelussa voidaan hyödyntää Boolean-logiikkaan perustuvia mekanismeja, kuten JA- sekä TAI- logiikkaportteja (kuva 3) (Flugel ja muut 2023).

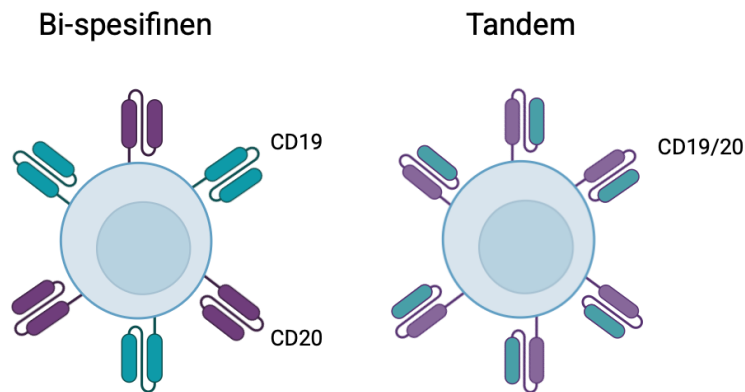


Kuva 3. Boolean-logiikkaa perustuvat JA- sekä TAI-logiikkaportit. JA-portissa CAR-T-solun tehokas aktivaatio edellyttää kahden KLL-soluille tyypillisen antigeenin samanaikaista tunnistamista. TAI-portissa CAR-T-solu aktivoituu, kun toinen antigeeneistä tunnistetaan. Kuva tehty Biorender.com.

JA-portin tavoitteena on parantaa CARin spesifisyyttä silloin, kun kohdeantigeeniä esiintyy myös terveissä soluissa (Hamieh ja muut 2023). JA-portissa CAR-T-solun tehokas aktivaatio edellyttää kahden KLL-soluille tyypillisen antigeenin samanaikaista tunnistamista. Antigeenit ilmenevät yhdessä KLL-soluissa, mutta normaaleissa B-soluissa ilmenee vain toinen niistä. Kumpikaan signaali ei yksinään riitä aktivoimaan T-solua tai käynnistämään kohdesolun tuhoamista, vaan aktivaatio tapahtuu vasta, kun molemmat reseptorit sitoutuvat omiin kohteisiinsa samanaikaisesti.

JA-portti voisi olla erityisen merkityksellinen KLL:ssä, sillä yleisesti käytetyt kohdeantigeenit, kuten CD19 ja CD20, ilmenevät myös normaaleissa B-soluissa (Mukkamalla ja muut 2025). JA-portin avulla voidaan yhdistää esimerkiksi CD19 ja KLL-soluille spesifisempi ROR1-antigeeni, jolloin T-solu aktivoituu vain, jos molemmat antigeenit ovat läsnä (Baskar ja muut 2008).

Bi-spesifisissä CAR-T-soluissa hyödynnetään TAI-logiikkaa (Zah ja muut 2016). Bi-spesifisissä CAR-T-soluissa on kaksi eri CARia, jolloin ne voivat tunnistaa samaan aikaan esimerkiksi CD19- ja CD20-antigeenejä (kuva 4). CAR-T-solu aktivoituu, kun toinen antigeeni on läsnä.



Kuva 4. Bi-spesifisen CARin ja tandem-CARin rakenteet. Bi-spesifisissä CAR-T-soluissa on kaksi eri CARia. Tandem-CARissa kaksi antigeeniä sitovaa tunnistusdomeenia on yhdistetty ja sisällytetty yhteen CARiin. Kuva tehty Biorender.com.

Tandem-CARissa kaksi antigeeniä sitovaa tunnistusdomeenia yhdistetään ja sisällytetään yhteen CARiin (Bolsée ja muut 2025). Eli kaksi toisistaan riippumatonta, monospesifiä CARia ilmennetään yhdessä T-solun pinnalla. Tämä rakenne mahdollistaa CAR-T-solun samanaikaisen kohdistumisen kahteen eri antigeeniin. Toisin kuin bi-spesifisissä CAR-T-soluissa, joissa on kaksi erillistä CAR:ia peräkkäin, tandem-CAR yhdistää molemmat tunnistavat osat yhdeksi molekyyliksi. Tandem-CAR-T-solut toimivat TAI-logiikalla.

TME:n immunosuppressiivisuutta ja T-solujen uupumusta voitaisiin korjata yhdistämällä CAR-T-hoito esimerkiksi BTK-estäjiin, jotka voivat parantaa T-solujen toimintaa ja lisätä CAR-T-solujen pysyvyyttä (Borogovac ja Siddiqi 2024). Esimerkiksi ibrutinibiin ja CAR-T-soluhoidon yhdistelmän on tutkittu parantavan hoidon tehoa sekä turvallisuutta (Fraietta, Beckwith, ja muut 2016). Tutkimuksessa huomattiin, että pitkäaikainen ibrutinibihoito korjasi KLL-potilaiden T-solujen toimintahäiriöitä, mikä parantaa CAR-T-soluhoidon tehoa. Lyhytaikainen ibrutinibialtistus ei vaikuttanut T-solujen toimintaan, mutta vähintään 5 kuukauden hoito palautti T-solujen proliferaatiokyvyn tasolle, joka muistutti nuorten terveiden luovuttajien soluja. Ibrutinibi vähensi useiden T-soluja estävien reseptorien ilmentymistä (Fraietta, Beckwith, ja muut 2016). Lisäksi se heikensi kasvaimen T-soluja lamaavaa vaikutusta, mikä johti immunosuppression vähenemiseen ja T-solujen parempaan toimintaan.

6 Yhteenveto

Tässä tutkielmassa tarkasteltiin CAR-T-soluhoidon kroonisen lymfaattisen leukemian näkökulmasta ja analysoitiin syitä siihen, miksi hoidon teho ja kliininen hyöty jäävät usein heikommiksi kuin muissa B-solumaligniteeteissa. KLL:n biologiset erityispiirteet, kuten T-solujen krooninen uupumus ja immunosuppressiivinen kasvainmikroympäristö, asettavat merkittäviä haasteita CAR-T-solujen toiminnalle.

Keskeinen havainto on, että hoidon kehittäminen ei perustu enää yksinomaan CAR-rakenteen voimistamiseen, vaan pikemminkin aktivaation tarkkaan säätelyyn ja kohdistuksen parantamiseen. Boolean-logiikkaan perustuvat strategiat, kuten JA- ja TAI-logiikka, tarjoavat keinoja lisätä hoidon spesifisyyttä ja vähentää haittavaikutuksia tilanteissa, joissa yksittäiset kohdeantigeenit eivät ole kasvaimelle täysin spesifisiä. Erityisesti kaksoiskohdistusstrategiat voivat vähentää antigeenin karkaamiseen liittyvää hoitoresistenssiä.

Lisäksi yhdistelmähoitot, kuten BTK-estäjien ja CAR-T-solujen samanaikainen käyttö, näyttävät lupaavilta keinoilta korjata KLL-potilaiden T-solujen toimintahäiriöitä ja parantaa CAR-T-hoidon tehoa. Valmistusteknologioiden kehittyminen, mukaan lukien allogeeniset CAR-T-solut, voi puolestaan parantaa hoidon saatavuutta ja kustannustehokkuutta tulevaisuudessa.

Yhteenvetona voidaan todeta, että vaikka CAR-T-soluhoidon ei vielä ole vakiintunut KLL:n hoidossa, alan nopea kehitys viittaa siihen, että biologisesti räätälöidyt, loogisesti ohjelmoidut ja yhdistelmähoitot perustuvat lähestymistavat voivat merkittävästi parantaa hoidon tehokkuutta ja turvallisuutta. Tulevaisuuden CAR-T-hoidot KLL:ssä edellyttävät kokonaisvaltaista lähestymistapaa, jossa huomioidaan sekä syöpäsolun että potilaan immuunijärjestelmän erityispiirteet.

Lähteet

- Advanced Cell Therapy Centre. <https://www.veripalvelu.fi/en/for-professionals/advanced-cell-therapies/> (Luettu 11.12.2025)
- Arabi, F., Mansouri, V. & Ahmadbeigi, N. (2022) Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview. *Biomed Pharmacother* **153**:113324.
- Ayala Ceja, M., Khericha, M., Harris, C. M., Puig-Saus, C. & Chen, Y. Y. (2024) CAR-T cell manufacturing: Major process parameters and next-generation strategies. *J Exp Med* **221**:e20230903.
- Bao, C., Gao, Q., Li, L.-L., Han, L., Zhang, B., Ding, Y., ... Wu, X.-H. (2021) The Application of Nanobody in CAR-T Therapy. *Biomolecules* **11**:238.
- Barquinero, J., Eixarch, H. & Pérez-Melgosa, M. (2004) Retroviral vectors: New applications for an old tool. *Gene Ther* **11**:S3–S9.
- Baskar, S., Kwong, K. Y., Hofer, T., Levy, J. M., Kennedy, M. G., Lee, E., ... Rader, C. (2008) Unique Cell Surface Expression of Receptor Tyrosine Kinase ROR1 in Human B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res* **14**:396–404.
- Bendicksen, L., King, L., Cliff, E. R. S. & Kesselheim, A. S. (2025) Discovering a transformative cancer drug: The case of ibrutinib. *Drug Discov Today* **30**:104542.
- Bolsée, J., Violle, B., Jacques-Hespel, C., Nguyen, T., Lonez, C. & Breman, E. (2025) Tandem CAR T-cells targeting CD19 and NKG2DL can overcome CD19 antigen escape in B-ALL. *Front Immunol* **16**:1557405.
- Borogovac, A. & Siddiqi, T. (2024) Advancing CAR T-cell therapy for chronic lymphocytic leukemia: Exploring resistance mechanisms and the innovative strategies to overcome them. *Cancer Drug Resist* **7**:18.
- European Medicines Agency. Breyanzi.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi> (Luettu 15.1.2026)
- Brown, J. R. (2008) Inherited predisposition to chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol* **1**:51–61.

- Bushman, F. D. (2020) Retroviral Insertional Mutagenesis in Humans: Evidence for Four Genetic Mechanisms Promoting Expansion of Cell Clones. *Mol Ther* **28**:352–356.
- Can, I., Cox, M. J., Siegler, E. L., Sakemura, R. & Kenderian, S. S. (2022) Challenges of chimeric antigen receptor T-cell therapy in chronic lymphocytic leukemia: Lessons learned. *Exp Hematol* **108**:1–7.
- Canelo-Vilaseca, M., Sabbah, M., Di Blasi, R., Cristinelli, C., Sureda, A., Caillat-Zucman, S. & Thieblemont, C. (2025) Lymphodepletion chemotherapy in chimeric antigen receptor-engineered T (CAR-T) cell therapy in lymphoma. *Bone Marrow Transplant* **60**:559–567.
- Castelli, S., Young, R. M. & June, C. H. (2022) Off-the-shelf CAR T cells to treat cancer. *Cell Res* **32**:1036–1037.
- Colombo, M., Bagnara, D., Reverberi, D., Matis, S., Cardillo, M., Massara, R., ... Fais, F. (2020) Tracing CLL-biased stereotyped immunoglobulin gene rearrangements in normal B cell subsets using a high-throughput immunogenetic approach. *Mol Med* **26**:25.
- De Santis, G. C., Langhi Junior, D. M., Feitoza, A., Mendrone Junior, A., Kutner, J. M., Covas, D. T., ... Rizzo, S. R. C. P. (2021) Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Consensus on genetically modified cells. V: Manufacture and quality control. *Hematol Transfus Cell Ther* **43**:S35–S41.
- Dias, J., Garcia, J., Agliardi, G. & Roddie, C. (2024) CAR-T cell manufacturing landscape—Lessons from the past decade and considerations for early clinical development. *Mol Ther - Methods Clin Dev* **32**:101250.
- Eichhorst, B., Robak, T., Montserrat, E., Ghia, P., Niemann, C. U., Kater, A. P., ... Mey, U. (2021) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **32**:23–33.
- Fang, E., He, G., Chang, Y., He, Q., Chen, P. & Hu, K. (2025) Application Advances of Lentiviral Vectors: From Gene Therapy to Vaccine Development. *Mol Biotechnol*.
- Flugel, C. L., Majzner, R. G., Krenciute, G., Dotti, G., Riddell, S. R., Wagner, D. L. & Abou-el-Enain, M. (2023) Overcoming on-target, off-tumour toxicity of CAR T cell therapy for solid tumours. *Nat Rev Clin Oncol* **20**:49–62.

- Fraietta, J. A., Beckwith, K. A., Patel, P. R., Ruella, M., Zheng, Z., Barrett, D. M., ... Maus, M. V. (2016) Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia. *Blood* **127**:1117–1127.
- Fraietta, J. A., Lacey, S. F., Orlando, E. J., Pruteanu-Malinici, I., Gohil, M., Lundh, S., ... Melenhorst, J. J. (2018) Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nat Med* **24**:563–571.
- Fraietta, J. A., Schwab, R. D. & Maus, M. V. (2016) Improving Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) with Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Semin Oncol* **43**:291–299.
- Frellick, M. (2024) FDA Approves First-Ever CAR-T Therapy in CLL, SLL. <https://www.oncologynewscentral.com/article/fda-approves-first-ever-car-t-therapy-in-ctl-sll> (Luettu 15.1.2026)
- Guedan, S., Posey, A. D., Shaw, C., Wing, A., Da, T., Patel, P. R., ... June, C. H. (2018) Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation. *JCI Insight* **3**:e96976.
- Hallek, M., Cheson, B. D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G., Döhner, H., ... Kipps, T. J. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* **131**:2745–2760.
- Hamieh, M., Mansilla-Soto, J., Rivière, I. & Sadelain, M. (2023) Programming CAR T Cell Tumor Recognition: Tuned Antigen Sensing and Logic Gating. *Cancer Discov* **13**:829–843.
- Hill, J. A., Giralt, S., Torgerson, T. R. & Lazarus, H. M. (2019) CAR-T – and a side order of IgG, to go? – Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood Rev* **38**:100596.
- Kampouri, E., Little, J. S., Rejeski, K., Manuel, O., Hammond, S. P. & Hill, J. A. (2023) Infections after chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy for hematologic malignancies. *Transpl Infect Dis* **25**:e14157.
- Kontro, M. (2026) Leukemia (verisyöpä). <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00040> (Luettu 14.1.2026)
- Kozarac, S., Ivanovic, J., Mitrovic, M., Tomic Vujovic, K., Arsenovic, I., Suvajdzic-Vukovic, N., ... Antic, D. (2025) Managing novel therapies and concomitant medications in chronic lymphocytic leukemia: Key challenges. *Front Pharmacol* **15**.

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL). <https://www.duodecimlehti.fi/duo13438> (Luettu 11.11.2025)

Künkele, A. The EU CAR-T Handbook.

https://www.ebmt.org/education/carhandbook/?_gl=1*x4914v*_up*MQ..*_ga*NjM1MzYyMzg3LjE3Njk2NzM4NjQ.*_ga_3WD8VFX5KR*czE3Njk2NzM4NjQkbzEkZzAkdDE3Njk2NzM4NjQkajYwJGwwJGgw#/lessons/b8Ad8yd73SpHqh32FzBezVGOqk-2K4Vv (Luettu 29.1.2026)

Lu, J. & Jiang, G. (2022) The journey of CAR-T therapy in hematological malignancies. *Mol Cancer* **21**:194.

Research And Markets. (2025) Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy Market Current Research and Development Status 2025: CAR T-cell Treatments are being Studied in 1,439 Clinical Studies Worldwide. <https://www.globenewswire.com/news-release/2025/04/09/3058508/28124/en/Chimeric-Antigen-Receptor-CAR-T-Cell-Therapy-Market-Current-Research-and-Development-Status-2025-CAR-T-cell-Treatments-are-being-Studied-in-1-439-Clinical-Studies-Worldwide.html> (Luettu 10.12.2025)

Marton, C., Clémenceau, B., Dachy, G., Demerle, C., Derenne, S., Ferrand, C., ... Yakoub-Agha, I. (2025) Harmonisation of quality control tests for academic production of CAR-T cells: A position paper from the WP-bioproduction of the UNITC consortium. *Bone Marrow Transplant* **60**:1209–1217.

Muhammad, N., Mao, Q. & Xia, H. (2017) CAR T-cells for cancer therapy. *Biotechnol Genet Eng Rev*. Noudettu osoitteesta

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02648725.2018.1430465>

Mukkamalla, S. K. R., Taneja, A., Malipeddi, D. & Master, S. R. (2023) Chronic Lymphocytic Leukemia. Teoksessa *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Noudettu osoitteesta <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/>

Nagasaki, J. & Togashi, Y. (2022) A variety of ‘exhausted’ T cells in the tumor microenvironment. *Int Immunol* **34**:563–570.

Porkka, K., Lassila, R., Remes, K., Savolainen, E.-R., & Anttila, P. (2015). Veritaudit. s. 354-365 Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

- Research, C. for B. E. and (2025) BREYANZI. *FDA*. Noudettu osoitteesta
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/breyanzi>
- Rogosic, S. & Ghorashian, S. (2020) CAR-T cell therapy in paediatric acute lymphoblastic leukaemia – past, present and future. *Br J Haematol* **191**:617–626.
- Rybachuk, V. A., Evstratova, E. S., Klabukov, I. D., Ivanov, S. A., Shegai, P. V., Kaprin, A. D. & Baranovsky, D. S. (2024) A Bright Future for Immunotherapy: CAR T-Cell Therapy Promises Revolutionary Changes. *Heal TIMES Oncol Hematol* **22**:71–84.
- Schroeder, T., Martens, T., Fransecky, L., Valerius, T., Schub, N., Pott, C., ... Stölzel, F. (2024) Management of chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell-associated toxicities. *Intensive Care Med* **50**:1459–1469.
- Siddiqi, T., Maloney, D. G., Kenderian, S. S., Brander, D. M., Dorritie, K., Soumerai, J., ... Wierda, W. G. (2023) Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): A multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 study. *Lancet Lond Engl* **402**:641–654.
- Singh, H. & Grosschedl, R. (Toim.) (2005) *Molecular Analysis of B Lymphocyte Development and Activation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Smolej, L., Vodárek, P., Ěcsiová, D. & Šimkovič, M. (2021) Chemoimmunotherapy in the First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia: Dead Yet, or Alive and Kicking? *Cancers* **13**:3134.
- Sterner, R. C. & Sterner, R. M. (2021a) CAR-T cell therapy: Current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J* **11**:69.
- Sterner, R. C. & Sterner, R. M. (2021b) CAR-T cell therapy: Current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J* **11**:69.
- Suchiita, A. & Sonkar, S. C. (2025) Revolutionizing immunotherapy: The next frontier in CAR T-cell engineering. *Crit Rev Oncol Hematol* **211**:104751.
- Suomen Syöpärekisteri. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/syopa-suomessa/> (Luettu 30.10.2025)
- Syöpäsäätiö. <https://syopasaatio.fi/syopa-lukuina/> (Luettu 30.10.2025)

Tapaninen, T. (2025) KLL eli krooninen lymfaattinen leukemia.

<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00821> (Luettu 30.1.2026)

Tkachenko, A., Kupcova, K. & Havranek, O. (2023) B-Cell Receptor Signaling and Beyond: The Role of Iga (CD79a)/Igβ (CD79b) in Normal and Malignant B Cells. *Int J Mol Sci* **25**.

Turicek, D. P., Giordani, V. M., Moraly, J., Taylor, N. & Shah, N. N. (2023) CAR T-cell detection scoping review: An essential biomarker in critical need of standardization. *J Immunother Cancer* **11**.

Wakabayashi, H., Terakura, S., Ishigiwa, K., Ohara, F., Hirano, S., Yokota, H., ... Kiyoi, H. (2025) Simple and early prediction of severe CAR-T-related adverse events after Axi-cel infusion by initial high fever. *Int J Hematol* **122**:106–116.

Zah, E., Lin, M.-Y., Silva-Benedict, A., Jensen, M. C. & Chen, Y. Y. (2016) T Cells Expressing CD19/CD20 Bispecific Chimeric Antigen Receptors Prevent Antigen Escape by Malignant B Cells. *Cancer Immunol Res* **4**:498–508.

Zhang, C., Liu, J., Zhong, J. F. & Zhang, X. (2017) Engineering CAR-T cells. *Biomark Res* **5**:22.

Zhang, Q., Yin, T., Xu, R., Gao, W., Zhao, H., G. Shapter, J., ... Cui, D. (2017) Large-scale immunomagnetic cell sorting of T cells based on a self-designed high-throughput system for potential clinical application. *Nanoscale* **9**:13592–13599.