

CAR-T Cell Therapy - אימונתרפיה תאית

פורצת דרך לטיפול במחלות המטואונקולוגיות

פרופ' ארנון נגלר, מומחה ברפואה פנימית והמטולוגיה, מנהל המערך ההמטולוגי, השתלת מח עצם ובנק דם חבל הטבור המרכז הרפואי שיבא



טכנולוגיית CAR-T cell (chimeric antigen receptor T-cell therapy) היא טיפול גנטי המבוסס על הנדסת לימפוציטים מסוג T כך שיביאו לפעילות חיסונית נגד מחלות ממאירות. טכנולוגיה זו היא החידוש המהפכני והמבטיח ביותר בתחום ההמטולוגיה בפרט וייתכן שגם בתחום האונקולוגי בכלל.

השיטה פותחה לפני כעשר שנים במכון ויצמן. החלבון הראשון שנגדו סונתו CAR-T cells היה 19CD הנמצא על פני תאי B בריאים וממאירים. שני המטופלים הראשונים שטופלו חלו בלוקמיה לימפוציטית כרונית (chronic lymphocytic leukemia - CLL) וטופלו על ידי פרופ' דייוויד ל. פורטר מאוניברסיטת פנסילבניה. 19CD נמצא גם על תאי לוקמיה לימפוציטית חריפה (acute lymphocytic leukemia - ALL) ועד עתה טופלו מעל 100 מטופלים בהצלחה יוצאת דופן. בעוד שהפרוגנוזה של ALL טובה בדרך כלל, כ-15% מהמטופלים לא מגיבים לטיפול. ALL נפוצה בעיקר בקרב ילדים ובמחקר בהשתתפות ילדים שלא הגיבו לטיפולים - כמחציתם היו לאחר השתלת מח עצם - הושגו תוצאות מצוינות עם טיפול ב-CAR-T cell, אשר כללו תגובה מלאה בקרב 90% מהמטופלים ונוכחות תאי T מהונדסים בקרב 68% מהמטופלים לאחר שישה חודשים. בכדיקה ציטוגנית נמצאו תאי T מהונדסים ברמתם של מטופלים שהשיגו תגובה ממושכת אף שנתיים לאחר הטיפול. במחקרים מאוחרים יותר, טופלו חולים מבוגרים עם לימפומה ממושטת של תאי B גדולים (diffuse large B cell lymphoma) ולימפומה פוליקולרית (transformed follicular lymphoma) אשר מיצו את כל קווי הטיפול האחרים. לטיפול זה הגיבו 70% מהמטופלים ו-40% הגיעה לנסיגה מלאה.

הטיפולים הסטנדרטיים

קו הטיפול הראשון עבור מחלות המטולוגיות ממאירות הוא כימותרפיה. חלה התקדמות באפשרויות הטיפול ב-ALL כאשר אושרו שתי אימונתרפיות עבור מטופלים שלא הגיבו לכימותרפיה: בלינאטומומאב (Blinatumomab - Blincyto), נוגדן כימרי עם שתי זרועות, האחת של 3CD והשנייה של 19CD, אשר מקרב את תאי T לתאים הממאירים; ואינוטוזומאב (Inotuzumab - Besponza), נוגדן חד-שבטי נגד 22CD המצומד לתרופה ציטוטוקסית.

לחולי לוקמיה שאינם מגיבים לטיפולים תרופתיים מומלץ לעבור השתלת מח עצם אלוגנית, שניתן להשלימה עם טיפול ביולוגי או אימונתרפיה. ההשתלה מביאה לתגובה החזקה ביותר של מערכת החיסון נגד הלוקמיה, הקרויה graft-versus-leukemia effect והיא למעשה נותנת למטופלים מערכת חיסון. עם זאת, על מנת לעבור את ההשתלה, על המטופל להיות בדרגת פעילות נמוכה ככל האפשר של המחלה. ניתן להמשיך ולטפל במטופל עם מחלה עמידה לטיפול או תגובה לא מספקת להשתלה על ידי אימונתרפיה עם בלינאטומומאב או אינוטוזומאב, או באמצעות טיפול ב-cell CAR-T. קווי הטיפול בלימפומה דומים, אך בנוסף יש לציין את ריטוקסימאב (Rituximab - Mabthera), הנוגדן החד שבטי הראשון שעשה מהפכה בטיפול ההמטולוגי, אשר פועל נגד 20CD המבוטא על ידי תאי B.

מנגנון פעולת CAR-T cells

טכנולוגיית CAR-T cell היא אימונתרפיה תאית אשר משפיעה רק על התאים המבטאים על פני שטח התא אנטיגן ספציפי. בטיפול זה נעשית השתלת תאי T אוטולוגית. המטופלים

עוברים לימפופרוזיס. הלימפוציטים מופרדים ומועברים למעבדה, שם תאי ה-T עוברים במכונה ומודגרים עם וקטור מולקולרי במשך כשלושה שבועות, על מנת להנדס את התאים כך שיבטאו קולטן לאנטיגן כימרי (CAR). לקולטנים אלה אתרים המכוונים לחלבונים ספציפיים, כגון 19CD, 28CD או 4-IBB, אשר מבוטאים על פני שטח תאי B, בריאים וממאירים כאחד. המטופלים עוברים טיפול כימותרפי נגד תאי ה-T הטבעיים שנותרו בגוף ולאחר מכן ניתן עירוי של התאים המהונדסים.

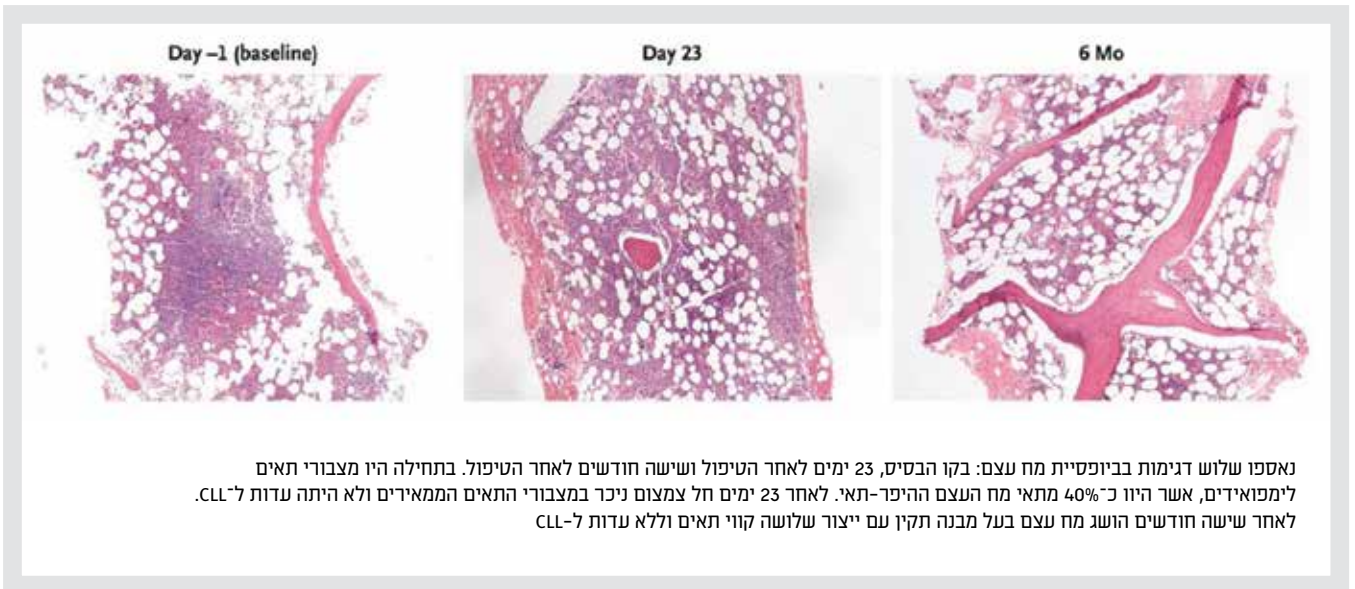
הטיפול תלוי בקו-סטימולציה (co-stimulation), מאחר שתאי T זקוקים לשני סיגנלים על מנת שיתרחש שפעול מלא. הקו-סטימולציה של תאי ה-T המהונדסים מאפשרת ספציפיות גבוהה של תאי המטרה ושגשוג של תאי T, יתרון שנוגדנים (כגון תרופות ביולוגיות ואימונתרפיות) לא יכולים לייצר לכדם. הספציפיות הגבוהה היא שמביאה לנסיגה מלאה של מחלות ממאירות הקשורות לתאי B, ללא פגיעה בתאים שאינם מבטאים את האנטיגן הספציפי נגדו הונדסו תאי ה-T.

תופעות לוואי

טיפול ה-CAR-T cell נקשר למספר תופעות לוואי, ביניהן ירידה בספיקת הלימפוציטים ובאימונוגלובולינים, מאחר שהטיפול משפיע גם על תאי B בריאים, כמו גם הפרעה נוירולוגית ממקור לא ברור המשפיעה בדרגות 3-4 על כ-15% מהמטופלים.

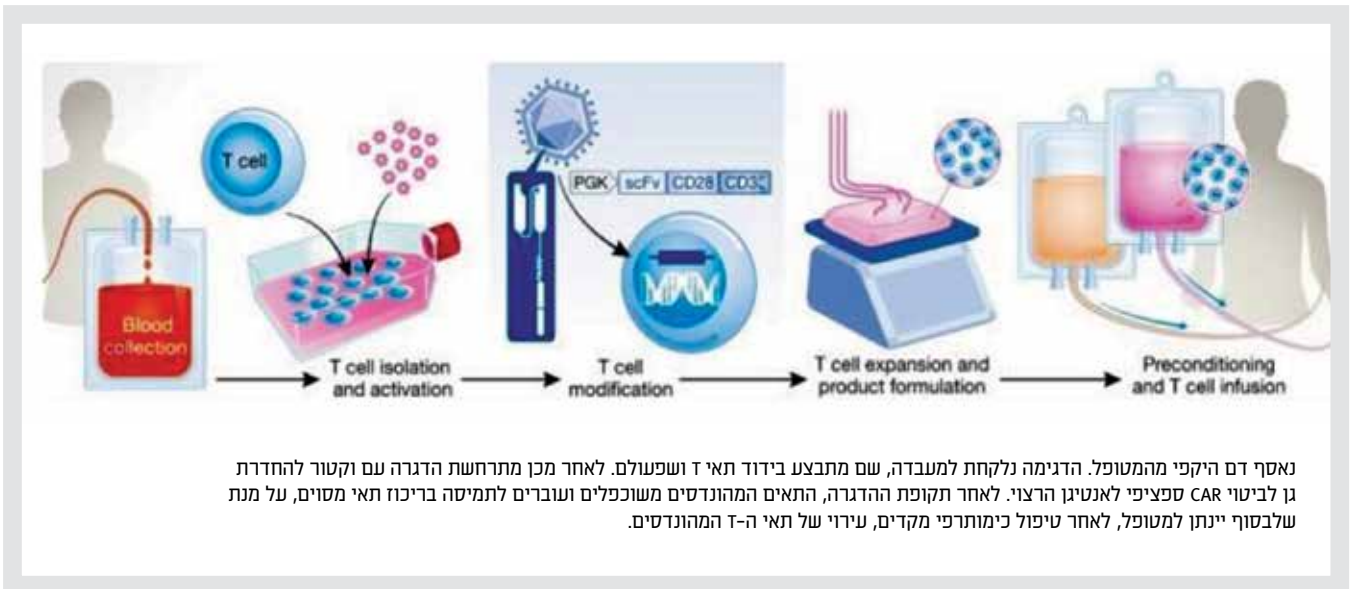
תופעת הלוואי העיקרית של טיפול ה-CAR-T cell היא תסמונת שחרור ציטוקינים (cytokine release syndrome), תגובה דלקתית מערכתית המתרחשת עקב שפעול ושגשוג תאי T אשר גורמים לעלייה ברמות הציטוקינים, כאשר בתחילה מופרשים הציטוקינים IL-6 <

תמונה 1. תגובת מח עצם לטיפול עם CAR-T cells נגד CD19 במטופל עם לוקמיה לימפוציטית כרונית (CLL).



Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2011;365(8):725-733.

תמונה 2. תהליך הטיפול



Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. EMBO Mol Med. 2017 Sep;9(9):1183-1197.

אישר באוקטובר 2017 את השימוש בסקרטה (Yescarta – axicabtagene ciloleucel), טיפול CAR-T cell של Kite Pharma, לטיפול בלימפומה של תאי B גדולים. האישור התבסס על מחקר קליני שבו השתתפו למעלה מ-100 מבוגרים עם לימפומה עמידה או חוזרת של תאי B גדולים שלא הגיבו לשני קווי טיפול

המטופלים שקיבלו טיפול ב-CAR-T cell וכרבע מהם פיתחו תגובה חמורה. ככל שהממאירות ההמטולוגית חמורה יותר, כך הסיכוי לתסמונת שחרור הציטוקינים גבוה יותר.

אישורים ומחקרים

מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA)

TNF- α . תסמונת זו יכולה להופיע בחמורה קלה עד בינונית ולהתבטא בחום גבוה ובכאבי שרירים, אך בדרגה חמורה התסמונת עשויה לכלול, בין השאר, תת לחץ דם ואי ספיקה נשימתית וכלייתית. בדרגות 3-4 של תסמונת שחרור הציטוקינים, ניתן טיפול בנוגדן IL-6. תסמונת שחרור הציטוקינים הופיעה ברוב

לבדיקת הטיפול בגידולים ממאירים מוצקים, אך עדיין מוקדם לומר האם הטיפול יעיל עבור מחלות אלו. עם זאת, העתיד של חולי לוקמיה ולימפומה נראה מבטיח מתמיד. ●

שעם הזמן והניסיון, CAR-T cell יאושר כקו טיפול מוקדם יותר.

טיפול ה-CAR-T cell הוא נסיוני בישראל וניתן כיום רק במרכז הרפואי שיבא למטופלים שמיצו קווי טיפול קודמים. הטיפול עדיין מוגדר כנסיוני באירופה ופחות מ-10% מהמחקרים העוסקים בטכנולוגיה זו נערכים באירופה.

סיכום

טכנולוגיה CAR-T cell מהווה פריצת דרך משמעותית בטיפול ההמוטואונקולוגי. טיפולים סטנדרטיים כגון כימותרפיות ואימונותרפיות לא הצליחו להביא לשיעורים גבוהים להפתיע של תגובות מלאות וממושכות כמו טיפול חדשני זה, אשר משפיע באופן ניכר על אוכלוסיית מטופלים קשה במיוחד שלא מגיבה לטיפולים הסטנדרטיים. נכון להיום, T cell-CAR נבדק כטיפול נסיוני במיאלומה נפוצה (multiple myeloma) ולוקמיה מיאלואידית חריפה (acute myeloid leukemia – AML) ונערכים מחקרים

קודמים. נמצא כי שיעור הנסיגה המלאה לאחר הטיפול עמד על 51%. היה זה האישור השני הניתן אי פעם לטיפול גנטי והראשון הניתן עבור CAR-T cells.

במאי 2018, ה-FDA אישר את השימוש בקימריה (Kymriah – tisagenlecleucel) של חברת נוברטיס, טיפול CAR-T cell הפועל על המולקולה 19CD שמבטאים תאי B, עבור מבוגרים עם לימפומה עמידה או חוזרת של תאי B גדולים שלא הגיבו לשני קווי טיפול קודמים. התוויות האישור כוללות לימפומה ממושטת של תאי B גדולים, עמידה, חוזרת או כוז הנובעת מלימפומה פוליקולרית ובנוסף, לימפומה של תאי B בדרגת ממאירות גבוהה. אישור זה התבסס על מחקר קליני שבמהלכו קיבלו המטופלים עירווי אחד של קימריה, אשר הביא לתגובה מלאה וממושכת בקרב שליש (32%) מהמטופלים. מאחר שזהו טיפול חדשני ומרבית המחקרים שבוצעו כללו מדגם קטן יחסית, האישורים מוגבלים למטופלים שמיצו קווי טיפול קודמים. יש לצפות

ספרות

1. FDA News Release, October 18, 2017. FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma.
2. FDA News Release, 05/03/2018. FDA approves tisagenlecleucel for adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma.
3. Guedan S, Posey AD Jr, Shaw C et al., 2011. Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation. JCI Insight. 2018 Jan 11;3(1).
4. Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A et al., 2017. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. EMBO Mol Med. 2017 Sep;9(9):1183-1197.
5. Maude SL, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med. 2014;371(16):1507-1517.
6. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2011;365(8):725-733.