

Maria Mervaala

CAR-T-SOLUTERAPIA SYÖPÄTAUDEISSA JA
SYÖPÄTAUTIEN ULKOPUOLELLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2025

Maria Mervaala

CAR-T-SOLUTERAPIA SYÖPÄTAUDEISSA JA
SYÖPÄTAUTIEN ULKOPUOLELLA

Turun lääketieteellinen tiedekunta

Kevätlukukausi 2025

Vastuhenkilö: Eriika Savontaus

Lääketieteellinen tiedekunta

MERVAALA, MARIA: CAR-T-soluterapia syöpätaudeissa ja syöpätautien ulkopuolella
Syventävien opintojen kirjallinen työ, 43 s.

Farmakologia

Maaliskuu 2025

Tämä kirjallisuuskatsaus käsittelee CAR-T-soluterapiaa syöpätaudeissa ja sen laajempia käyttötarkoituksia syöpätautien ulkopuolella. CAR-T-soluterapia on syövän täsmähoitoa, jossa potilaan omia T-soluja muokataan niin, että ne tunnistavat ja tuhoavat syöpäsoluja. CAR-T-hoidoilla on saavutettu pysyviä ja pitkäkestoisia remissioita useilla myöhäisvaiheen ja hoitoresistenttien verisyöpä- ja lymfoomapotilailla. FDA on hyväksynyt kuusi CAR-T-lääkettä, jotka kohdistuvat CD19- tai BCMA-antigeeneihin, joita esiintyy lymfooma-, leukemia- sekä myeloomasolujen pinoilla. CAR lyhenne tulee sanoista chimeric antigen receptor eli suomeksi kimeerinen antigeenireseptori, joka ilmenee T-solun pinnalla.

CAR-T-soluterapian menestys syöpätautien hoidossa on innostanut tutkijoita laajentamaan sen käyttötarkoitusta myös syöpätautien ulkopuolelle. CAR-T-soluja on tutkittu esimerkiksi sydän- ja verisuonisairauksien, autoimmuunisairauksien, infektioitautien sekä muiden kiinteiden syöpäkasvainten hoidossa. CAR-T-soluterapialla on saatu lupaavia kliinisiä hoitovasteita erityisesti SLE:n ja myastenia graviksen hoidossa. Huhtikuussa 2024 on meneillään 59 kliinistä tutkimusta, jotka tutkivat CAR-T-soluterapiaa autoimmuunisairauksien hoidossa (English et al. 2024). Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on laajentaa ymmärrystä CAR-T-soluterapian mahdollisuuksista ja pohtia sen tulevia käyttötarkoituksia muissa ei-onkologisissa sairauksissa.

Tämän kirjallisuuskatsauksen aineistona on käytetty vertaisarvioituja, kansainvälisissä tiedelehdissä julkaistuja alkuperäisartikkeleita ja katsausartikkeleita, jotka käsitelivät CAR-T-soluja ja CAR-T-terapiaa syöpätaudeissa ja muissa ei-onkologisissa sairauksissa, sekä CAR-T-immunoterapian kehittyviä menetelmiä. Julkaisut on haettu PUBMED-tietokannasta, ja kirjallisuushaku rajattiin kattamaan viimeisten 10 vuoden aikana julkaistut artikkelit.

Tällä hetkellä CAR-T-soluterapiaa käytetään B-ALL-, NHL-, KLL- ja myeloomapotilaiden hoidossa, mutta tulevaisuudessa sen käyttö tulee laajenemaan myös muihin sairauksiin (English et al. 2024). Tutkimukset osoittavat lupaavia tuloksia CAR-T-soluterapian käytöstä muiden sairauksien, kuten autoimmuunisairauksien, fibroosisairauksien, infektioitautien hoidossa. Teknologia kehittyy ja tutkimukset laajenevat, mikä auttaa avartamaan näkemystämme immunoterapian käyttömahdollisuuksista syöpätautien ulkopuolella.

Avainsanat: CAR-T-soluterapia, immunoterapia

Sisällys

- 1 Johdanto
- 2 CAR-T-solujen valmistus
 - 2.1 CAR-T-solujen valmistus in vitro
 - 2.2 CAR-T-solujen valmistus in vivo
- 3 CAR-T-solujen rakenne ja vaste solutasolla
- 4 CAR-T-soluterapia syöpätaudeissa
- 5 CAR-T-soluterapian haittavaikutuksia ja haasteita
 - 5.1 Yksilön haittavaikutukset
 - 5.2 CAR-T-soluterapian muita haasteita
- 6 Tulevaisuuden näkymiä
 - 6.1 Autoimmuunisairaudet
 - 6.1.1 Systeminen lupus erythematosus
 - 6.1.2 Myastenia gravis
 - 6.4 Sydäninfarkti
 - 6.5 Muut fibroosisairaudet
 - 6.6 Kiinteät tuumorit
 - 6.7 Infektiotaudit
- 7 Tulevaisuuden vaihtoehtoisia menetelmiä
- 8 Pohdinta

1 Johdanto

Viime vuosikymmenen aikana CAR-T-soluterapia on muuttanut onkologian alaa merkityksellisesti ja sillä on pystytty hoitamaan aiemmin parantumattomia hematologisia syöpiä (Baker et al. 2023). CAR-T-soluterapia on yksilöllistä syövän täsmähoitoa, jonka avulla aktivoidaan potilaan omaa immuunipuolustusta hyökkäämään tehokkaammin syöpäsoluja vastaan. CAR-T-solut valmistetaan geneettisesti muokkaamalla potilaan omia T-soluja. Niihin siirretään halutunlainen geeni, jonka seurauksena solut alkavat ilmentämään pinnoillaan kasvainsoluja tunnistavaa ja T-soluja aktivoivaa pintaproteiinia eli CAR-reseptoria. CAR lyhenne tulee sanoista chimeric antigen receptor eli suomeksi kimeerinen antigeenireseptori, joka ilmenee T-solun pinnalla. (Leppä ja Vettenranta 2019)

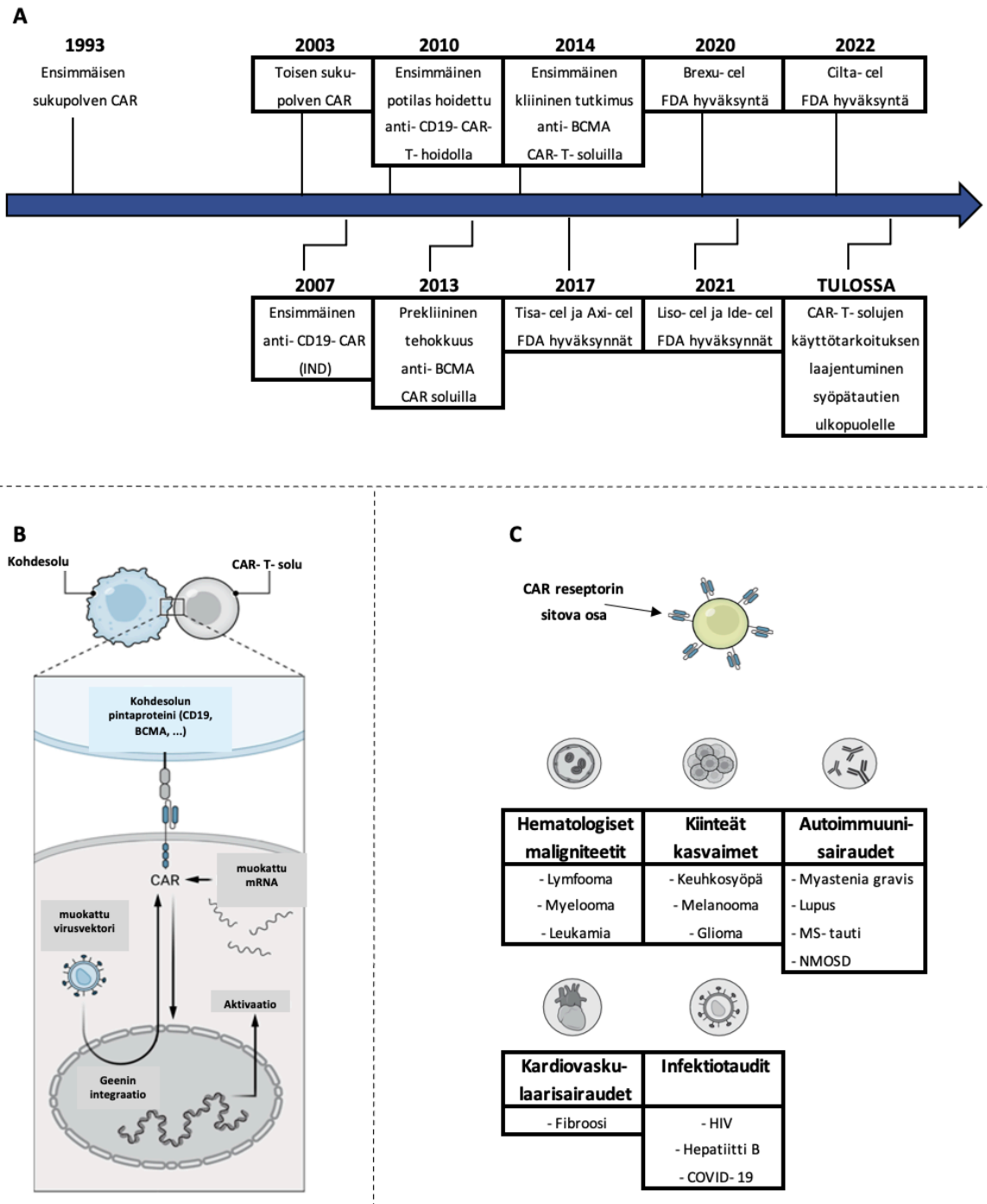
Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA hyväksyi ensimmäisen useita B-solusyöpiä vastaan suunnatuista CAR-T-soluhoidoista elokuussa 2017 (Mullard 2017). Tähän mennessä on hyväksytty kuusi CAR-T-lääkettä: tisageenilekluseeli (Kymriah), aksikabtageeni siloleuseeli (Yescarta), breksukabtageeni autoleuseeli (Tecartus), lisokabtageeni maraleuseeli (Breyanzi), idekabtageeni vikleuseeli (Abecma) ja ciltakabtageeni autoleuseeli (Carvykti) (English et al. 2024). Nämä CAR-T-lääkkeet ovat kohdennettu CD19- tai BCMA-antigeneihin, joita esiintyy lymfooma-, leukemia- sekä multipplel myeloomasolujen pinnoilla. CD19 on tyypillinen B-solujen pinta-antigeeni (Kochenderfer et al. 2013), ja BCMA eli B-cell maturation antigen esiintyy tyypillisesti plasmassolujen (Mikkilineni et al. 2021) sekä plasmasytoidisten dendriittisolujen pinnoilla (Schuh et al. 2017).

CD19-CAR-T-soluhoidoja on hyväksytty Euroopassa kolme, Yescarta, Kymriah sekä Breyanzi. Nämä hoidot ovat kohdennettu CD19-antigeeniä ilmentäviin verisyöpiin ja lymfoomiin. Hoitojen käyttö rajoittuu tilanteisiin, joissa potilaan ennuste on erityisen huono eikä muita parantavia hoitokeinoja enää ole käytettävissä. Suomessa CAR-T-soluhoidot aloitettiin helmikuussa 2019. (Leppä ja Vettenranta 2019) CAR-T-hoitojen myötä ollaan saavutettu pysyviä ja pitkäkestoisia remissioita useilla myöhäisvaiheen ja hoitoresistenttien verisyöpä- ja lymfoomapotilailla (English et al. 2024).

Huolimatta CAR-T-hoitojen kliinisestä tehokkuudesta verisyöpien hoidossa, vakavia haittavaikutuksia voi ilmetä yksilötasolla. CAR-T-solujen eksponentiaalinen jakautuminen ja

kohdesolujen eliminointi lyhyessä ajassa vapauttavat runsaasti sytokiineja, mikä voi johtaa sytokiiniin vapautumisoireyhtymään ja neurotoksisuuden kehittymiseen. (Bonifant et al 2016) Muita tuotantoon liittyviä haasteita ovat hoitojen hinnat ja rajallinen saatavuus. CAR-T-solujen suunnittelu ja rakentaminen on monimutkaista ja vaatii erityisosaamista. Valmistus tapahtuu tällä hetkellä Yhdysvalloissa, mikä hankaloittaa hoitojen saatavuutta. Solujen valmistus kestää kolmesta neljään viikkoa, mikä on osalle potilaista liian pitkä odotusaika. (Leppä ja Vettenranta 2019)

CAR-T-soluterapian menestys syöpätautien hoidossa on inspiroinut tutkijoita tutkimaan hoidon käyttötarkoituksen laajentamista syöpätautien ulkopuolelle. (Kuva 1.) Koska CAR-T-solujen kohdeantigeeniksi voidaan muokata mikä tahansa solujen pinta-antigeeni, on tutkimuksissa selvitetty immunoterapian käyttötarkoituksia muiden sairauksien, kuten sydän- ja verisuonisairauksien, autoimmuunisairauksien, infektioitautien sekä muiden kiinteiden tuumorien hoidossa. (Aghajanian et al. 2022)



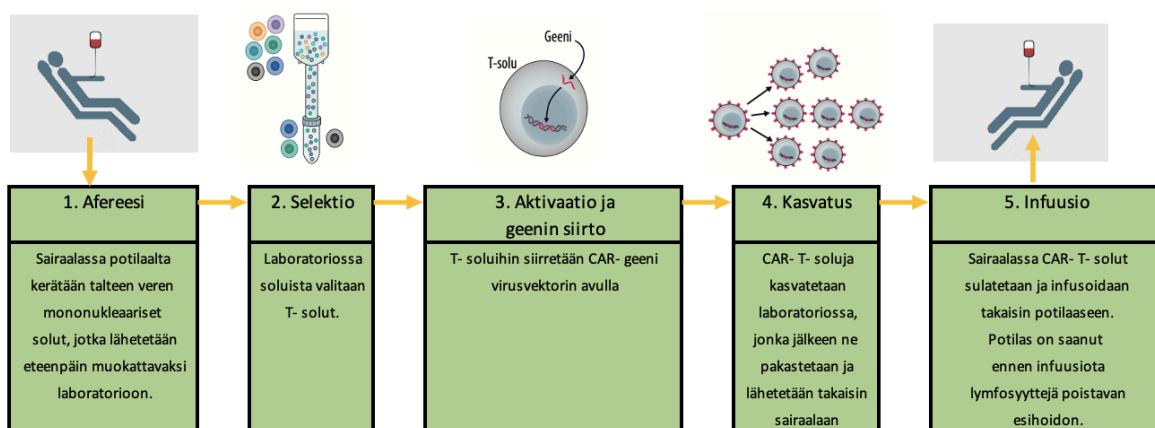
Kuva 1. A) CAR-T-soluterapian kehityksen aikajana, kliiniset kokeilut ja FDA:n hyväksynnät. IND, investigational new drug; Tisa-cel, tisageenilekleuseeli; Axi-cel, aksikabtageeni siloleuseeli; Brexu-cel, breksukabtageeni autoleuseeli; Liso-cel, lisokabtageeni maraleuseeli; Ide-cel, idekabtageeni vikleuseeli; Cilta-cel, ciltakabtageeni autoleuseeli. B) Kohdesolun tunnistessaan CAR-T-solu aktivoituu, jakautuu ja eliminoi kohdesolun. C) CAR-T-soluterapian uusia terapeuttisia alueita. NMOSD; neuromyelitis optica spectrum disorder. HBV; hepatitis B virus. Muokattu lähteestä English Emily P. , Rachel N. Swingler, Simran Patwa, Mehmet Tosun, James F. Howard Jr., Miloš D. Miljković,

Christopher M. Jewell. Engineering CAR-T therapies for autoimmune disease and beyond. *Science Translational Medicine* English et al., *Sci. Transl. Med.* 16, eado2084 (2024) 30 October 2024.

2 CAR-T-solujen valmistus

2.1 CAR-T-solujen valmistus in vitro

Perinteisessä CAR-T-solujen valmistusmenetelmässä afereesissä potilaalta kerätään sairaalaolosuhteissa veren mononukleaariset solut, jotka lähetetään eteenpäin laboratorioon geneettisesti muokattaviksi. Laboratoriossa verisoluista valikoidaan erilleen T-solut. Eristettyjen T-solujen genomiin integroidaan geeninsiirron avulla halutunlainen CAR-geeni, jonka myötä T-solut aktivoituvat ja alkavat ilmentämään pinnoillaan uutta CAR-pintaproteiinia eli CAR-reseptoria. Samalla CAR-T-solut jakautuvat. Solujen kasvatusta jatketaan laboratoriossa, ja lopulta valmiit CAR-T-solut pakastetaan ja lähetetään takaisin sairaalaan. Sairaalaolosuhteissa CAR-T-solut sulatetaan ja palautetaan takaisin samalle potilaalle. Ennen CAR-T-soluinfuusiota potilaalle annetaan lymfosyyttejä poistava kemoterapiahoito, jotta uusilla T-soluilla olisi optimaaliset olosuhteet jakautua ja aktivoitua elimistössä. (Korhonen et al. 2018) Perinteistä CAR-T-solujen valmistusta ollaan kuvattu kuvassa 2.



Kuva 2. CAR-T-solujen valmistus in vitro. Muokattu lähteestä Leppä Sirpa ja Vettenranta Kim. CAR-T-soluhoido - mitä ja millä hinnalla? *Läketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2019;135(12):1202-6.

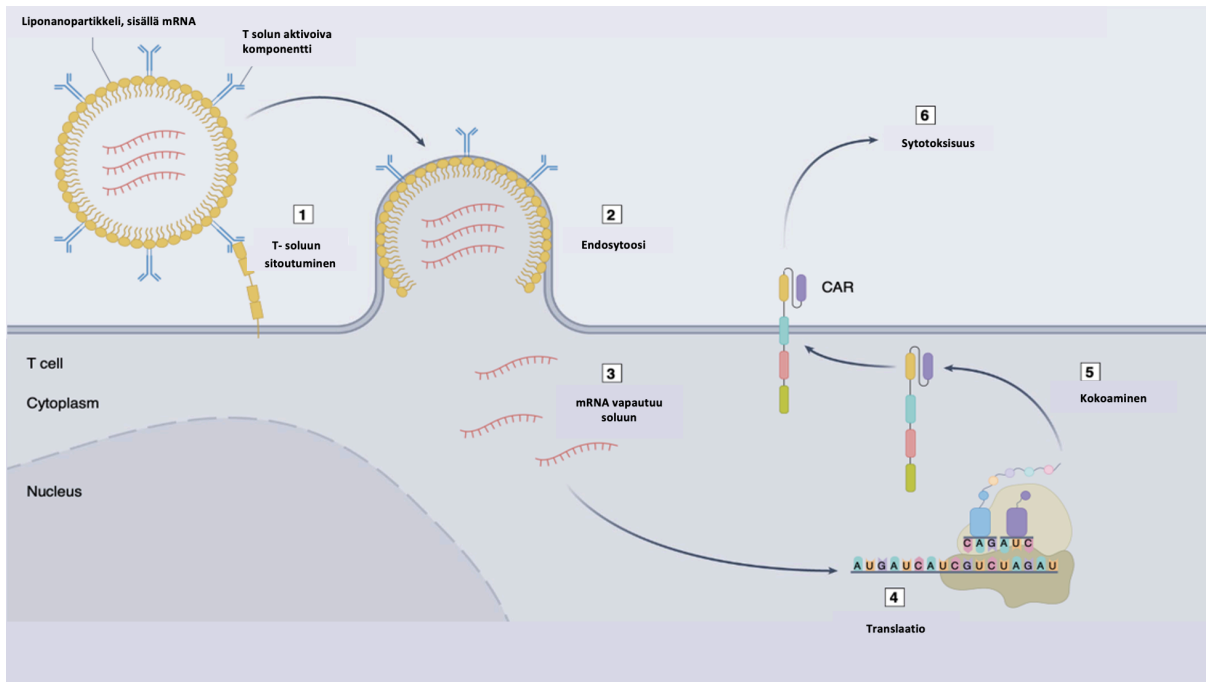
2.2 CAR-T-solujen valmistus in vivo

Perinteisen valmistustavan lisäksi vaihtoehtoinen tapa muokata potilaan T-soluja tapahtuu LNP-mRNA-teknologiaa hyödyntäen. (Kuva 3.) Lähetti-RNA (mRNA) kuljetetaan potilaan elimistöön liponanopartikkelien (LNP) avulla, eräänlaisena rokotteen kaltaisena valmisteena. Tämä valmistustapa on saanut lisää huomiota ja rahoitusta COVID-19-rokotteen innoittamana, jonka valmistuksessa hyödynnettiin liponanopartikkeleita ja mRNA:ta menestyksekkäästi. (Aghajanian et al. 2022)

Liponanopartikkelit on vuorattu T-tappajasoluja aktivoivalla pinta-antigeenillä. Verenkierrossa kohdatessaan T-solun LNP endosytoituu ja vapauttaa sen sisällä olevan mRNA:n T-solun sisään. Lähetti-RNA käynnistää T-solussa geeninluennan ja proteiinisynteesin lopputuloksena syntyy CAR-proteiinia. Elimistössä syntyy tällä tavoin CAR-T-solu. (Kuva 3.) T-solut ilmentävät CAR-reseptoria pinnoillaan vain väliaikaisesti, ilman mRNA:n genomi-integroitumista T-soluihin. Yksilötasolla saatu vaste on ohimenevä, samankaltainen kuin rokotteesta saatava. Potilaalle voitaisiin tarvittaessa antaa useamman kerran LNP-mRNA- injektio. (English et al. 2024)

LNP-mRNA-teknikalla tuotettuja CAR-T-soluja on tutkittu hiirimalleilla onnistunein tuloksin B-solu leukemiaa sekä sydämen fibrotisoitumista tutkittaessa (Aghajanian et al. 2022). Lisäksi tutkittaessa autoimmuunisairauksia mRNA-CAR-T-solujen valmistustapa on noussut pinnalle (Maus et al. 2013, Beatty et al. 2014). Kliinisissä tutkimuksissa mRNA CAR-T-soluja on tutkittu muun muassa CD19-ilmentävissä hematologisissa maligniteeteissä (Barrett et al. 2011, Barrett et al. 2013), mesoteliinia ilmentävien kiinteiden kasvainten hoidossa, sekä autoimmuunisairauksissa (English et al. 2024).

LNP-mRNA menetelmällä pystytään välttämään ex vivona tapahtuva solujen käsittely ja siten menetelmä voisi tulevaisuudessa alentaa CAR-T-soluterapian kustannuksia, yksinkertaistaa logistiikkaa ja parantaa saatavuutta (Parayath et al. 2021).



Kuva 3. In vivo mRNA-CAR-T-solujen valmistus potilaan elimistössä liponanopartikkeli teknologiaa käyttäen. Muokattu lähteestä Aghajanian Haig , Joel G. Rurik and Jonathan A. Epstein. CAR-based therapies: opportunities for immuno-medicine beyond cancer. *Nature Metabolism* Vol 4 163-169, 2022.

3 CAR-T-solun rakenne ja vaste solutasolla

CAR-T-soluterapian perusperiaatteena on yhdistää T-tappajasolujen sytotoksinen tehokkuus ja B-plasmasolujen vasta-aineiden spesifisyys, jotta syöpäsolut saadaan eliminoitua kohdennetusti.

CAR tulee lyhenteestä chimeric antigen receptor, suomeksi kimeerinen antigeenireseptori. Reseptorissa on kolme osaa: antigeeniin sitoutuva, solukalvon läpäisevä sekä solunsisäinen osa. Antigeeniin sitoutuva osa on peräisin B-plasmasolujen tuottamasta spesifisestä vasta-aineesta, joka tunnistaa halutun kohdeantigeenin. CAR-T-solun sisäiset signaalidomeeniosat puolestaan aktivoivat T-tappajasolujen välittämää sytotoksisuutta. (Baker et al. 2023)

Kun CAR-T-solu sitoutuu kohdeantigeeniinsä syöpäsolun pinnalla, CAR-molekyylin solunsisäiset osat aktivoituvat ja aikaansaavat T-tappajasolun luonnollisen sytotoksisen toiminnon, jonka myötä syöpäsolu tuhoutuu (English et al. 2024).

Kohdatessaan syöpäsoluja CAR-T-solut aktivoituvat ja jakautuvat. Elimistöön syntyy CAR-T-muistisoluja, jotka jäävät osaksi ihmisen immunologista muistia. Yksi CAR-T-solu voi jakautua eksponentiaalisesti ja tappaa satoja, ellei tuhansia kohdesoluja. Kun syöpäsolut ovat tuhoutuneet, CAR-T-muistisolut jäävät kehoon vielä vuosien ajaksi. (Melenhorst et al. 2022) CAR-T-soluhoido aktivoi luontaisesti potilaan kaikkia puolustusjärjestelmän soluja hyökkäämään tehokkaammin syöpäsoluja vastaan (Leppä ja Vettenranta 2019).

4 CAR-T-soluterapia syöpätaudeissa

Syöpätyyppi	Tutkimuskeskus	CAR-T-solun rakenne	CR	ITT CR	Mediaani seuranta-aika	Relapsi määrä	CD19 relapsit	High-gradus/vakava CRS=sytokiinien vapautumisoireyhtymä	High-gradus/vakava neurotoksisuus	Viite
B-ALL	Children's hospital of Philadelphia and university of Pennsylvania	CD19.BBz-CAR-T	79% (22/28) ^{b,e}	Ei raportoitu	7 kk	26% (7/27)	43% (3/7)	27% (8/30)	Ei raportoitu	1.
B-ALL	Memorial sloan kettering cancer center	CD19.28z-CAR-T	67% (32/48) ^{c,e}	39% (32/83) ^{c,e}	29 kk	61% (25/41)	16% (4/25)	26% (14/53)	42% (22/53)	2.
B-ALL	Novartis Global (ELIANA)	CD19.BBz-CAR-T	81% (61/75)	66% (61/92)	13 kk	33% (20/61)	94% (15/16) ^e	47% (35/75)	13% (10/75)	3.
B-ALL	NCI	CD19.28z-CAR-T	60% (12/20)	57% (12/21)	10 kk	17% (2/12)	100% (2/2)	29% (6/21)	5% (1/21)	4.
B-ALL	Fred Hutchinson Cancer center	CD19.BBz-CAR-T	93% (27/29)	84% (27/32)	Ei raportoitu	33% (9/27)	22% (2/9)	23% (7/30)	50% (15/30)	5.
B-ALL	Seattle children's hospital	CD19.BBz-CAR-T	93% (40/43) ^e	89% (40/45) ^e	9,6 kk	45% (18/40)	39% (7/18)	23% (10/43)	21% (9/43)	6.
NHL	Multiple (ZUMA-1)	CD19.28z-CAR-T	54% (55/101)	50% (55/111)	15,4 kk	Ei raportoitu	27% (3/11) ^g	13% (13/101)	28% (28/101)	7.
NHL	Multiple (JULIET)	CD19.BBz-CAR-T	40% (37/93)	22-27% (37-45/165) ⁱ	14 kk	Ei raportoitu	Ei raportoitu	22% (24/111)	12% (13/111)	8.
NHL	University of Pennsylvania	CD19.BBz-CAR-T	57% (16/28)	42% (16/38)	28,6 kk	0%	Ei sovellettavissa	18% (5/28)	11% (3/28)	9.
NHL	Fred Hutchinson cancer center	CD19.BBz-CAR-T	33% (10/30)	27% (10/37)	Ei raportoitu	11% (1/9), ^h	Ei raportoitu	13% (4/32)	28% (9/32)	10.
NHL	National cancer center	CD19.28z-CAR-T	55% (12/22)	55% (12/22)	Ei raportoitu	8% (1/12)	Ei raportoitu	18% (4/22)	55% (12/22)	11..
CLL	Fred Hutchinson cancer center	CD19.BBz-CAR-T	17% (4/24)	13% (4/30)	Ei raportoitu	Ei raportoitu	Ei raportoitu	8% (2/24)	25% (6/24)	12.
CLL	University of Pennsylvania	CD19.BBz-CAR-T	29% (4/14)	22% (4/18)	19 kk	0%	0%	43% (6/14)	7% (1/14)	13.

Taulukko 1. CD19-CAR-T-soluterapian hoitovasteet B- solujen maligniteeteissa.

B-ALL= B-cell acute lymphoblastic leukemia= B-solujen akuutti lymfaattinen leukemia

NHL= Non-Hodking lymfooma

CLL =chronic lymphoblastic leukemia =KLL= krooninen lymfoblastinen leukemia

CR= complete remission = täydellinen remissio

MRD=minimal residual disease =minimaalinen jäännössairaus, jossa alle 0.01% syöpäsoluja näkyy flow sytometriassa

ITT CR= intent-to-treat complete response = kuinka moni potilaista on saavuttanut täydellisen vasteen hoitoon

b =Three patients not assessed for MRD.

c=Five patients not assessed for MRD.

d=High-grade neurotoxicity not reported; overall neurotoxicity 43%.

e=Some patients had no detectable disease at the time of infusion and were considered to be in CR, but whether treatment mediated clinical benefit was unclear.

e=Five patients were not assessed for CD19 expression at relapse.

g=Includes patients with progressive disease after initial infusion; only a limited number of patients were analyzed. Strict cutoff for CD19– <1% by immunohistochemistry.

h=Only reported data for patients receiving lymphodepletion with fludarabine and cyclophosphamide (flu/cy).

Viitteet:

1. Maude, S. L. et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N. Engl. J. Med.* 371, 1507–1517 (2014)
2. Park, J. H. et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378, 449–459 (2018).
3. Maude, S. L. et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378, 439–448 (2018).
4. 10/12 vastaajista sai allogeenisen luuydinsirron. Lee, D. W. 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* 385, 517–528 (2015).
5. Turtle, C. J. et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J. Clin. Invest.* 126, 2123–2138 (2016).
6. Gardner, R. A. et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CART cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood* 129, 3322–3331 (2017).
7. Neelapu, S. S. et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 377, 2531–2544 (2017).
8. Schuster, S. J. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 380, 45–56 (2019).
9. Schuster, S. J. et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 377, 2545–2554 (2017).
10. Vastaukset parantuivat dramaattisesti after adoption of flu/cy preconditioning. Turtle, C. J. et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci. Transl. Med.* 8, 355ra116 (2016).
11. Kochenderfer, J. N. et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J. Clin. Oncol.* 35, 1803–1813 (2017)
12. Turtle, C. J. et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *J. Clin. Oncol.* 35, 3010–3020 (2017).
13. Porter, D. L. et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci. Transl. Med.* 7, 303ra139 (2015).

Muokattu lähteestä Majzner, R.G., Mackall, C.L. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med* 25, 1341–1355 (2019).

Täydellinen remissio (complete remission=CR) tarkoittaa tilaa, jossa kaikki syövän merkit, kuten kasvaimet tai syöpäsolut, eivät ole enää havaittavissa kehon eri osista. Minimaalinen jäännöstauti (minimal residual disease = MRD) viittaa syövän hoidon jälkeen vielä läsnäoleviin syöpäsoluihin, jotka eivät ole havaittavissa perinteisillä diagnostisilla

menetelmillä, kuten kuvantamisella tai verikokeilla. Jäännöstauti voi aiheuttaa myöhemmin taudin uusiutumisen. MRD:n seuranta on tärkeää leukemia- ja lymfoomapotilailla, sillä se kertoo potilaan ennusteesta ja vaikuttaa hoitoihin. MRD:a voidaan seurata esimerkiksi PCR ja NGS menetelmillä sekä flow-sytometrialla. (Majzner ja Mackall 2019)

Lisääntynyt ymmärrys immuunijärjestelmän roolista syövän hallinnassa on käynnistänyt immunoterapian vallankumouksen, jonka myötä on pystytty kehittämään tehokkaita ja kestäviä hoitoja potilaille, jotka ovat aiemmin kärsineet parantumattomista syöivistä (Rosenberg et al. 2015, Sharma ja Allison 2015). CAR-T-soluterapia on kehittynyt uudeksi ja tärkeäksi hoitovaihtoehdoksi erityisesti hoitoresistentin high-grade B-solujen maligniteeteille (Labanieh et al. 2018). Merkittävä osuus relapsoituneen ja hoitoresistentin suuren B-solu lymfooman (LBCL) ja B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian (B-ALL) potilaista on saanut kestäviä täydellisen remission hoitovasteita yksittäisten CAR-T-soluintfuusioiden jälkeen (Majzner ja Mackall 2019).

CD19-CAR-T-soluterapialla hoidetuista B-ALL potilaista hyvin iso osa saavuttaa täydellisen remission CR-prosenttien mukaisesti. Kuitenkin pidemmän seurannan myötä potilailla ilmenee merkittävä määrä relapseja, mikä heikentää hoidon kokonaistuloksia. (Maude et al. 2018, Park et al. 2018) Useampien tutkimuskeskusten tutkimukset osoittivat, että 60-93% CD19-CAR-T-hoitoa saaneista B-ALL potilaista saavutti MRD-negatiivisen täydellisen remission (Taulukko 1.). Muissa tutkimuksissa vastaavasti 73% CD22-CAR-T-hoitoa saaneista B-ALL lapsipotilaista saavutti täydellisen remission (Fry et al. 2018). B-ALL:n syöpäsolut ilmentävät suuren määrän homogeenisiä CD19 ja CD22 antigeenejä, mikä selittää CAR-T-soluterapian hyvät hoitovasteet (Mount et al. 2018). Lisäksi useat todisteet viittaavat siihen, että syöpäsolut luuytimessä voivat olla helpommin CAR-T-solujen saavutettavissa, eikä niillä ilmene niin voimakasta immunosuppressoivaa TME:ta verrattuna organisoituneessa kasvaimessa oleviin syöpäsoluihin (Majzner ja Mackall 2019). Useampien tutkimuskeskusten tutkimuksissa ilmeni, että CD19-CAR-T-hoitoa saaneista potilaista 94%:lla B-ALL-potilaista relapsien syynä olleen CD19-antigeenin katoaminen syöpäsolujen pinnoilta (Taulukko 1.).

LBCL (large B-cell lymphoma) kuuluu non-Hodgkinin lymfoomien (NHL) alaryhmään ja se on yksi yleisimmistä ja aggressiivisimmista NHL-tyypeistä. CD19-CAR-T-soluterapialla hoidetuista LBCL potilaista pienempi osuus saavuttaa täydellisen remission CR-prosenttien

mukaan, mutta relapsit ovat harvinaisia, jolloin saavutetaan samankaltaisia pitkäaikaisen taudin hoidon kokonaistuloksia. (Neelapu et al. 2017) Useampien tutkimuskeskusten tutkimuksissa ilmeni, että 40-50% CD19-CAR-T-soluhoidoa saaneista LBCL potilaista saavutti täydellisen remission (Taulukko 1.). B-ALL potilaisiin verrattuna alhaisempien hoitovasteiden syytä ei ole vielä tarkasti määritelty, mutta hypoteeseihin kuuluu LBCL-solujen CD19-antigeenin vaihteleva ekspressio, T-solujen rajoittunut kulkeutuminen lymfooma massaan ja/tai immunosuppressiivinen TME. (Majzner ja Mackall 2019)

KLL (krooninen lymfosyyttinen leukemia) potilailla ilmenee primaarista vastustuskykyä CD19-CAR-T-soluterapialle, mikä edelleen on este hoitojen onnistumiselle (Porter et al. 2015, Turtle et al. 2017, Geyer et al. 2018). KLL solut ilmentävät suuria määriä homogeenistä CD19 antigeeniä, kuten B-ALL syöpäsolut. Kuitenkin useampien tutkimuskeskusten tutkimuksissa ilmenin, että CD19-CAR-T-soluterapiaa saaneista KLL potilaista vain 15-30% saavutti täydellisen remission (Taulukko 1.). Syyn selvittämiseksi tutkijat vertailivat T-solujen ekspansiota B-ALL ja KLL potilailla ja ilmeni, että CD19-CAR-T-hoitoa saaneista B-ALL potilaista 100% :lla ilmeni T-solujen runsas ekspansio ja saavutettiin täydellinen remissio. CD19-CAR-T-hoitoa saaneista KLL potilaista vain pieni osa saavutti täydellisen remission, vaikka T-solujen ekspansio oli runsasta (Mueller et al. 2017). Eräässä tutkimuksessa ilmeni, että joidenkin KLL-potilaiden hoitoon vastaamattomien T-solujen kunto oli heikentynyt jo ennen hoitoa. Tämä ilmeni, kun T-solut osoittivat ennen geenimuokkausta sekä valmiissa CAR-T-soluissa sellaisia profiileja, jotka liittyvät T-solujen uupumiseen (T-cell exhaustion). Tällaisia profiileja ei esiintynyt hoitovasteen saaneilla KLL-potilailla, joiden T-solujen profiilit liittyivät T-solujen immunologiseen muistiin (Fraietta et al. 2018). T-solujen uupumiseen viittaavien merkkiaineiden lisääntynyt ilmentyminen afereesituotteissa voi ennustaa hoidon lopputuloksen (Finney et al. 2019). Lähtötilanteen T-solujen toimintahäiriö KLL-potilailla näyttäisi olevan tärkeä syy primaariseen vastustuskykyyn CD19-CAR-T-hoidolle, ja se on tärkeä ominaisuus, joka ennustaa hoitovastetta KLL:ssa (Majzner ja Mackall 2019).

CAR-T-soluterapiaa on tutkittu myös multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla onnistunein tuloksin (Ali et al. 2016, Brudno et al. 2018, Raje et al. 2019). CAR-T-solujen kohdeantigeeninä on BCMA (B-cell maturation antigen), jota ilmenee myeloomasolujen pinnoilla. BCMA-CAR-T-soluterapiaa käsittelevän monikeskustutkimuksen tulokset osoittivat, että hoidon saaneista potilaista hoitovasteen (response rate) sai 85% ja täydellisen

remission (CR) saavutti 45%. Osittaiset remissiot liittyivät tyypillisesti MRD-negatiiviseen luuytimeen (Raje et al. 2019).

CAR-T-soluterapian kliinisiä tutkimuksia on tehty vähemmän AML:ssa (akuutti myeloidinen leukemia) kuin muissa B-solujen maligniteeteissa, johtuen siitä, että AML:ssa syöpäsolujen pinnoilla esiintyy hyvin vähän sopivia kohdeantigenejä, joita ei esiintyisi muissa hematopoeettisissa kudoksissa. Näin ollen, koska myelosuppressio on riskinä, CAR-T-hoidot AML:ssa kehittyvät todennäköisesti siltahoidoksi allogeenisen kantasolusiirron kanssa (Cummins ja Gill 2019). Kuitenkin kliinisissä tutkimuksissa tutkitaan CAR-T-soluja, jotka targetoivat CD33, CLL1, NKG2D ja FLT3 antigeenäjä. (Majzner ja Mackall 2019)

Aksikabtagenisiloleuseelia (Yescarta) käytetään aikuisilla uusiutuneen tai hoitoresistentin diffuusin suurisoluisen B-solulymfooman sekä primaarisen välikarsinan B-solulymfooman hoitoon, kun kahta tai useampaa systeemihoidoa on kokeiltu. Tisageenilekleuseelia (Kymriah) käytetään puolestaan lapsilla tai enintään 25-vuotiaiden nuorten hoitoresistentin, usean hoitovaihtoehdon tai allogeenisen luuydinsiirron jälkeen uusiutuneen B-solulinjan akuutin lymfoblastileukemian (B-ALL) hoitoon. Lisäksi Kymriah on käytössä aikuisilla kahden tai usean hoitolinjan jälkeen uusiutuneeseen tai hoitoresistenttiin diffuusin suuri B-solulymfooman (DLBCL) hoitoon. (Leppä ja Vettenranta 2019)

5 CAR-T-soluterapian haittavaikutuksia ja haasteita

5.1 Yksilön haittavaikutukset

CAR-T-hoitoihin liittyy vakavia haittavaikutuksia. Tavallisimpia näistä ovat sytokiiniinien vapautumisoireyhtymä (CRS), neurologiset haitat sekä veren sytopeniat. Osa näistä haitoista voivat olla hengenvaarallisia ja johtaa tehohoitoon. (English et al 2024) Vakavien haittavaikutusten vuoksi on tärkeää punnita hoidon riski-hyöty-suhdetta jokaisen potilaan kohdalla.

Sytokiiniinien vapautumisoireyhtymä on vakava tila, joka voi ilmetä kun CAR-T-solut elimistössä jakautuvat eksponentiaalisesti ja aktivoituessaan vapauttavat runsaasti sytokiineja. Runsas sytokiiniinien määrä voi johtaa potilaalla kuumeeseen, matalaan verenpaineeseen, hengitysvaikeuksiin ja muuhun systeemiseen tulehdukseen. Potilas voi tarvita tehohoitoa. (Baker et al. 2023) Sytokiiniinien vapautumisoireyhtymää pyritään hoitamaan sytokiineja estävällä lääkkellä, esimerkiksi tozilitsumabilla (English et al. 2024).

Neurotoksisuus on toinen vakava haittavaikutus CAR-T-hoidoissa. Sen riski on suurempi, jos potilaalla ilmenee vakava sytokiiniinien vapautumisoireyhtymä. Potilaalla voi tällöin ilmetä sekavuutta, kouristuksia, päänsärkyä ja jopa aivoödeemaa. Neurologiset oireet voivat olla ohittuvia ja ne vaativat seurantaa ja hoitoa. Neurotoksisuuden hoidossa keskitytään sytokiiniinien vapautumisoireyhtymän hallitsemiseen. (English et al. 2024)

CAR-T-solut voivat myös tuhota tahattomasti elimistön omia terveitä B-soluja, josta voi seurata B-solujen puutos ja sen myötä hypogammaglobulinemia. Tästä voi jäädä potilaalle pysyvä infektioriski ja tarve immunoglobuliini korvaushoidolle. Potilas on lisäksi infektioille alttiimpi erityisesti CAR-T-soluhoidon alkuvaiheessa, edeltävän kemoterapian jäljiltä. Myös hemoglobiinin ja trombosyyttien määrä voi laskea, mikä voi lisätä potilaalla anemian, verenvuotojen ja infektioiden riskiä. (English et al. 2024)

Lisäksi voi ilmetä 'on target, off tumour' - toksisuutta, jossa CAR-T-solut hyökkäävät syöpäsolujen lisäksi myös elimistön terveitä soluja vastaan, jotka sisältävät samankaltaisia

pinta-antigeenejä kuin syöpäsolut. Tämä voi johtaa vitaalien kudosten tuhoon ja vakavaan toksisuuteen ja jopa kuolemaan. (Morgan et al. 2010)

Viranomaiset vaativat, että CAR-T-hoitoa saavat antaa sairaaloissa vain sertifioitu ja koulutettu henkilökunta, jotka pystyvät tunnistamaan ja hoitamaan mahdolliset haittavaikutukset. Tällä hetkellä CAR-T-hoidot ovat keskitetty yliopistollisiin sairaaloihin. (Leppä ja Vettenranta 2019)

LNP-mRNA-tekniikalla tuotetut CAR-T-solut eivät jakaudu eksponentiaalisesti elimistössä, kuten perinteiset CAR-T-solut. Tällöin elimistön sytokiiniipitoisuus pysyy maltillisempana ja näin ollen potilaalla ilmenee epätodennäköisemmin vakavia haittavaikutuksia, kuten sytokiiniin vapautumisoireyhtymää. LNP-mRNA-tekniikan CAR-T-soluterapiassa potilas tarvitsee useamman injektioikerran, joihin voi liittyä lisääntynyt riski yliherkkyyksireaktioille ja anafylaksialle. (English et al. 2024)

Muita biologisia haasteita CAR-T-soluterapiassa ovat kohdeantigeenin häviäminen syöpäsolujen pinnoilta, CAR-T-solujen toimintahäiriöt sekä kasvainkudoksen mikroympäristön CAR-T-soluja lamaava vaikutus. (Leppä ja Vettenranta 2019)

5.2 Muita CAR-T-soluterapian haasteita

CAR-T-solujen tuotantoon liittyy haasteita. Vektorien tuotanto on hidasta ja monimutkaista, jonka myötä saatavuus isolle määrälle ihmisiä on vaikeaa tuottaa. CAR-T-solujen valmistus kestää kolmesta neljään viikkoa, mikä on joissain tapauksissa liian pitkä odotusaika potilaille. (Perry ja Rayat 2021)

Lisäksi sairaalta potilaalta kerätyt solut eivät välttämättä jakaudu kunnolla laboratorio olosuhteissa, mistä seuraa suurempi riski tuotantovirheiden syntyyn ja on vaikeampaa tuottaa tarpeellinen määrä vitaaleja CAR-T-soluja. (English et al. 2024)

CAR-T-solujen monimutkainen ja monivaiheinen tuotanto nostaa kustannuksia hyvin kalliiksi. Esimerkiksi Suomessa tisageenilekleuseelin myyntihinta on 320 000€ ja potilaan hoitoon liittyvät sairaalakulut vähintään 12 000€. (Leppä ja Vettenranta 2019)

6 Tulevaisuuden näkymiä

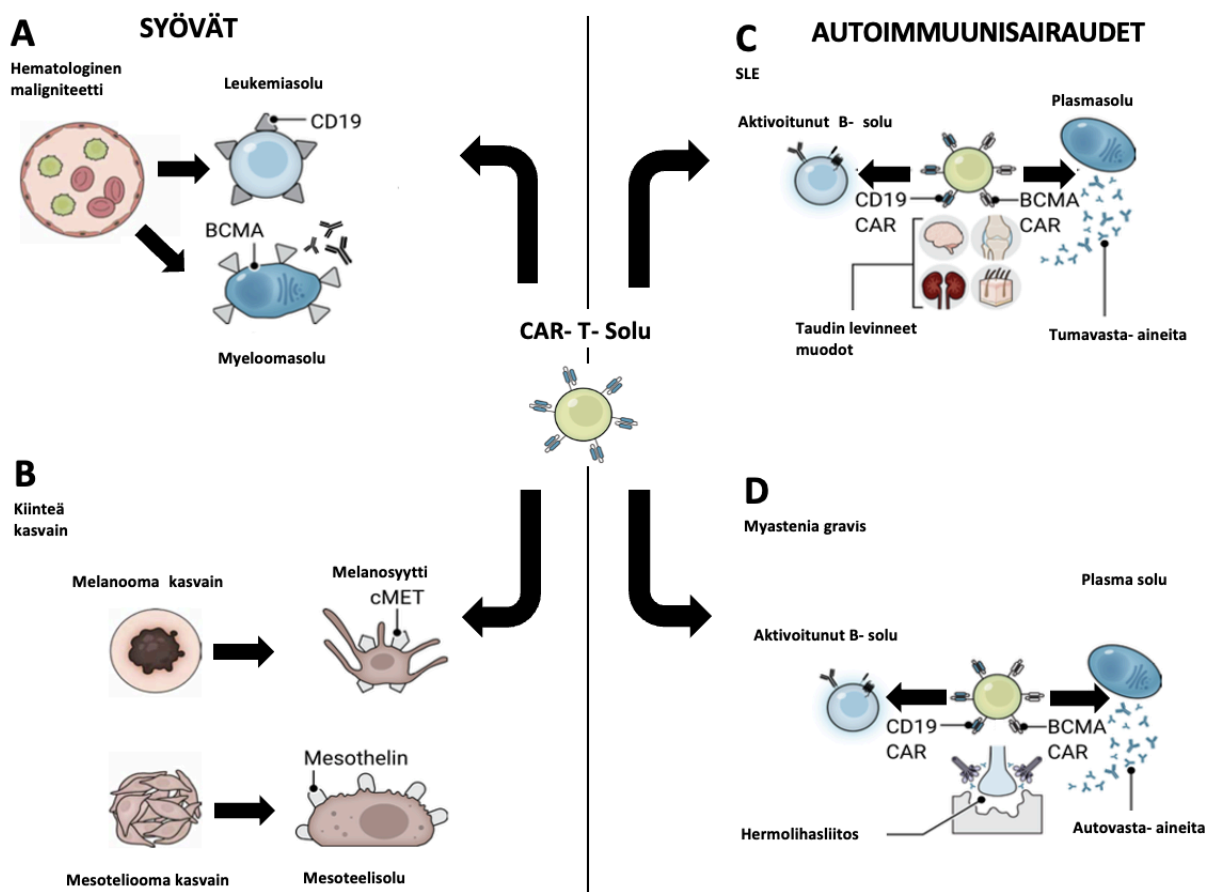
CAR-T-soluterapian kliininen menestys syöpätautien hoidossa on herättänyt innostusta laajentaa käyttötarkoituksia myös syövän ulkopuolelle. Koska CAR-geeni on muokattavissa halutunlaiseksi, voidaan kohdeantigeeniksi valita mikä tahansa solujen pinta-antigeeni. Tämä luo houkuttelevan mahdollisuuden laajentaa CAR-T-soluterapiaa hoidoksi myös muihin sairauksiin. Viime aikoina useat tutkimukset ovat tutkineet immunoterapian käyttötarkoitusta esim. sydän- ja verisuonisairauksissa, autoimmuunisairauksissa, fibroosissa sekä reumataudeissa. (Aghajanian et al. 2022) (Kuva 4.)

Useita syöpätautien kohtaamia haasteita ilmenee vähemmän muissa, ei- onkologisissa sairauksissa. (Taulukko 2.) Esimerkiksi kasvainsolukuormitus ja potilaan tautitaakka ovat usein suuret syöpätaudeissa, jolloin potilas tarvitsee suuremman määrän CAR-T-soluja, mikä puolestaan lisää potilaan riskiä haittavaikutuksiin, kuten sytokiiniin vapautumisoireyhtymään ja ‘on target, off tumour’-toksisuuteen, jossa CAR-T-solut hyökkäävät syöpäsolujen lisäksi myös elimistön terveitä soluja vastaan. Muissa sairauksissa kohdesolujen määrä on pienempi ja tautitaakka on kevyempi. Kohdesoluja tuhoutuu vähemmän, jolloin sytokiineja vapautuu myös vähemmän ja täten riski haittavaikutuksille on pienempi. Syöpäsairaudessa lähes 100% syöpäsoluista on saatava eliminoitua, jotta terapeutinen vaste saavutetaan, kun taas muissa sairauksissa patogeenisten solujen osittainen eliminointi voi olla jo terapeutista hoitoa. (Baker et al. 2023) Lisäksi vakava sairastavuus ja kuolleisuusriski voivat olla matalampia muissa sairauksissa verrattuna syöpätauteihin (English et al 2024).

Taulukko 2. Syöpätautien ja ei-onkologisten sairauksien ominaisuuksien vertailua.

Vertailtava haaste	Syöpätaudit	Muu sairaus
Kohde antigeeni	voi ilmetä heterogeenisyyttä, antigeenin katoamista, tai sen muuttumista toiseksi mutaatioiden myötä	pysyy samana
Tautitaakka	kasvainsolutaakka on suuri	kohdesoluja on on pienempi määrä verrattuna syöpätauteihin
Haittavaikutusten riski	suurentunut riski sytokiiniin vapautumisoireyhtymälle,	alhaisempi riski vakaville haittavaikutuksille

		neurotoksisuudelle ja muille haitoille	
Kohdesolujen eliminaatio		täytyy olla 100% jotta saadaan riittävä hoitovaste	voi olla osittainen ja saavutetaan jo terapeutinen vaste
CAR-T-solujen pääsy kohdesoluihin		voi hankaloitua syövän TME vaikutuksesta	on helppoa, fysiologisesti toimivaa, kudokset eivät pyri vastustamaan



Kuva 4. Sekä hematologisissa maligniteeteissa että autoimmuunisairauksissa, kuten SLE:ssä tai myastenia graviksessa, CAR-T-solujen kohdeantigeeneinä toimii CD19 ja BCMA. Kiinteissä syöpäkasvaimissa melanoomasolun pinnalla ilmenee cMET- antigeeniä ja mesotelioma kasvainsolun pinnalla mesothelin- antigeeniä. Muokattu lähteestä English Emily P. , Rachel N. Swingler, Simran Patwa, Mehmet Tosun, James F. Howard Jr., Miloš D. Miljković, Christopher M. Jewell. Engineering CAR-T therapies for autoimmune disease and beyond. *Science Translational Medicine* English et al., *Sci. Transl. Med.* 16, eado2084 (2024) 30 October 2024.

Hyväksytyt CAR-T-hoidot ovat käytössä tällä hetkellä verisyöpiin ja lymfoomiin, joissa kohdesoluina ovat malignit B-solut ja plasmassolut, joiden pinnoilla esiintyy CD19- ja BCMA-antigeenejä. CAR-T-soluterapiaa on myös tutkittu kliinisissä tutkimuksissa kiinteiden tuumorien hoidossa. Kiinteissä tuumoreissa tutkittavia antigeenejä ovat olleet esimerkiksi cMET melanoomassa ja mesotelin mesotelioomassa. Syöpätautien lisäksi autoimmuunisairaudet, erityisesti SLE ja myastenia gravis ovat olleet tutkimuskohteina kliinisissä tutkimuksissa. SLE:ssä ja myastenia graviksessa CAR-T-solut on targetoitu patologisia B-soluja ja plasmassoluja vastaan, joiden pinnoilla esiintyy CD19- ja BCMA-antigeenejä, kuten verisyövissä ja lymfoomissa. Autoimmuunisairauksissa patogeeniset solut tuottavat autovasta-aineita, jotka aiheuttavat potilaille oireita. (Kuva 4.) (English et al. 2024) SLE:n ja myastenia graviksen lisäksi muita autoimmuunisairauksia, jotka voisivat hyötyä CAR-T-soluterapia hoidosta, ovat ANCA-vaskuliitti (antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis), reumaattinen artriitti eli nivelreuma, multipeliskleroosi eli MS-tauti, pemfigus vulgaris, immuunivälitteinen trombosytopenia ja neuromyeliitti optica (Lee et al. 2020).

Huhtikuussa 2024 on meneillään 46 kliinistä tutkimusta, jotka tutkivat CD19-CAR-T-soluterapiaa ja 13 tutkimusta, jotka tutkivat BCMA-CAR-T-soluterapiaa autoimmuunisairauksien hoidossa (English et al.2024).

6.1 Autoimmuunisairaudet

Autoimmuunisairaudet kehittyvät, kun elimistön T- ja B-solujen toiminta häiriintyy, mikä saa immuunijärjestelmän hyökkäämään terveitä soluja tai kudoksia vastaan. Monet autoimmuunisairaudet johtuvat B-solujen (Merino-vico et al. 2023) ja plasmassolujen (Wingerchuk et al. 2007, Zografou et al. 2021) tuottamista patologisista autovasta-aineista. Tämän vuoksi B-solujen ja plasmassolujen CD19- ja BCMA-antigeenit, joita hematologisissa maligniteeteissa on tutkittu, ovat myös merkittäviä kohteita autoimmuunisairauksia tutkittaessa.

Autoimmuunisairauksien yleinen hoitoperiaate on immunosuppressio, mutta se ei paranna taudin syytä ja voi aiheuttaa haittavaikutuksia (Aghajanian et al. 2022). Esimerkkinä sekä hematologisissa maligniteeteissa että autoimmuunisairauksien hoidossa käytetään hoitona rituksimabia, joka on CD20-monoklonaalinen vasta-ainelääke ja kohdistuu CD20-antigeeniä ilmentäviin B-soluihin. Se lisää komplementtijärjestelmän aktivoitumista, fagosytoosia sekä B-solujen apoptoosia. Rituksimabia käytetään hoitona non-Hodgkinin lymfoomaan ja

krooniseen lymfaattiseen leukemiaan, sekä autoimmuunisairauksissa nivelreumaan, granulomatoottiseen polyangiittiin sekä mikroskooppiseen polyangiittiin (Karikó et al. 2005), mikä osoittaa B-soluja kohdistavien lääkkeiden laajemman käyttömahdollisuuden eri sairauksien hoidossa. (English et al. 2024) Tämä on innoittanut tutkijoita tutkimaan myös CAR-T-soluterapiaa autoimmuunisairauksien hoidossa.

Jotkin autoimmuunisairaudet voivat edetä nopeasti ja niihin voi liittyä suuri sairastavuus ja kuolleisuusriski (Wingerchuk et al. 2007, Moroni ja Ponticelli 2014, Wang et al. 2023). Perinteinen CAR-T-soluterapia riskeineen voisi tarjota erityisesti näille potilaille erinomaisen vaihtoehdon. Kuitenkin CAR-T-soluterapian turvallisuusprofiili voi rajoittaa käytön hyväksymistä potilasryhmiin, joilla tauti on varhaisemmassa vaiheessa, tai tauti on vähemmän vakavampi (English et al. 2024).

Pemfigus vulgaris on ihon autoimmuunisairaus, jossa B-solut tuottavat autovasta-aineita desmogleiini 3:a(DSG3) vastaan, jonka myötä potilaalle syntyy iholle rakkuloita. Hoitamattomana sairaus voi olla hengenvaarallinen. Tutkijat ovat saaneet onnistuneita tuloksia hiirimallikokeissa DSG3-CAAR-T-soluja käyttäen prekliinisissä tutkimuksissa. DSG3-CAAR-T-solut (chimeric auto-antibody receptor = CAAR) eliminoivat ainoastaan ne B-solut, joissa DSG3-epitoooppi oli tunnistettavissa, ja säästivät muut B-solut. Tämä hoito paransi ihon fenotyyppiä pemphigus vulgariksen hiirimallissa ilman off-target-toksisuutta. Vaiheen 1 kliininen koe ihmisillä on parhaillaan käynnissä. (Aghajanian et al. 2022)

Samanlainen CAAR-soluterapian lähestymistapa kohdistui myös dysfunktionaalisiin B-soluihin hemofilian hiirimallissa (Parvathaneni ja Scott 2018). Tämä mahdollisti ainoastaan patologisten B-solujen selektiivisen eliminaation B-soluaplasian aiheuttamisen sijaan. Kokeilut ovat käynnissä näiden lähestymistapojen turvallisuuden ja tehokkuuden testaamiseksi ihmisillä. (Baker et al. 2023)

Eräessä raportissa käsiteltiin CAR-T-soluterapian potentiaalia vaikean astman hoidossa (Chen et al. 2022). Kahdessa eri eläinmallissa IL-5-CAR-T-solut kohdistuivat onnistuneesti eosinofiileihin ja suojasivat astmakohtauksilta. Tämä suojaus oli pitkäkestoinen CAR-T-solujen säilyvyyden takia, ja voisi tarjota edun vasta-aine-pohjaisiin hoitoihin verrattuna kroonisissa allergisissa sairauksissa, joissa eosinofiilit toimivat patogeenisesti. (Baker et al. 2023) Lisäksi tyyppin I diabeteksen hoidossa ollaan tutkittu CAR-T-soluja, jotka

targetoivat APC soluja (antigen-presenting cell), jotka aktivoivat autoimmuunisia T-soluja tuhoamaan haiman Langerhansin saarekkeiden beetasolut (Zhang et al- 2019). Kuitenkin diabeteksen hallinta tällä tavoin ei ollut kestävä (Baker et al. 2023).

Prekliinisissä tutkimuksissa ollaan tutkittu myös CAR-Treg-soluja, joiden kohdistaminen autoimmuuniteetin vaikuttaville alueille suppressoi immuunivastetta paikallisesti. Treg-solut (regulatory T-cells) säätelevät elimistön immuunivasteen tasapainoa ja huolehtivat itsetoleranssin säilyttämisestä. Ne säätelevät ja hillitsevät immuunivastetta, sekä estävät liiallisen tai virheellisen immuunivasteen syntyä. (Aghajanian et al. 2022) Treg-solut eivät ole sytotoksisia, mutta välittävät parakriinisiä signaaleja paikallisesti vähentäen inflammaatiota ja autoimmuunivastetta (Fritsche et al. 2020, Beheshti et al. 2022). Prekliiniset tutkimukset CAR-Treg-soluista autoimmuunisairauksien hoidossa käsittelevät koliittia (Elinav et al. 2009, Blat et al. 2014), multippleli skleroosia eli MS-tautia (Fransson et al. 2012) sekä tyypin I diabetesta (Tenspolde et al. 2019). Lisäksi HLA-CAR-Treg-solujen hyödyntämistä hyljintäreaktioiden estossa elinsiirtojen yhteydessä ollaan prekliinisesti tutkittu hiirimalleilla lupaavin tuloksin. Näissä HLA-CAR-Treg-solut tunnistavat luovuttajalta saadun graftin ja pyrkivät suppressoimaan paikallisesti vastaanottajan immuunivastetta graftia kohtaan. (Aghajanian et al. 2022)

CAR-T-soluterapiaa autoimmuunisairauksien hoidossa on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa lupaavin tuloksin. Suurin osa kliinisistä tutkimuksista käyttää perinteistä CAR-T-soluterapiaa, joka sisältää lymfodepleetion ennen CAR-T-solujen antamista potilaalle. Lymfodepleetion kliinisiä vaikutuksia autoimmuunisairautta sairastavilla potilailla ei ole vielä kuvattu. (English et al. 2024)

LNP-mRNA-CAR-T-soluterapian turvallisuus- ja häirtävaikutusprofiilit vastaavat paremmin autoimmuunisairaus potilaiden tarpeita, mutta teknologia on vielä alkuvaiheessa. Varhaiset kliiniset tulokset mRNA CAR-T-hoidoista autoimmuunisairauksissa tukevat hoidon antamisen mahdollisuutta ilman lymfodepleetiota. (English et al. 2024) Useat autoimmuunisairaudet ja muut ei-syöpäsairaudet voisivat hyötyä mRNA-pohjaisesta CAR-T-soluterapian hoidosta, jossa vaste on lyhytaikainen. LNP-mRNA-injektioita voitaisiin antaa potilaalle tarpeen mukaan, jolloin annosta pystytään titraamaan yksilöllisesti sopivaksi. In vivo tuotetut mRNA CAR-T-hoidot voisivat lisäksi alentaa hoitojen kustannuksia, yksinkertaistaa logistiikkaa ja parantaa CAR-T-hoitojen saatavuutta. (Aghajanian et al. 2022)

Seuraavissa alaluvuissa käsitellään tarkemmin SLE:ta sekä myastenia gravista.

6.1.1 Systeeminen lupus erythematosus

Systeeminen lupus erythematosus eli SLE on krooninen autoimmuunisairaus, jossa immuunipuolustus hyökkää kehon omia kudoksia vastaan, aiheuttaen tulehdusta ja vaurioita eri elimissä, kuten ihossa, nivelissä, verisuonissa ja munuaisissa. Tämä johtuu patologisten B-solujen tuottamista auto-vasta-aineista. SLE:n hiirimallikokeissa ollaan tutkittu CD19-CAR-T-soluja, jotka targetoivat CD19-antigeenin omaavia patologisia B-soluja. B-solujen eliminointi oli tehokasta ja ehkäisi ja paransi SLE:n oireita sekä pidensi elinikää (Kansal et al. 2019, Jin et al. 2021). Kliiniset tutkimukset CAR-soluterapiasta SLE:n hoidossa ovat parhaillaan käynnissä ja lupaavia hoitotuloksia ollaan jo raportoitu (Mougiakakos et al. 2021).

Ensimmäinen kliininen tapausraportti CAR-T-hoitojen käytöstä autoimmuunisairauden hoidossa julkaistiin vuonna 2021. Raportissa kuvattiin SLE:ta sairastava 20-vuotias nainen, joka oli aiemmin saanut useita hoitokokeiluja ilman tuloksia. (Mougiakakos et al. 2021) Potilas sai CAR-T-hoitoja edeltävästi kemoterapiaa saavuttaakseen lymfodepleetion. CD19-CAR-T-solujen infuusion jälkeen seurasi nopea remissio, joka seurasi CD19-B-solujen eliminoinnista, autovasta-aineiden katoamisesta, sekä komplementtijärjestelmän C3 ja C4 tasojen palautumisesta. IgG tasot pysyivät normaaliverteissä, mikä viittaisi siihen, että osa humoraalisesta immuunipuolustuksesta säilyi. Tämä oli tärkeää, sillä usein IgG-tasot vähenevät merkittävästi B-solujen eliminaation jälkeen aiheuttaen potilaalle kohonneen infektioriskin. Tutkimuksessa ei ilmennyt sytokiinien vapautumisoireyhtymää tai neurotoksisuutta. (English et al. 2024)

Vuonna 2022 sama tutkimusryhmä julkaisi merkittävän kliinisen tutkimuksen, jossa viisi hoitoresistenttiä SLE-potilasta sai ensin lymfodepleettistä kemoterapiaa, jota seurasi CD19-CAR-T-soluintfuusio (Mackensen et al. 2022). Viisi potilasta viidestä koki pysyvän lääkkeettömän remission ja nefriitin parantumisen. Lievä sytokiinien vapautumisoireyhtymä ilmeni kaikilla potilailla, ilman neurotoksisuutta. Odotetusti CAR-T-solut eliminoivat patogeeniset B-solut ja plamasolut, autovasta-aineiden taso laski ja komplementtijärjestelmän tasot normalisoituivat. Kaikilla potilailla remissio säilyi vähintään 3 kk ajan, pisimmillään 17 kk ajan. Useiden kuukausien jälkeen annetusta hoidosta osa

B-soluista palautui potilailla aiheuttamatta lupus relapsia. Lisäksi tulehdusta edistävät IL-6, IL-10 sekä TNF-alfa pysyivät suppressoituina potilaiden seerumissa 3 kk hoidon jälkeen, kun taas B-solujen aktivaatiotekijä (B-cell activating factor =BAFF) sekä IL-7, jotka liittyvät B-solujen homeostaasiin, olivat kohonneet 3 kk hoidon jälkeen. Jälkimmäinen on todennäköisesti vastareaktiota hoitoon liittyvään B-solujen depleetioon. (English et al. 2024) Tutkijat esittivät, että CAR-T-hoito aikaansai immuunijärjestelmän ‘nollauksen’, joka johti hoitovasteen pysyvyyteen potilailla, ja laajensivat tätä käsitystä tarkemmassa potilasmateriaalien analyysissä (Nunez et al. 2023).

SLE:n CAR-T-hoidon varhaiset kliiniset indikaatiot viittaavat siihen, että sytokiinien vapautumisoireyhtymä voi olla lievempää ei-syöpäolosuhteissa, joissa kohdesolutaakka on suhteellisen alhainen. On kuitenkin tärkeää selvittää, pitääkö tämä paikkansa suuremmissa SLE-tutkimuksissa ja muissa autoimmuunisairauksissa. (Baker et al. 2023) Osittainen B-solujen eliminointi SLE:ssä on terapeutista. B-solujen eliminoinnin pitkäaikaisia vaikutuksia ei kuitenkaan vielä tunneta. Alustavat tutkimusulokset viittaavat siihen, että vaste voi olla vain väliaikainen. Kun tutkimukset laajenevat ja etenevät, selviää ilmeneekö pitkäaikaisia komplikaatioita. (Baker et al. 2023)

CD19-CAR-T-soluterapian pidempiaikaisemmista hoitotuloksista autoimmuunisairauksien hoidossa kuvattiin eräässä seurantatutkimuksessa, jossa hoidettiin 15 vakavasti sairasta potilasta, joilla oli erilaisia autoimmuunisairauksia (Müller et al. 2024). Kahdeksan SLE-potilasta, kolme idiopaattista inflammatorista myosiitia (IIM) sairastavaa potilasta sekä neljä systeemiskleroosia sairastavaa potilasta. Tässä raportissa kuvatut potilaat olivat kuuden kuukauden kuluttua lääkkeettömässä remissiossa (SLE) tai saavuttaneet merkittävän kliinisen vasteen (IIM), ja SLE- oireet olivat pysyneet poissa. Suurin osa autovasta-aineista oli havaitsemattomissa 29 kk seurannan aikana SLE- ja IIM-potilailla. Systeemiskleroosia sairastavat potilaat kokivat taudin vakavuusasteen laskua ja pystyivät onnistuneesti lopettamaan kaikki immunosuppressiiviset lääkitykset 15 kk seurannan aikana. Viidestätoista potilaasta yksitoista koki sytokiinien vapautumisoireyhtymän, kuusi sai tozilitsumabia ja kahdellatoista potilaalla ilmeni ainakin yksi infektio ensimmäisten 12 kk seurannan aikana. (English et al. 2024)

6.1.2 Myastenia gravis

Myastenia gravis on neuromuskulaarisairaus, jossa immuunipuolustuksen B-solut ja plasmaklorit tuottavat patologisia autovasta-aineita omia hermo-lihasliitoksia kohtaan. Autovasta-aineet estävät asetyylikoliinireseptorien toiminnan hermo-lihasliitoksissa ja tämän seurauksena hermoimpulssien siirtyminen lihaksiin estyy. Tästä seuraa lihasheikkoutta ja väsymystä. Oireet voivat vaihdella lievistä vaikeisiin, potilaalla voi ilmetä esimerkiksi silmälihasten heikkoutta (kaksoiskuvat, roikkuvat silmäluomet), nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia tai raajojen lihasheikkoutta.

Myastenia graviksessa, on tutkittu prekliinisissä hiirimallikokeissa samankaltaisia CAAR-soluja, jotka tunnistavat tietyn epitoopin omaavat B-solut ja eliminoivat ainoastaan ne, kuten edellä kuvattiin (Oh et al. 2023). Prekliinisissä tutkimuksissa tutkitaan myös muita kohdeantigeenejä, kuten lihassoluihin liittyvää MuSK (muscle-associated receptor tyrosine kinase) antigeeniä (Oh et al. 2020). BCMA-CAR-T-soluterapiaa on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa myastenia graviksen hoidossa (Aghajanian et al. 2022).

Lisäksi eräässä kliinisessä tutkimuksessa CD19-CAR-T-hoitoa saaneella potilaalla, jolla oli hoitoresistentti myastenia gravis, todettiin merkittävä taudin paraneminen soluinfuusion jälkeen, jota oli edeltänyt lymfodepleettinen kemoterapia (Haghikia et al. 2023). Perinteisen CAR-T-soluterapia menetelmän rinnalla tutkijat tutkivat mRNA CAR-T-soluja, joilla aikaansaataisiin lyhykestoinen hoitovaste, ilman hoitoa edeltävää lymfodepleetiota.

Vuonna 2023 tutkimusryhmä Granit ym. (Granit et al. 2023) julkaisi tulokset monikeskustutkimuksesta, joka oli avoin, vaiheessa 1b/2a oleva kliininen tutkimus anti-BCMA mRNA CAR-T-hoidosta, nimeltään 'Descartes-08', potilaiden hoitoon, joilla on yleistynyt myastenia gravis (gMG=generalized MG). Anti-BCMA-CAR-T-solut eli Descartes-08- solut kohdennettiin BCMA-ilmentäviä patologisia plasmakloruja vastaan, jotka tuottavat autovasta-aineita sekä plasmasytoidisia dendriittisoluja vastaan, jotka ylläpitävät inflammaatiota. Descartes-08-infuusioita annettiin 14 potilaalle yhteensä kuusi annosta, eri aikatauluja noudattaen: (i) kahdesti viikossa infuusiot 3 viikon ajan, (ii) viikottaiset infuusiot 6 viikon ajan , tai (iii) kuukausittaiset infuusiot 6 kuukauden ajan. (i) ja (ii) aikatauluja noudattaneet potilaat osoittivat merkittäviä kliinisiä parannuksia. Sytokiiniin vapautumisoireyhtymää tai neurotoksisuutta ei havaittu. Haittavaikutukset olivat lieviä ja itsestään poistuvia 72 tunnin aikana jokaisesta infuusiosta. Yksi kolmannen asteen urtikaria tapaus raportoitiin. Potilasryhmä, joka sai infuusiot kerran viikossa (ii), osoitti

merkittävimmät vasteet Descartes-08 hoidolle. Kliininen vaste ilmeni kolmannen infuusion jälkeen, ja vasteen paraneminen jatkui syventyen infuusioiden päätyttyä 6 viikon kohdalla. Tämän ryhmän hoitovasteet säilyivät 6kk ajan seurannassa, ja kuudella seitsemästä potilaasta ei ilmennyt relapsia koko vuoden kestäneen tutkimusjakson aikana ilman lisähoitoja. (Chanin et al. 2024)

Tutkimustulokset tukevat hypoteesia, jonka mukaan anti-BCMA-CAR-T-solut eliminoivat pitkään eläviä plasmakloneja, jotka tuottavat patologisia autoantigeneja. Anti-asetylikoliini-reseptorien (anti-AChR)-autoantigeenien tasot vähenivät kaikilla potilailla, joilla oli todettu anti-AChR+-tauti (Chahin et al. 2024). Seerumin BAFF- ja proliferaatiota lisäävä ligandin pitoisuudet vähenivät. IgG-tasot pysyivät normaaliverteissä, mikä viittaa onnistuneeseen selektiiviseen plasmaklonien eliminointiin ilman laajempaa B-solujen tuhoutumista. Kuitenkin lisätutkimuksia tarvitaan näiden hypoteesien vahvistamiseksi. (English et al. 2024)

6.4 Sydäninfarkti

Sydämeen muodostuu fibroosia akuutin vamma, kroonisen sairauden tai ikääntymisen yhteydessä (Henderson et al. 2020). Esimerkiksi sydäninfarktissa sydämen fibroblastit reagoivat sydänlihaskudokseen kohdistuneeseen vammaan ja alkavat muodostamaan fibroosia. Fibroosi jäykistää kudosta, jonka myötä sydämen pumppausteho huononee. Sydänlihaksen jäykistyminen johtaa lyhyen aikavälin sairastumiseen ja pitkäaikaiseen kuolleisuuteen. Rajalliset hoitovaihtoehdot sydämen fibroosin hoidossa ovat motivoineet tutkijoita tutkimaan CAR-T-hoitoja myös kardiovaskulaarisairauksissa. (Baker et al. 2023)

Tutkimuksissa on tutkittu FAP-CAR-T-soluja, joiden kohdeantigeeniksi on valittu sydämen fibroblastien tuottama kasvutekijä (FAP = fibroblast activating protein). Se on aktivoituneiden sydämen fibroblastien merkkiaine, jota ei esiinny terveessä sydänlihaskudoksessa, mutta runsaasti fibroottisessa tai vaurioituneessa sydänlihaskudoksessa. Eliminoimalla sydämen aktivoituneet fibroblastit sydämen toiminta voisi parantua. Hiirimallikokeissa annettiin kaksi injektiota anti-FAP-CAR-T-soluja hiirille, joille oltiin induoitu sydämen fibrotisoituminen hypertensiivisen vamma myötä. Neljän viikon kuluttua merkit sydämen fibrotisoitumisesta olivat huomattavasti vähentyneet kaikissa seitsemässä hoidetuissa hiireissä. Viidellä seitsemästä hoidetuista hiiristä sydämen fibroosi oli

lähes kokonaan eliminoitunut. Sydämen systolinen ja diastolinen vajaatoiminta hiirillä parani hoitojen jälkeen verrattuna hoitamattomiin verrokkeihin. Kokeissa ei ilmennyt merkkejä hoidon toksisuudesta tai haavan paranemisen viivästyisestä, mikä viittaisi siihen, että anti-FAP-CAR-T-solut eivät vaikuttaneet hiirissä normaalin kudoksen paranemiseen. Aktivoituneiden fibroblastien eliminointi sydänsairaushiirimallissa johti sydämen fibroosin merkittävään vähenemiseen ja sydämen toiminnan paranemiseen. (Aghajanian et al. 2019)

Vastatakseen huoleen siitä, että anti-FAP-CAR-T- solut voisivat häiritä elimistön muissa kudoksissa normaalia haavan paranemisprosessia, tutkijat kehittivät LNP-mRNA-tekniikan avulla anti-FAP-CAR-T-soluja, joiden vaste elimistössä on lyhytkestoisempi. Hiirimallikokeissa mRNA-liponanopartikkeleja sisältävä injektio annettiin suonensisäisesti hiirille, joille oltiin ennalta indusoitu sydänvaurio hypertensiivisen vamman myötä. Injektion jälkeen hiirissä ilmeni in vivo syntynyneitä tehokkaita anti-FAP-CAR-T-soluja. Näitä soluja ei enää pystytty jäljittämään yhden viikon kohdalla, mikä viittasi yhdenmukaisesti mRNA CAR-T-soluihin liittyvään ohimenevään ilmentymiseen elimistössä. Histologiset tutkimukset vahvistivat, että kolmen viikon kohdalla hiirillä oli fibroosin määrä sydämessä vähentynyt. Joissakin hiirissä ei voitu nähdä eroa verrattuna kontrollihiiriin. Hoidetuilla hiirillä sydämen systolinen ja diastolinen vajaatoiminta paranivat merkittävästi. (Rurik et al. 2022)

Prekliiniset CAR-T-solututkimukset sydämen vajaatoiminnassa ja sydämen fibroosin hoidossa eivät raportoineet sytokiinien vapautumisoireyhtymää tai haavan paranemisen viivästyistä hoidetuilla hiirillä (Aghajanian 2019, Rurik et al 2022), mutta ihmisillä korkeampi fibroottinen puhdistuma voi johtaa sytokiinien vapautumisoireyhtymän kaltaisiin oireisiin (Baker et al. 2023).

6.5 Muut fibroottiset sairaudet

FAP on lupaava kohdeantigeeni sydämen fibroosille, mutta sitä ei ilmene yhtä voimakkaasti muissa fibroottisissa sairauksissa. FAP:in yliexpressiota on havaittu autoimmuunisairauksissa, muun muassa systeemi skleroosissa (Canady et al. 2013), idiopaattisessa keuhkofibroosissa (Acharya et al. 2006, Kimura et al. 2019) sekä Crohnin taudissa (Rovedatti et al. 2011).

Toinen kohdeantigeeni fibroottisissa sairauksissa voi olla LRRC15 solukalvoproteiini, joka on havaittu syöpään liittyvänä fibroblastien merkkiaineena. Vasta-ainekonjugaateilla LRRC15 vastaan ollaan osoitettu olevan kasvaimia estäviä vaikutuksia useissa tutkimuksissa. (Purcell et al. 2018) Useissa sairauksissa, joissa on häiriintynyttä fibroblastien toimintaa, ollaan todettu LRRC15 merkkiaineen omaavia fibroblasteja (Buechler et al. 2021).

Maksasairaudet, krooniset munuaissairaudet, keuhkofibroosi, luustolihasairaudet ja monet muut sairaudet, joissa esiintyy fibroosia voisivat hyötyä tulevaisuudessa antifibroottisista CAR-T-hoidoista (Henderson et al. 2020, van Linthout et al. 2022). Taulukossa 3. on esitelty eri elinten fibroottisia sairauksia, jotka voisivat hyötyä antifibroottisesta CAR-T-soluterapiasta (Aghajanian et al. 2022). Vaikka krooninen fibroosi on patologista, ei vielä tiedetä onko aktivoitujen fibroblastien eliminaatiolla on negatiivisia vaikutuksia (Baker et al. 2023).

Taulukko 3. Antifibroottinen CAR-T-soluterapia soveltuu useaan eri fibroottiseen sairauteen.

Elin	Esimerkki fibroottisesta sairaudesta
Sydän	Hypertrofinen kardiomyopatia, myokardiitti, iskeeminen kardiomyopatia, sydäninfarkti
Maksa	Maksakirroosi, ei alkoholiperäinen steatohepatiitti, hepatiitti C:n aiheuttama maksakirroosi, primaarinen biliarinen kolangiitti
Keuhkot	Idiopaattinen keuhkofibroosi, infektion aiheuttama keuhkofibroosi
Munuaiset	Diabeettinen ja hypertensiivinen nefropatia, polykystinen munuaissairaus
Iho	Keloidit, haavan paraneminen
Nivelet	Nivelreuma
Luustolihas	Luustolihasairaudet kuten Duchennen syndrooma ja muut lihasdystrofiat
Muut	Striktuurat, myelofibroosi, säteilyn aiheuttama fibroosi, sarkoidoosi

6.6 Kiinteät tuumorit

Kiinteät kasvaimet ovat yleisimpiä syöpiä ja suurin alue hoitamattomista sairauksista. Tämän vuoksi kiinteiden kasvainten CAR-T-solututkimukset ovat saaneet merkittävästi tieteellistä ja

kliinistä huomiota. (Baker et al.2023) Kuitenkin kohdeantigeenin tunnistaminen on osoittautunut vaikeaksi.

CAR-T-soluterapiaa on tutkittu kiinteiden tuumorien hoidossa paljon, valitettavasti huonoin tuloksin. Kiinteät tuumorit ovat usein heterogeenisiä pinta-antigeeniensa suhteen, mikä vaikeuttaa kohdeantigeenin valintaan CAR-T-soluille. Vaikka on tapauksia, joissa kiinteä tuumori yliekspresso tietyä antigeeniä, joka on valittu kohdeantigeeniksi CAR-T-soluille, on potilailla ilmennyt paljon ‘on target, off tumour’-toksisuutta, jossa CAR-T-solut hyökkäävät syöpäsolujen lisäksi myös elimistön terveitä soluja vastaan (Morgan et al. 2010). Lisäksi kiinteän tuumorin mikroympäristö eli tumour microenvironment (=TME) aiheuttaa haasteita. TME:ssa voi olla fyysisiä esteitä, jotka vastustavat CAR-T-solujen kulkeutumista ja infiltraatiota syöpäsolujen luokse. Lisäksi TME on immunosuppressiivinen ympäristö, joka suppressoi CAR-T-solujen aktiivisuutta. (Baker et al. 2023)

Lyhytkestoisen vasteen aikaansaavia mRNA CAR-T-soluja ollaan tutkittu kiinteiden tuumorien hoidossa. Aluksi mRNA CAR-T-hoitoja tutkittiin CD19- ilmentäviin hematologisiin syöpiin (Barret et al. 2011, Barret et al. 2013) ja mesoteliinia ilmentävien kiinteiden kasvainten hoitoon. Jälkimmäinen, ensimmäinen mRNA CAR-T-ohjelma, joka siirtyi kliiniseen kehitykseen (Barret et al. 2013, Beatty et al. 2014), johti vuonna 2013 julkaistuun tapausraporttiin, jossa anafylaksia aiheutti potilaalle sydänpysähdyksen. Tämä yhdistettiin anti-CAR-vasta-aineiden kehittymiseen 4 viikon tauon aikana infuusioiden välillä, mikä johti tutkimuksen lopettamiseen (Maus et al. 2013) .

Haasteiden voittamiseksi tutkijat tutkivat muun muassa intratumoraalisia CAR-T-soluiinjektioita, peptidi- ja nanohiukkasrokotteita CAR-T-solujen määrän lisäämiseksi sekä geenimuokattuja sytokiinivetoisia menetelmiä, jotka edistävät CAR-T-solujen jakautumista ja aktivoitumista (expansion) (Tchou et al. 2017, Sockolosky et al. 2018, Ma et al. 2019, Reinhard et al. 2020, Zhou et al. 2020, Flugel et al. 2022, Uslu et al. 2023). Näiden menetelmien avulla pyritään parantamaan CAR-T-solujen toimintaa ja kykyä tunkeutua kasvaimeen. Kasvaimen mikroympäristöön (TME) vaikuttamiseksi tutkitaan onkolyttisten virusten käyttöä TME:n immunosuppressiivisen luonteen muokkaamiseksi sekä CAR-T-solujen vahvistamista CRISPR-Cas9-tekniikalla ja muilla genomieditointimenetelmillä (Kaufman et al 2015, Good et al. 2021, Young et al. 2022) .

6.7 Infektiotaudit

CAR-T-soluterapia kehitettiin alunperin HIV- potilaiden hoitoa varten 1990-luvulla. CAR-T-soluterapiasta tehtiin ensimmäiset kliiniset tutkimukset HIV/AIDS-potilailla. (Mitsuyasu et al. 2000) Ensimmäisen sukupolven CAR-T-solujen kohteena olivat HIV-infektoidut T-auttajasolut. Nämä tutkimukset osoittivat CAR-T-soluterapian turvallisuuden ja toteutettavuuden (Scholler et al. 2012), mutta ne eivät lopulta kyenneet hallitsemaan HIV-infektiota kestävästi tai alentamaan virustaakkaa riittävästi. Viime aikoina on tapahtunut huomattavaa edistystä HIV-infektion hoidossa CAR-T-soluterapian avulla, erityisesti antigeenin kohdistuksen ja haasteiden, kuten viruksen paon tai isäntäsolujen antigeenin heikkenemisen suhteen. HIV-infektion hoitoa CAR-T-soluterapian avulla uudelleen tutkitaan. (Kuhlmann et al. 2018)

CAR-T-soluterapiaa tutkitaan prekliinisissä tutkimuksissa myös useissa muissa infektiotaudeissa, kuten CMV-infektioissa (Full et al. 2010, Proff et al. 2018), hepatiitti B -virusinfektioissa (Bohne et al. 2008, Krebs et al. 2013, Kruse et al. 2018, Festag et al. 2019), hepatiitti C -virusinfektioissa (Sautto et al. 2016), invasiivisessa keuhkoaspergilloosissa (Kumaresan et al. 2014) sekä tuberkuloosissa (Parida et al. 2015).

7 Tulevaisuuden vaihtoehtoisia menetelmiä

CAR-reseptorien ilmentämistä muissa immuunipuolustuksen soluissa on tutkittu prekliinisissä tutkimuksissa potentiaalisin tuloksin. Muun muassa CAR- reseptorien ilmentämistä NK-soluissa, makrofageissa, dendriitti soluissa, B-soluissa ja $\gamma\delta$ -T-soluissa on tutkittu (Qin et al. 2021, Pan et al. 2022). Nämä tutkimusmenetelmät ovat vielä alkuvaiheissa ja vaativat lisää tutkimuksia (Baker et al. 2023).

Muita tutkittavia lähestymistapoja ovat luovuttaja- tai kantasolu peräisten T-solujen varastointi valmiina 'off-the-shelf'- CAR-T-hoitoa varten (Themeli et al. 2013, Depil et al. 2020, Finck et al. 2022, Labanieh ja Mackall 2023). Potilaalta kerättyjen solujen sijaan tässä menetelmässä T-solut voidaan hankkia terveiltä luovuttajilta tai indusoiduista pluripotentista kantasoluista. Allogeenisten CAR-T-solujen käyttö syövän hoidossa vähentäisi hoidon kustannuksia, yksinkertaistaisi valmistusta ja parantaisi saatavuutta potilaille, joilla on heikkolaatuisia T-soluja. Allogeeniset lähestymistavat ovat edenneet jo kliiniseen käyttöön.

(Benjamin et al. 2020) Nämä tutkimukset ovat myös alkuvaiheissa ja vaativat lisää tutkimista (Baker et al. 2023).

8 Pohdinta

Lisääntynyt ymmärrys immuunijärjestelmän roolista syövän hallinnassa on käynnistänyt immunoterapian vallankumouksen, jonka myötä on pystytty kehittämään tehokkaita ja kestäviä hoitoja potilaille, jotka ovat aiemmin kärsineet parantumattomista syöivistä. CAR-T-terapian avulla on saavutettu pysyviä ja pitkäkestoisia remissioita useilla myöhäisvaiheen ja hoitoresistenttien verisyöpä- ja lymfoomapotilailla. (Majzner ja Mackall 2019) Hematologisten maligniteettien hoidossa saavutetut onnistumiset ovat innoittaneet tutkijoita tutkimaan CAR-T-soluterapian soveltamista muihin sairauksiin, erityisesti autoimmuunisairauksiin SLE:n ja myastenia graviksen merkittävien proof-of-concept-julkaisujen myötä. Tällä hetkellä CAR-T-soluterapiaa käytetään B-ALL-, NHL-, KLL- ja myeloomapotilaiden hoidossa, mutta tulevaisuudessa sen käyttö tulee laajenemaan myös muihin sairauksiin. (English et al. 2024)

CAR-T-soluterapiaa autoimmuunisairauksien hoidossa on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa ja varhaiset tulokset ovat lupaavia. Suurin osa autoimmuunisairauksia tutkivista kliinisistä tutkimuksista käyttää perinteistä CAR-T-soluterapiaa, joka sisältää lymfodepleetion ennen CAR-T-solujen antamista. Lymfodepleetion kliinisiä vaikutuksia autoimmuunisairautta sairastavilla potilailla ei ole vielä kuvattu. (English et al. 2024)

LNP-mRNA-CAR-T-soluterapian turvallisuus- ja haittavaikutusprofiilien vastaavat paremmin autoimmuunisairaus potilaiden tarpeita, mutta teknologia on vielä alkuvaiheessa. Varhaiset kliiniset tiedot mRNA CAR-T-hoidoista autoimmuunisairauksissa tukevat hoidon antamisen mahdollisuutta ilman lymfodepleetiota. (English et al. 2024) Useat autoimmuunisairaudet ja muut ei-onkologiset sairaudet voisivat hyötyä mRNA-pohjaisesta CAR-T-soluterapian hoidosta, jossa vaste on lyhytaikainen. In vivo tuotetut mRNA CAR-T-hoidot voisivat alentaa hoitojen kustannuksia, yksinkertaistaa logistiikkaa ja parantaa hoitojen saatavuutta. (Aghajanian et al. 2022)

CAR-T-soluterapian kliinisissä tutkimuksissa on saatu lupaavia tuloksia SLE:tä ja myastenia gravista sairastavien potilaiden hoidossa. Muita autoimmuunisairauksia, jotka voisivat

tulevaisuudessa hyötyä CAR-T-hoidoista ovat ANCA-vaskuliitti, reumaattinen artriitti eli nivelreuma, multippeliskleroosi eli MS-tauti, pemfigus vulgaris, immuunivälitteinen trombositopenia ja neuromyeliitti optica. (Lee et al. 2020)

Prekliinisissä tutkimuksissa on tutkittu FAP-CAR-T-soluja sydämen fibroosia mallintavilla hiirimalleilla lupaavin tuloksin. Kokeissa FAP-CAR-T-hoitoa saaneiden hiirten sydämen fibroosin määrä väheni merkittävästi ja sydämen systolinen sekä diastolinen vajaatoiminta paranivat. (Rurik et al. 2022) Antifibroottista CAR-T-soluterapiaa tutkitaan myös muissa fibroosisairauksissa. FAP- antigeenin lisäksi LRRC15-antigeeniä tutkitaan. Sydänsairaudet (sydäninfarkti, kardiomyopatiat), maksasairaudet (maksakirroosi, PBC), keuhkosairaudet (keuhkofibroosi), munuaissairaudet (diabeettinen nefropatia, polykystinen munuaissairaus), luustolihasairaudet (lihasdystrofiat, Duchenne) ja monet muut sairaudet, joissa esiintyy fibroosia voisivat hyötyä tulevaisuudessa antifibroottisista CAR-T-hoidoista. (Aghajanian et al. 2022)

Prekliinisissä tutkimuksissa CAR-T-soluterapiaa tutkitaan myös infektiotautien hoidossa, kuten CMV-infektioissa, hepatiitti B- ja C-infektioissa, keuhkoaspergilloosissa sekä tuberkuloosissa. Kliinisesti CAR-T-soluterapiaa tutkitaan HIV-potilaiden hoidossa.

Kiinteät syöpäkasvaimet ovat haasteellisia CAR-T-soluterapian hoitokohteita. Erilaisia haasteita tuottavat esimerkiksi syöpäsolujen antigeenien heterogeenisyys, antigeenin katoaminen tai muuttuminen toiseksi, immunosuppressoiva TME ja sen CAR-T-soluja uuvuttava vaikutus. Näiden haasteiden voittamiseksi tutkijat pyrkivät uusien menetelmien avulla edistämään CAR-T-solujen jakautumista ja aktivoitumista (expansion) kiinteässä tuumorissa, sekä vaikuttamaan TME:n immunosuppressiiviseen luonteeseen. (Baker et al. 2023)

Muita uusia lähestymistapoja CAR-T-soluterapiaan liittyen on kehitteillä. CAR-reseptorien ilmentämistä muissa immuunipuolustuksen soluissa on tutkittu prekliinisissä tutkimuksissa potentiaalisin tuloksin. Muun muassa Treg-soluissa, NK-soluissa, makrofageissa, dendriitti soluissa, B-soluissa ja $\gamma\delta$ -T-soluissa on tutkittu. Myös allogeenisistä CAR-T-soluja on tutkittu. Siinä potilaalta kerättyjen solujen sijaan T-solut voidaan hankkia terveiltä luovuttajilta tai indusoiduista pluripotentista kantasoluista. Nämä menetelmät vaativat vielä lisää tutkimuksia. (Baker et al. 2023) Autoimmuunisairauksien prekliinisissä tutkimuksissa on

tutkittu lupaavin tuloksin CAAR-T-soluja (chimeric auto-antibody receptor), jotka pystyvät kohdennetusti eliminoimaan vain patologiset B-solut, ilman laajempaa B-solujen tuhoa. CAAR-solujen tutkimukset etenevät kliinisiin vaiheisiin. (Aghajanian et al. 2022)

CAR-T-solujen monimutkainen tuotanto rajoittaa hoidon saatavuutta ja hoidot ovat edelleen hyvin kalliita. Lisäksi haasteena on laajentaa CAR-T-soluterapian edistysaskeleet kattamaan yhä useampia sairauksia ja hyödyntää kehittyvää teknologiaa siten, että hoitomuodot voisivat olla turvallisia, tehokkaita, laajasti saatavilla ja kohtuuhintaisia. Näitä haasteita pyritään ratkaisemaan hoitojen ja teknologian kehityksen myötä. (Baker et al. 2023) Kehitys on nopeaa, ja varhaiset tutkimukset ennustavat, että CAR-T- soluja voitaisiin hyödyntää muun muassa autoimmuunisairauksien, infektioautien ja kudosisfibroosin hoidossa. Tehokkaiden CAR-T-hoitojen kehittämisstrategiat ei-onkologisiin sairauksiin voivat poiketa syövän hoidossa käytetyistä lähestymistavoista, ja ne voivat hyötyä mRNA:n ja nanoteknologian edistysaskelista. Haasteiden ratkaiseminen ja hoitojen kustannustehokkuuden ylläpitäminen terveydenhuoltojärjestelmän kannalta on ensiarvoisen tärkeää, jotta CAR-T-soluterapian laajempi käyttöönotto olisi mahdollista myös onkologian ulkopuolella. Lääketieteen “immunovallankumous” on vasta aluillaan. (English et al. 2024)

LÄHTEET

Acharya, P. S., Zukas, A., Chandan, V., Katzenstein, A.-L. A. & Puré, E. Fibroblast activation protein: a serine protease expressed at the remodeling interface in idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum. Pathol.* **37**, 352–360 (2006).

Aghajanian H., T. Kimura, J. G. Rurik, a. S. Hancock, M. S. Leibowitz, I. Li, J. Scholler, J. Monslow, a. Lo, W. Han, T. Wang, K. Bedi, M. P. Morley, r. a. Linares Saldana, n. a. Bolar, K. McDavid, c. a. Assenmacher, c. I. Smith, d. Wirth, c. H. June, K. B. Margulies, r. Jain, E. Puré, S. M. Albelda, J. A. Epstein. Targeting cardiac fibrosis with engineered T cells. *Nature* **573**, 430–433 (2019).

Aghajanian H., d. Weissman, H. Parhiz, J. a. Epstein, CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury. *Science* **375**, 91–96 (2022).

Aghajanian Haig, Joel G. Rurik and Jonathan A. Epstein. CAR-based therapies: opportunities for immuno-medicine beyond cancer. *Nature Metabolism* Vol 4 163-169, 2022.

Ali, S. A. et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood* **128**, 1688–1700 (2016).

Baker Daniel J., Zoltan Arany, Joseph A. Baur, Jonathan A. Epstein & Carl H. June. CAR T therapy beyond cancer: the evolution of a living drug. *Nature* 619, 707–715 (2023).

Barrett D. M., Y. Zhao, X. Liu, S. Jiang, c. Carpenito, M. Kalos, r. G. Carroll, c. H. June, S. a. Grupp, Treatment of advanced leukemia in mice with mRNA engineered T cells. *Hum. Gene Ther.* **22**, 1575–1586 (2011).

Barrett D. M., X. Liu, S. Jiang, c. H. June, S. a. Grupp, Y. Zhao, regimen-specific effects of mRNA-modified chimeric antigen receptor T cells in mice with advanced leukemia. *Hum. Gene Ther.* **24**, 717–727 (2013).

Beatty G. L., a. r. Haas, M. v. Maus, d. a. Torigian, M. c. Soulen, G. Plesa, a. Chew, Y. Zhao, B. I. Levine, S. M. Albelda, M. Kalos, c. H. June, Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce anti-tumor activity in solid malignancies. *Cancer Immunol. Res.* **2**, 112–120 (2014).

Beheshti, S. A., Shamsasenjan, K., Ahmadi, M. & Abbasi, B. CAR Treg: a new approach in the treatment of autoimmune diseases. *Int. Immunopharmacol.* 102, 108409 (2022).

Benjamin, R. et al. Genome-edited, donor-derived allogeneic anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in paediatric and adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: results of two phase 1 studies. *Lancet* 396, 1885–1894 (2020).

Blat, D., Zigmond, E., Alteber, Z., Waks, T. & Eshhar, Z. Suppression of murine colitis and its associated cancer by carcinoembryonic antigen-specific regulatory T cells. *Mol. Ther.* **22**, 1018–1028 (2014).

- Bohne, F. et al. T cells redirected against hepatitis B virus surface proteins eliminate infected hepatocytes. *Gastroenterology* **134**, 239–247 (2008).
- Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics* 2016;3:16011.
- Buechler, M. B. et al. Cross-tissue organization of the fibroblast lineage. *Nature* **593**, 575–579 (2021).
- Brudno, J. N. et al. T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor- prognosis relapsed multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* **36**, 2267–2280 (2018).
- Canady, J., Arndt, S., Karrer, S. & Bosserhoff, A. K. Increased KGF expression promotes fibroblast activation in a double paracrine manner resulting in cutaneous fibrosis. *J. Invest. Dermatol.* **133**, 647–657 (2013).
- Chahin N., G. Sahagian, M. H. Feinberg, c. andrew Stewart, c. M. Jewell, M. Kurtoglu, M. d. Miljković, T. vu, T. Mozaffar, J. F. Howard, Twelve-month follow-up of patients with generalized myasthenia gravis receiving BcMa-directed mrna cell therapy. medrxiv 2024.01.03.24300770 [Preprint] (2024).
- Chen, S. et al. Treatment of allergic eosinophilic asthma through engineered IL-5-anchored chimeric antigen receptor T cells. *Cell Discov.* **8**, 80 (2022).
- Cummins, K. D. & Gill, S. Will CAR T cell therapy have a role in AML? Promises and pitfalls. *Semin. Hematol.* **56**, 155–163 (2019).
- Depil, S., Duchateau, P., Grupp, S. A., Mufti, G. & Poirot, L. ‘Off-the-shelf’ allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nat. Rev. Drug Discov.* **19**, 185–199 (2020).
- Elinav, E., Adam, N., Waks, T. & Eshhar, Z. Amelioration of colitis by genetically engineered murine regulatory T cells redirected by antigen-specific chimeric receptor. *Gastroenterology* **136**, 1721–1731 (2009).
- English Emily P. , Rachel N. Swingler, Simran Patwa, Mehmet Tosun, James F. Howard Jr., Miloš D. Miljković, Christopher M. Jewell. Engineering CAR-T therapies for autoimmune disease and beyond. *Science Translational Medicine* English et al., *Sci. Transl. Med.* **16**, eado2084 (2024) 30 October 2024.
- Festag, M. M. et al. Evaluation of a fully human, hepatitis B virus-specific chimeric antigen receptor in an immunocompetent mouse model. *Mol. Ther.* **27**, 947–959 (2019).
- Flugel, C. L. et al. Overcoming on-target, off-tumour toxicity of CAR T cell therapy for solid tumours. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **20**, 49–62 (2022).
- Finck, A. V., Blanchard, T., Roselle, C. P., Golinelli, G. & June, C. H. Engineered cellular immunotherapies in cancer and beyond. *Nat. Med.* **28**, 678–689 (2022).
- Finney, O. C. et al. CD19 CAR T cell product and disease attributes predict leukemia remission durability. *J. Clin. Invest.* **129**, 2123–2132 (2019).

- Fransson, M. et al. CAR/FoxP3-engineered T regulatory cells target the CNS and suppress EAE upon intranasal delivery. *J. Neuroinflammation* **9**, 112 (2012).
- Fraietta, J. A. et al. Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nat. Med.* **24**, 563–571 (2018).
- Fritsche, E., Volk, H. D., Reinke, P. & Abou-El-Enain, M. Toward an optimized process for clinical manufacturing of CAR-Treg cell therapy. *Trends Biotechnol.* **38**, 1099–1112 (2020)
- Fry, T. J. et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat. Med.* **24**, 20–28 (2018).
- Full, F. et al. T cells engineered with a cytomegalovirus-specific chimeric immunoreceptor. *J. Virol.* **84**, 4083–4088 (2010).
- Geyer, M. B. et al. Autologous CD19-targeted CAR T cells in patients with residual CLL following initial purine analog-based therapy. *Mol. Ther.* **26**, 1896–1905 (2018).
- Genentech inc., “rituxan Prescribing information”; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103705s54651bl.pdf#page=56.
- Good, C. R. et al. An NK-like CAR T cell transition in CAR T cell dysfunction. *Cell* **184**, 6081–6100 (2021)
- Granit V., M. Benatar, M. Kurtoglu, M. d. Miljković, n. chahin, G. Sahagian, M. H. Feinberg, a. Slansky, T. vu, c. M. Jewell, M. S. Singer, M. v. Kalayoglu, J. F. Howard, T. Mozaffar, Safety and clinical activity of autologous rna chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): a prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study. *Lancet Neurol.* **22**, 578–590 (2023).
- Haghikia A., T. Hegelmaier, d. wolleschak, M. Böttcher, c. desel, d. Borie, J. Motte, G. Schett, r. Schroers, r. Gold, d. Mougiakakos, anti-cd19 car T cells for refractory myasthenia gravis. *Lancet Neurol.* **22**, 1104–1105 (2023).
- Henderson, N. C., Rieder, F. & Wynn, T. A. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature* **587**, 555–566 (2020)
- Jin, X. et al. Therapeutic efficacy of anti-CD19 CAR-T cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Cell. Mol. Immunol.* **18**, 1896–1903 (2021).
- Kaufman, H. L., Kohlhapp, F. J. & Zloza, A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* **14**, 642–662 (2015).
- Kansal, R. et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus. *Sci. Transl. Med.* **11**, eaav1648 (2019).
- Karikó K. , M. Buckstein, H. ni, d. weissman, Suppression of rna recognition by Toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of rna. *Immunity* **23**, 165–175 (2005).

Kimura, T. et al. Loss of cells expressing fibroblast activation protein has variable effects in models of TGF- β and chronic bleomycin-induced fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **317**, L271–L282 (2019).

Kochenderfer J. n. , S. a. Rosenberg, Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-cd19 chimeric antigen receptors. *Nat. Clin. Rev. Oncol.* **10**, 267–276 (2013).

Korhonen M, Keränen M, Vettenranta K, ym. Syövän immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla. *Duodecim* 2018;134:1592–9.

Krebs, K. et al. T cells expressing a chimeric antigen receptor that binds hepatitis B virus envelope proteins control virus replication in mice. *Gastroenterology* **145**, 456–465 (2013).

Kruse, R. L. et al. HBsAg-redirected T cells exhibit antiviral activity in HBV-infected human liver chimeric mice. *Cytotherapy* **20**, 697–705 (2018).

Kuhlmann, A.-S., Peterson, C. W. & Kiem, H.-P. CAR T cell approaches to HIV cure. *Curr. Opin. HIV AIDS* **13**, 446–453 (2018).

Kumaresan, P. R. et al. Bioengineering T cells to target carbohydrate to treat opportunistic fungal infection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **111**, 10660–10665 (2014).

Labanieh, L. & Mackall, C. L. CAR immune cells: design principles, resistance and the next generation. *Nature* 614, 635–648 (2023).

Labanieh, L., Majzner, R. G. & Mackall, C. L. Programming CAR-T cells to kill cancer. *Nat. Biomed. Eng.* **2**, 377–391 (2018).

Lee, D. S. W., Rojas, O. L. & Gommerman, J. L. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights. *Nat. Rev. Drug Discov.* **20**, 179–199 (2020).

Leppä Sirpa ja Vettenranta Kim. CAR-T-soluhoido - mitä ja millä hinnalla? *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2019;135(12):1202-6.

Ma, L. et al. Enhanced CAR-T cell activity against solid tumors by vaccine boosting through the chimeric receptor. *Science* 365, 162–168 (2019).

Mackensen A., F. Müller, d. Mougiakakos, S. Böltz, a. wilhelm, M. aigner, S. vökl, d. Simon, a. Kleyer, l. Munoz, S. Kretschmann, S. Kharboutli, r. Gary, H. reimann, w. rösler, S. Uderhardt, H. Bang, M. Herrmann, a. B. Ekici, c. Buettner, K. M. Habenicht, T. H. winkler, G. Krönke, G. Schett, anti-cd19 car T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat. Med.* **28**, 2124–2132 (2022).

Maus M. v. , a. r. Haas, G. l. Beatty, S. M. albelda, B. l. levine, X. liu, Y. Zhao, M. Kalos, c. H. June, T cells expressing chimeric antigen receptors can cause anaphylaxis in humans. *Cancer Immunol. Res.* **1**, 26–31 (2013).

Maude, S. L. et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* **378**, 439–448 (2018).

Majzner, R.G., Mackall, C.L. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med* 25, 1341–1355 (2019).

Melenhorst, J. J. et al. Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4+ CAR T cells. *Nature* 602, 503–509 (2022).

Merino-vico A., G. Frazzei, J. P. van Hamburg, S. w. Tas, Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases: From established treatments to novel therapeutic approaches. *Eur. J. Immunol.* 53, e2149675 (2023).

Mikkilineni L. , J. n. Kochenderfer, Car T cell therapies for patients with multiple myeloma. *Nat. Clin. Rev. Oncol.* 18, 71–84 (2021).

Mitsuyasu, R. T. et al. Prolonged survival and tissue trafficking following adoptive transfer of CD4 ζ gene-modified autologous CD4+ and CD8+ T cells in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Blood* 96, 785–793 (2000).

Mougiakakos D., G. Krönke, S. völkl, S. Kretschmann, M. aigner, S. Kharboutli, S. Böltz, B. Manger, a. Mackensen, G. Schett, CD19-targeted car T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 385, 567–569 (2021).

Mount, C. W. et al. Potent antitumor efficacy of anti-GD2 CAR T cells in H3-K27M+ diffuse midline gliomas. *Nat. Med.* 24, 572–579 (2018).

Morgan, R. A. et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol. Ther.* 18, 843–851 (2010).

Moroni G. , C. Ponticelli, rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmunity Rev.* 13, 723–729 (2014).

Müller F., J. Taubmann, I. Bucci, a. wilhelm, c. Bergmann, S. völkl, M. aigner, T. rothe, i. Minopoulou, c. Tur, J. Knitza, S. Kharboutli, S. Kretschmann, i. vasova, S. Spoerl, H. reimann, I. Munoz, r. G. Gerlach, S. Schäfer, r. Grieshaber-Bouyer, a.-S. Korganow, d. Farge-Bancel, d. Mougiakakos, a. Bozec, T. winkler, G. Krönke, a. Mackensen, G. Schett, cd19 car T-cell therapy in autoimmune disease—a case series with follow-up. *N. Engl. J. Med.* 390, 687–700 (2024).

Mullard, A. FDA approves first CAR T therapy. *Nature Reviews Drug Discovery* 16, 669 (2017).

Mueller, K. T. et al. Cellular kinetics of CTL019 in relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 130, 2317–2325 (2017).

Neelapu, S. S. et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 377, 2531–2544 (2017).

Nunez D., d. Patel, J. volkov, S. wong, Z. vorndran, F. Müller, M. aigner, S. volkl, a. Mackensen, G. Schett, S. Basu, cytokine and reactivity profiles in SIE patients following anti-cd19 carT therapy. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 31, 101104 (2023).

- Oh, S., O'Connor, K. & Payne, A. MuSK chimeric autoantibody receptor (CAAR) T cells for antigen-specific cellular immunotherapy of myasthenia gravis (2769). *Neurology* **94**, 2769 (2020).
- Oh, S. et al. Precision targeting of autoantigen-specific B cells in muscle-specific tyrosine kinase myasthenia gravis with chimeric autoantibody receptor T cells. *Nat. Biotechnol.* <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01637-z> (2023)
- Pan, K. et al. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **41**, 119 (2022).
- Papaiouannou I., J. S. Owen, r. J. Yáñez-Muñoz, clinical applications of gene therapy for rare diseases: a review. *Int. J. Exp. Pathol.* **104**, 154–176 (2023).
- Parayath, N. N. & Stephan, M. T. In situ programming of CAR T cells. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **23**, 385–405 (2021).
- Park, J. H. et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* **378**, 449–459 (2018).
- Parida, S. K. et al. T-cell therapy: options for infectious diseases. *Clin. Infect. Dis.* **61**, S217–S224 (2015).
- Parvathaneni, K. & Scott, D. W. Engineered FVIII-expressing cytotoxic T cells target and kill FVIII-specific B cells in vitro and in vivo. *Blood Adv.* **2**, 2332–2340 (2018).
- Perry C., A. C. M. E. Rayat, Lentiviral vector bioprocessing. *Viruses* **13**, 268 (2021).
- Porter, D. L. et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci. Transl. Med.* **7**, 303ra139 (2015).
- Purcell, J. W. et al. LRRC15 is a novel mesenchymal protein and stromal target for antibody– drug conjugates. *Cancer Res.* **78**, 4059–4072 (2018).
- Proff, J., Brey, C. U., Ensser, A., Holter, W. & Lehner, M. Turning the tables on cytomegalovirus: targeting viral Fc receptors by CARs containing mutated CH2–CH3 IgG spacer domains. *J. Transl. Med.* **16**, 26 (2018).
- Qin, V. M. et al. Chimeric antigen receptor beyond CAR-T cells. *Cancers* **13**, 404 (2021).
- Raje, N. et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* **380**, 1726–1737 (2019).
- Reinhard, K. et al. An RNA vaccine drives expansion and efficacy of claudin-CAR-T cells against solid tumors. *Science* **367**, 446–453 (2020).
- Rovedatti, L. et al. Fibroblast activation protein expression in Crohn's disease strictures. *Inflamm. Bowel Dis.* **17**, 1251–1253 (2011).
- Rosenberg, S. A. & Restifo, N. P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* **348**, 62–68 (2015).

Rurik J. G. , i. Tombácz, a. Yadegari, P. O. Méndez Fernández, S. v. Shewale, I. Li, T. Kimura, O. Y. Soliman, T. E. Papp, Y. K. Tam, B. I. Mui, S. M. Albelda, E. Puré, C. H. June,

Sautto, G. A. et al. Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered T cells redirected against hepatitis C virus (HCV) E2 glycoprotein. *Gut* **65**, 512–523 (2016).

Schuh E. , a. Musumeci, F. S. Thaler, S. Laurent, J. W. Ellwart, R. Hohlfeld, A. Krug, E. Meinel, Human plasmacytoid dendritic cells display and shed B cell maturation antigen upon TLR engagement. *J. Immunol.* **198**, 3081–3088 (2017).

Scholler, J. et al. Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells. *Sci. Transl. Med.* **4**, p132ra53 (2012).

Sharma, P. & Allison, J. P. The future of immune checkpoint therapy. *Science* **348**, 56–61 (2015)

Sockolovsky, J. T. et al. Selective targeting of engineered T cells using orthogonal IL-2 cytokine-receptor complexes. *Science* **359**, 1037–1042 (2018).

Tchou, J. et al. Safety and efficacy of intratumoral injections of chimeric antigen receptor (CAR) T cells in metastatic breast cancer. *Cancer Immunol. Res.* **5**, 1152–1161 (2017).

Themeli, M. et al. Generation of tumor-targeted human T lymphocytes from induced pluripotent stem cells for cancer therapy. *Nat. Biotechnol.* **31**, 928–933 (2013).

Tenspolde, M. et al. Regulatory T cells engineered with a novel insulin-specific chimeric antigen receptor as a candidate immunotherapy for type 1 diabetes. *J. Autoimmun.* **103**, 102289 (2019).

Turtle, C. J. et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *J. Clin. Oncol.* **35**, 3010–3020 (2017).

Uslu, U. et al. Chimeric antigen receptor T cells as adjuvant therapy for unresectable adenocarcinoma. *Sci. Adv.* **9**, eade2526 (2023).

van Linthout, S. & Volk, H. D. Immuno-cardio-oncology: killing two birds with one stone? *Front. Immunol.* **13**, 6859 (2022).

Wang H. , J. Lv, J. He, W. Wu, Y. Zhong, S. Cao, Y. Cai, Q. Wang, The prevalence and effects of treatments of rapidly progressive interstitial lung disease of dermatomyositis/ polymyositis adults: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Rev.* **22**, 103335 (2023).

Wingerchuk D. M. , V. A. Lennon, C. F. Lucchinetti, S. J. Pittock, B. G. Weinshenker, The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* **6**, 805–815 (2007).

Young, R. M., Engel, N. W., Uslu, U., Wellhausen, N. & June, C. H. Next-generation CAR T-cell therapies. *Cancer Discov.* <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1683> (2022).

Zhang, L. et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells targeting a pathogenic MHC class II:peptide complex modulate the progression of autoimmune diabetes. *J. Autoimmun.* **96**, 50–58 (2019).

Zhou, T. et al. IL-18BP is a secreted immune checkpoint and barrier to IL-18 immunotherapy. *Nature* 583, 609–614 (2020).

Zografou c. , a. G. vakrakou, P. Stathopoulos, Short- and long-lived autoantibody- secreting cells in autoimmune neurological disorders. *Front. Immunol.* **12**, 686466 (2021).