

Kişiyeye Özgü Geliştirilen Antijen Reseptörü ile Hücre Tedavisi (CAR-T)

Özlem GÖK¹, Abdullah ASLAN^{2*}

ÖZET: Vücudun kendi bağışıklık sisteminin kullanımı göz önüne alındığında, immünoterapi olarak adlandırılan tedavi; kanseri tedavi etmek için geleneksel tedavilerden daha etkili ve dayanıklı bir tedavi vaat etmektedir. Bir tür immünoterapi olan kimerik antijen reseptörü-T (CAR-T) hücre tedavisi, kanser tedavisinde umut verici yeni bir T hücresi immünoterapisidir. CAR-T; bir antijen tanıma parçası ve T hücresi sinyalleşme alanlarından oluşan bir füzyon proteinidir. CAR-T hücresi, ağırlıklı olarak; akut lenfoblastik lösemi (ALL), kronik lenfositik lösemi (KLL), lenfoma (Lenf kanseri), multipl miyeloma (kemik iliği kanseri) dahil olmak üzere hematolojik kanserlerin tedavisinde kullanılmıştır. CAR-T hücresi; melanom (cilt kanseri), meme kanseri ve sarkom (bağ dokusunda oluşan tümör) gibi tümörlerin tedavisinde ise büyük umut vaat etmektedir. Güvenlik ve etkinliği artırmak, üretim maliyetlerini azaltmak ve hematolojik kanserlerin ötesinde uygulanabilir kılmak için kimerik antijen reseptörü teknolojisinin iyileştirilmesine yönelik çalışmalar yürütülmekte ve klinik çalışmaların sayısı katlanarak artmaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmmünoterapi, kimerik antijen reseptörü, T lenfosit

Personalized Antigen Receptor with Cell Therapy (CAR-T)

ABSTRACT: Given the use of the body's own immune system, immunotherapy; promises a more effective and durable treatment than traditional treatments to treat cancer. A type of immunotherapy chimeric antigen receptor-T (CAR-T) cell therapy is a promising new T cell immunotherapy in cancer treatment. CAR-T a fusion protein comprising an antigen recognition fragment and T cell signaling sites. CAR-T cell, predominantly; acute lymphoblastic leukemia (ALL), chronic lymphocytic leukemia (CLL), lymphoma (lymph cancer), multiple myeloma (bone marrow cancer) have been used in the treatment of hematological cancers. CAR-T cell; melanoma (skin cancer), breast cancer and sarcoma (tumor in the connective tissue), such as the treatment of tumors promises great promise. Studies are underway to improve chimeric antigen receptor technology to increase safety and efficacy, reduce production costs and make it more applicable than hematological cancers, and the number of clinical trials continues to grow exponentially.

Keywords: Immunotherapy, chimeric antigen receptor, T lymphocyte

¹ Özlem GÖK (Orcid ID: 0000-0001-8521-6369), Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Elazığ, Türkiye

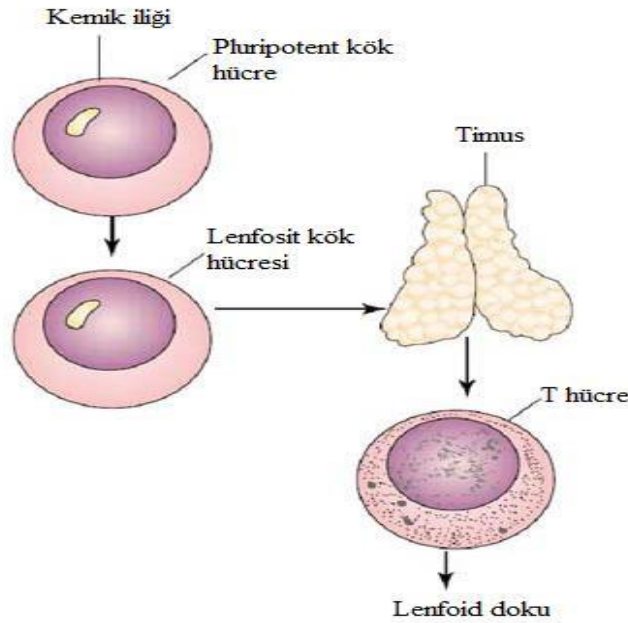
² Abdullah ASLAN (Orcid ID: 0000-0002-6243-4221), Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Programı, Elazığ, Türkiye

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Abdullah ASLAN, e-mail: aaslan@firat.edu.tr

GİRİŞ

Günümüzde toplumda artan kanser hastalığı büyük bir endişe kaynağıdır. Bu nedenle güvenli ve etkili alternatif tedaviler bulmak, dünya genelindeki araştırmacıların temel hedeflerinden biri haline gelmiştir. Bu alternatif yaklaşımlardan biri olan immünoterapi olarak adlandırılan tedavi, kansere karşı savaşmak için antikolar, dendritik hücreler ve T lenfositler gibi bağışıklık sisteminin bileşenlerini kullanmakta ve harekete geçirmektedir (Kiesgen ve ark., 2018; Mollanoori ve ark., 2018). Özellikle T lenfositler, tümöre özgü antijenlerin belirlenmesinde kritik bir role sahiptir. Bu nedenle kanserli hücreleri yok etmek için hastanın kendi bağışıklık sisteminin gücünü kullanması immünoterapi kapsamında ele alınmıştır (Mollanoori ve ark., 2018). T hücreleri özel kısımlarıyla yabancı cisimleri tanıyıp yok

ederler. Kemik iliğinde oluşup, olgunlaşmak üzere primer lenfoid organ timusa gelirler (Şekil 1). Burada herhangi bir antijenik uyarı olmaksızın olgunlaşırlar. Bunun için timusta hücrelerin yüzeyine onları karakterize eden glikoprotein yapısında bir takım reseptörler eklenir. Bu reseptörler CD (Yüzey farklılaşma antijenleri) ile gösterilmektedir. CD2, CD4, CD8, CD50 gibi 50'ye yakın CD reseptörü bulunmaktadır. T lenfositleri CD4 ve CD8 reseptörü taşıyan lenfositler olarak iki alt gruba ayrılır. CD4 bulunan lenfositte CD8; CD8 bulunanda da CD4 reseptörü yoktur. CD4 ve CD8 reseptörlerine sahip olgun T hücreleri antijenik bir uyarı ile karşılaşmaları zaman; Yardımcı T hücrelerine (T-Helper hücreleri), Sitotoksik T hücrelerine (Öldürücü T hücreleri) ve Baskılayıcı T hücrelerine (Supressör T hücreleri) dönüşürler (Başaran, 2010).



Şekil 1. T hücre farklılaşması (Songu ve Katılmış, 2012).

İmmünoterapi alanındaki en umut verici yöntemlerden biri, hedef antijeni spesifik olarak tanıyabilen, hedef kanser hücreleri ortadan kaldıran ve genetik olarak modifiye edilmiş T hücresi ekspresyonu yapan kimerik (farklı kökenleri olan hücrelerin aynı organizmada bulunması durumu) antijen reseptörü (CAR) dır (Mirzaei ve ark., 2018; Si ve ark., 2018; Titov ve

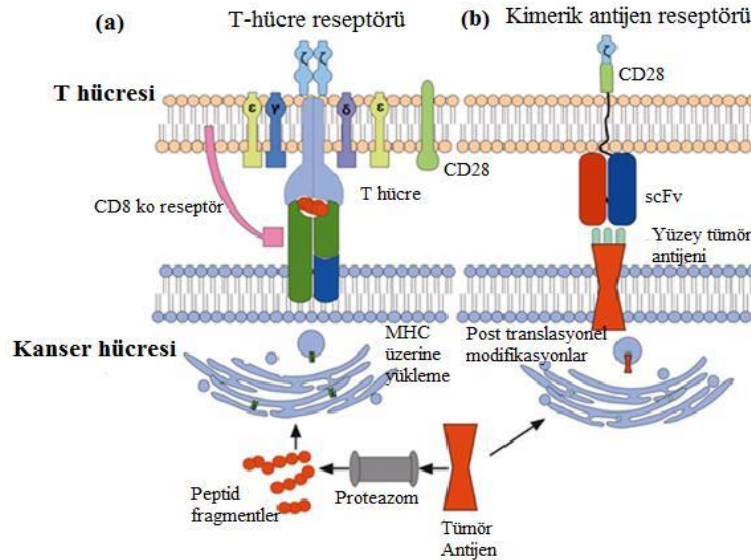
ark., 2018). Kimerik antijen reseptörleri tümör hücrelerine karşı sitotoksik tepkileri yeniden yönlendirmek için normal T hücrelerine genetik olarak tasarlanmış sentetik reseptörlerdir (Pawar ve ark., 2018). Bu terapi hastadan türetilmiş T hücrelerinin *ex vivo* (laboratuvar koşullarında çoğaltma) modifikasyonunu ve sayının

artmasına, ardından bunların hastaya tekrar verilmesine dayanmaktadır (Titov ve ark., 2018).

Kimerik Antijen Reseptörü-T Hücre (CAR-T) ve Yapısı

Kimerik antijen reseptörleri (CAR), antijen özgüllüğünü değiştiren, T hücrelerini aktive eden ve T-hücre işlevini üretim bileşenleriyle daha da hızlandıran yapay füzyon proteinleridir (Bao ve ark., 2019). CAR “kimerik” olarak adlandırılan antijen bağlanma yerinde bir B hücre reseptörü (BCR) ve tek zincirli bir molekül içinde aktive edici T hücre reseptörü (TCR) bulundurmaktadır (Gauthier ve Yakoub-Agha, 2017; Ghobadi, 2018). Antijen; T hücre tanınmasına rağmen; CAR ile modifiye edilmiş T hücreleri, antikoron yüzey antijenleri ile etkileşime girmektedir. Böylece CAR’lar T

hücrelerini herhangi bir yüzey ile ifade edilen antijene yönlendirmektedir (Rossig, 2018). CAR; T hücreleri ile genetik olarak işlenmiş lenfositlerdir (Rupp ve ark., 2017). Kimerik antijen reseptörü T hücre (CAR-T); majör doku uyumu kompleksi (MHC) moleküllerinden bağımsız olarak spesifik kanser hücrelerini tanıyan ve ortadan kaldıran bir efektör T hücrelidir (Şekil 2) (Chen ve ark., 2018; Zhao ve ark., 2018; Zheng ve ark., 2018). CAR-T, tümör antijenine özgü kimerik reseptörü eksprese etmek üzere transdüksiyona (genetik bilgi aktarımı) tabi tutulan T-hücreleri kullanan bir tür hücresel tedavidir (Gauthier ve Yakoub-Agha, 2017; Ghobadi, 2018). CAR-T’nin amacı; T hücrelerini hastalardan almak, onları kanser öldürücü CAR-T hücrelerine dönüştürmek, sonra hastalara geri vermektir (Grupp, 2018).



Şekil 2. T hücre reseptörleri ile kimerik antijen reseptörlerinin karşılaştırılması (Baybutt ve ark., 2019).

CAR’lar üç kısımdan oluşmaktadır:

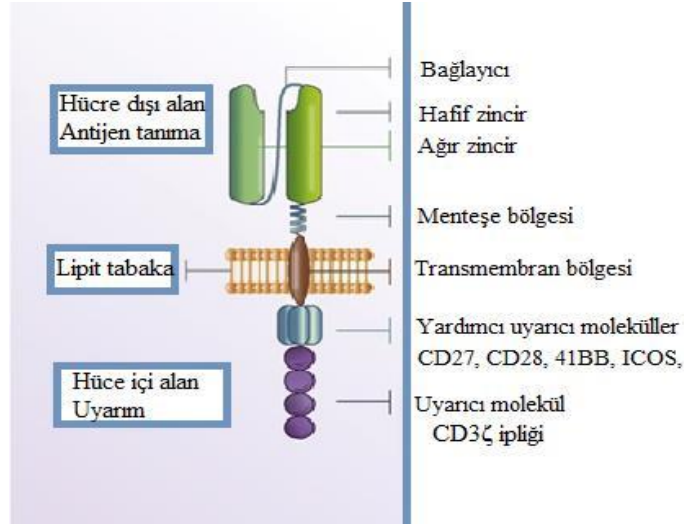
(1) Hücre dışı kısım; Antijen tanıma alanını içermektedir. Hücre dışı antijen bağlanma ipliği, genellikle reaktif monoklonal antikordan türetilmiş tek zincir değişken fragmanı (scFv) dır. ScFv antikoron ağır (VH) ve hafif (VL) zincirlerinin değişken bölgelerini içermektedir. Ekstrasellüler scFv ipliği tümörle ilişkili antijeni tanımlamaktadır.

(2) CAR’ı hücre membranına bağlayan bir transmembran bölgesi; CAR stabilitesini desteklemektedir. Transmembran ipliği hücre dışı sinyalleri içeriye aktararak, hücre içi sinyalleşme ipliği dış uyarısını T hücre sinyallerine dönüştürmektedir.

(3) Hücre içi alan; Antijen bağlandıktan sonra T-hücre proliferasyonunu ve sitokin salınım aktivitesini artıran bir CD3 sinyalizasyon alanı ve

uyarıcı alanları içermektedir. Antijen tanıma sırasında T hücrelerini aktive etmek için sinyal iletimini kolaylaştırmaktadır. CAR'ın bu yapısı, T hücrelerinin istenen antijenlerle tümör

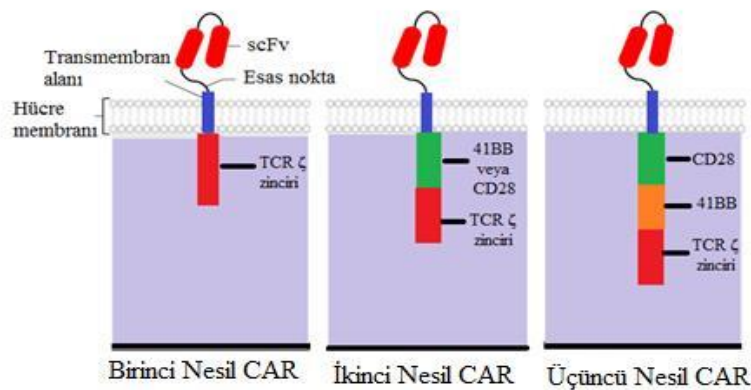
hücrelerine spesifik olarak cevap vermesini sağlamaktadır (Şekil 3) (Boyiadzis ve ark., 2018; Nair ve Neelapu, 2018; Si ve ark., 2018; Siddiqi ve ark., 2018; Tokarew ve ark., 2018).



Şekil 3. Kimerik bir antijen reseptörünün anatomisi (Tariq ve ark., 2018).

Aktive edici hücre içi sinyalleme alanlarının sayısına bağlı olarak CAR'lar, birinci nesil, ikinci nesil, üçüncü nesil olarak farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır. Birinci nesil CAR'lar tek aktive edici alan olarak CD3 zinciri bulundurmaktadır. İkinci nesil CAR'lar CD3 zinciri ile genellikle CD28 veya 4-1BB iki aktive

edici alana sahip iken; üçüncü nesil CAR'lar ise CD3 zinciri ile CD28 ve 4-1BB üç aktive edici alan taşımaktadır (Şekil 4). En yaygın kullanılan sinyalleşme alanları CD3, CD28, 4-1BB, OX40 ve ICOS'dur (Ghobadi, 2018; Ramachandran ve ark., 2017).



Şekil 4. CAR tasarımlarının gelişimi (Ghobadi, 2018).

Böylece geliştirilmiş CAR'lar T hücrelerinin aktifleşme, çoğalma ve hayatta kalma etkinliğini artırmaktadır. Bu tasarımlar şu anda ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmış CAR-T hücrelerini desteklemektedir (Bollino ve Webb, 2017; Siddiqi ve ark., 2018;

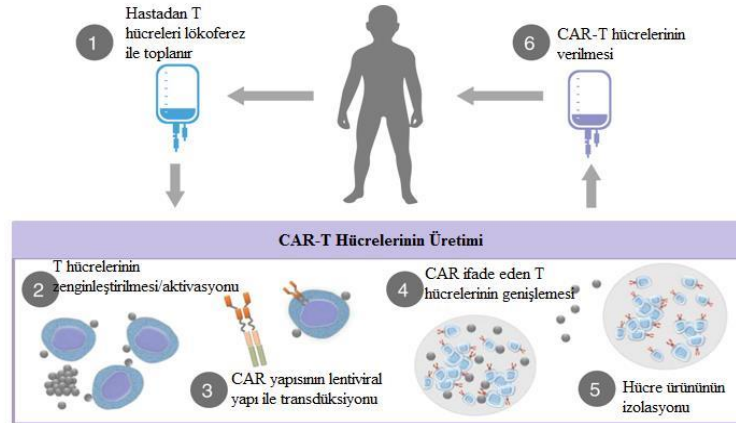
Tokarew ve ark., 2018). Klinik çalışmalarda kullanılan hemen hemen tüm CAR-T hücreleri, CD3 zinciri ile CD28 veya 4-1BB (CD137) aktive edici etki alanları ile ikinci nesildir. Çünkü birinci nesil CAR'lar ile karşılaştırıldığında büyük iyileşme göstermektedirler. Genel olarak CD28

CAR-T hücreleri daha hızlı genişlemekte, ancak 4-1BB CAR-T hücreleri ile karşılaştırıldığında daha az kalıcılık sağlamaktadır. Bunların her ikisi de yakın zamanda bildirilen klinik çalışmalarda çok etkili bulunmuştur (Chen ve ark., 2018; Ghobadi, 2018; Nair ve Neelapu, 2018).

CAR-T Hücre Üretimi

2017 yılında, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), Tisagenlecleucel (Kymriah) ve Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) olarak bilinen sentetik tasarlanmış reseptörleri kullanan kimerik antijen reseptörleri adındaki, ilk iki yeni hücrel immünoterapiyi onaylamıştır (Baybutt ve ark., 2019). İlk onay, pediatrik akut lenfoblastik lösemi’de (ALL) Kymriah’ın; ikincisi ise erişkin Hodgkin olmayan lenfomada Yescarta’nındır (Brudno ve Kochenderfer, 2019; Grupp, 2018). Böylece, CAR-T hücre tedavisi prelinik çalışmalardan klinik çalışmalara ilerlemiştir ve geleneksel hücrelerin kültüründen otomatik hücre fabrikalarında hazırlanan “-ilaç”-

a dönüşmektedir (Xu ve ark., 2018). Kymriah; kalıcılık ve etkinlik açısından önemli etkileri olan bir 4-1BB uyarıcı alan olan ikinci nesil bir CAR’ı kullanmaktadır. Yescarta ise; Kymriah’a benzer şekilde, tek zincirli değişken CD19 bağlanma ipliği kullanır, ancak Kymriah’dan farklı olarak bir CD28 uyarıcı sinyalleşme alanı içermektedir (Perica ve ark., 2018). CAR-T hücrelerinin üretimi, GMP (İyi Üretim Uygulamaları) ile uyumlu olarak mevcut akademik organizasyonlardan ve altyapılardan yararlanmıştır (Calmels ve ark., 2018; Tariq ve ark., 2018; Zhao ve ark., 2018). FDA, CAR-T hücrelerini ‘araştırma amaçlı yeni ilaç’ onayı altında ve hücrelerin mevcut GMP’ye göre üretilmelerini zorunlu kılmıştır. GMP düzenlemeleri, hücrelerin güvenli ve potansiyel olarak etkili bir ürünle sonuçlanan, kontrollü, denetlenebilir ve tekrarlanabilir koşullar altında hazırlanacağı bir sistem sağlamaktadır (Gee, 2018).



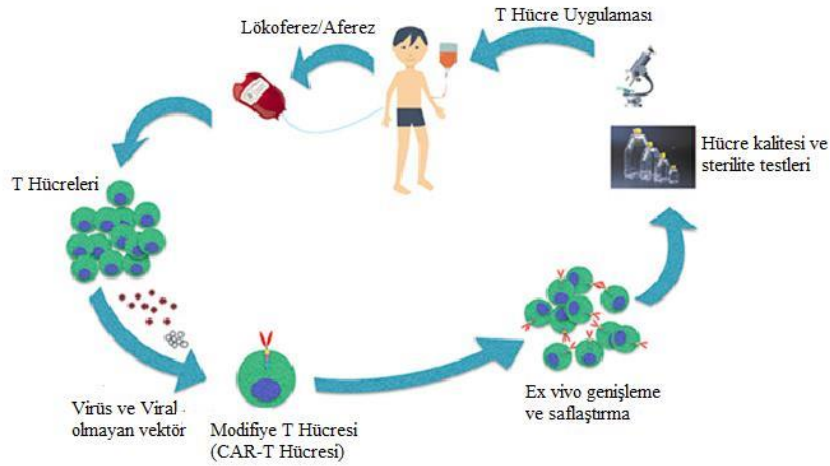
Şekil 5. CAR-T hücre üretim süreci (Hucks ve Rheingold, 2019).

Üretim genellikle lökoferez (kan hücrelerinin damar yoluyla toplanması) yoluyla bir hastanın periferik kan mononükleer hücrelerini (PBMK) elde etmekle başlamaktadır. Toplanan PBMK’ler daha sonra GMP standartlarına sahip bir laboratuvara aktarılır ve periferik kan mononükleer hücrelerinden T-hücresi izolasyonu yapılır. İzole T hücrelerinin genetik modifikasyonu yapılır. Ayrılan T

hücreleri daha sonra bir genom DNA’sının yapay olarak yerleştirildiği bir CAR viral (retroviral veya lentiviral) veya nonviral vektör ile transfekte edilmektedir. Böylece bu yeniden tasarlanan T hücrelerine “kimerik antijen reseptörü (CAR) T Hücreleri” denilmektedir. Modifiye edilen T hücrelerinin bundan sonraki adımlarından biri; T-hücresinin *ex vivo* (laboratuvar koşullarında çoğaltma) olarak çoğaltılmasıdır. Yeterli

“çoğalma” elde edildiğinde, bu CAR-T hücreleri donmakta ve ardından hastanın tedavi edildiği merkeze geri gönderilmektedir. Son olarak, hücre kalitesini ve sterilitesini test etmek gereklidir. Bu da 2–4 hafta sürmektedir. Bu iki hafta boyunca hasta bir veya daha fazla kemoterapi ajanı almaktadır. CAR-T hücreleri oda sıcaklığına

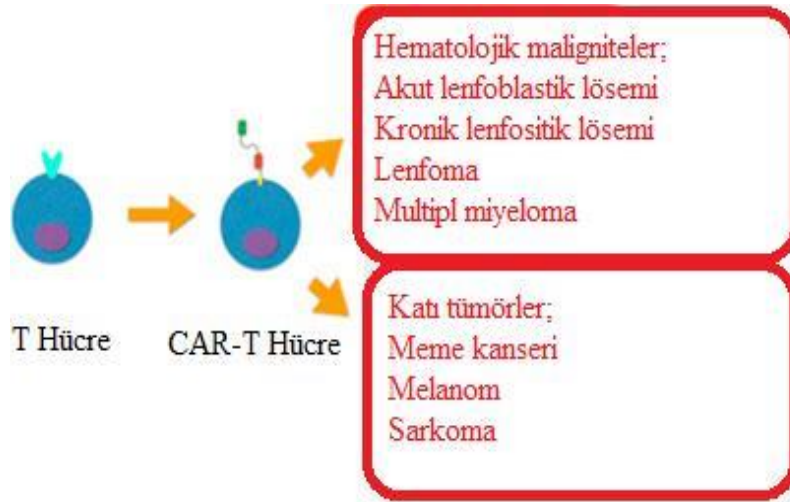
getirildikten sonra hastaya verilmektedir. Bir kez kan dolaşımına geri döndüğünde, CAR-T hücreleri sayı olarak çoğalmaktadır (Şekil 5 ve Şekil 6) (Calmels ve ark., 2018; Chen ve ark., 2018; Ghobadi, 2018; Tariq ve ark., 2018; Wang ve Rivière, 2016; Zhao ve ark., 2018).



Şekil 6. CAR-T hücresi üretiminin prosedürünün akış şeması (Zhao ve ark., 2018).

Hematolojik ve Hematolojik Olmayan Kanseler İçin CAR-T Hücre Tedavisi CAR-T tedavisi, hematolojik ve hematolojik olmayan kanserler için umut verici yeni bir tedavi olarak ortaya çıkan potansiyel immünoterapilerden biridir (Han ve ark., 2018; Neelapu ve ark., 2018). CD19; özellikle hematolojik kanserler için umut verici bir hedef olarak takip edilmektedir. CD19, B hücrelerinde yüksek oranda ifade olması ve diğer dokularda ifade edilmemesi nedeniyle ideal bir hedeftir. Benzer şekilde CD20 ve BCMA (B hücresi olgunlaşma antijeni), hematolojik kanserler için onaylanmış CAR-T hücre tedavisi hedefleri olarak ortaya çıkabilen iki diğer hedeftir (Arabi ve ark., 2018; Labanieh ve ark., 2018). CAR-T hücrelerinin büyük bir kısmı genellikle CD19’u hedefleyen çalışmalarda

kullanılmaktadır (Arabi ve ark., 2018). CAR-T hücrelerinin klinik denemeleri, akut lenfoblastik lösemi (ALL) dahil olmak üzere kronik lenfositik lösemi (CLL), multipl miyelom (MM) gibi hematolojik kanserlerde net etkinlik göstermiştir (Şekil 7) (Brudno ve Kochenderfer, 2019; Zhao ve ark., 2018). CAR-T hücre tedavisi, lösemilerin ve lenfomaların tedavisinde önemli ilerlemeler sağlamış iken; hematolojik olmayan kanserlerin tedavisinde henüz etkili bir aşamada değildir. Bu immünoterapiler için temel zorluklar vardır (Long ve ark., 2018). Hematolojik olmayan kanserlerin CAR-T hücre immünoterapisi için başlıca zorluğu, tek tek tümör hedef antijenlerinin tanımlanması ve ayrıca CAR-T hücresi enjeksiyonun tümör alanında gelişmesidir (Schmidts ve Maus, 2018).



Şekil 7. CAR-T kullanım alanları (Zhao ve ark., 2018).

CAR-T Tedavisi İle İlgili Yapılan Çalışmalar

Bao ve ark., (2019); tekrarlayan veya dirençli büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) hastasında IM19 CAR-T hücrelerinin etkinliğini ve güvenliğini araştırmışlardır. Hastaların kanlarındaki CAR-pozitif T hücrelerinin sayısının infüzyondan 14 gün sonra zirveye çıktığını ve infüzyondan 150 gün sonra bile bazı hastalarda yüksek bir seviyede kaldığını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarının, IM19 CAR-T hücrelerinin, tekrarlayan veya dirençli büyük B hücreli lenfoma hastasında meydana gelen yan etkileri tedavi etmek için etkili bir terapötik ajan olduğunu belirtmişlerdir. Gomes-silva ve ark., (2019); Akut Miyeloid Löseminin (AML) tedavisinde CD7 CAR-T hücrelerinin etkinliğini araştırmışlardır. CD7 CAR-T hücrelerinin sitotoksik aktivitesinin lösemik koloni oluşturan hücrelere göre uzadığını belirtmişlerdir. Kontrol T hücrelerini alan farelerde sistemik lösemi geliştiğini, buna karşılık, CD7 CAR-T hücre enjeksiyonunun lösemi ilerlemesini tersine çevirdiğini tespit etmişlerdir. Enblad ve ark., (2018); lenfoma veya lösemili hastalarda CD19'u hedef alan üçüncü nesil CAR-T hücrelerini kullanan ilk klinik faz çalışmasının güvenlik ve etkinliği değerlendirmişlerdir. 15 B hücreli lenfoma veya lösemili hastayı CAR-T hücreleri ile tedavi etmişlerdir. Hem CD28 hem de 4-1BB yoluyla uyarılan T hücrelerinin, hücre içi sinyallerinin

daha fazla aktivasyonuna ve daha güçlü anti-tümör aktivitesine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Chen ve ark., (2018); karaciğer kanserinin immün özelliklerini, CAR-T tedavisinin uygulanması sırasında karşılaşılan engelleri ve karaciğer kanserli hastalarda CAR-T tedavisinin kullanımında klinik öncesi ve klinik ilerlemeyi araştırmışlardır. Karaciğer kanserlerinde CAR-T'nin başarılı bir şekilde uygulanması için birçok engelin üstesinden gelinmesi gerektiğini ve bu nedenle, karaciğerin spesifik immünobiyolojisine dayanarak, karaciğer miyeloid kökenli baskılayıcı hücreleri hedefleyen ajanlar dahil olmak üzere bazı spesifik stratejilerin daha fazla araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir. Zhang ve ark., (2019); tip-1 diyabet üzerinde bir mAb287 kimerik antijen reseptörü (287-CAR)'nün etkisini araştırmışlardır. MAb287 uygulanmasının önceden diyabet olan NOD farelerinin gözle görülür şekilde şiddetini azalttığını belirtmişlerdir. Ghorashian ve ark., (2019); yaptıkları bir çalışmada (CARPALL, NCT02443831) 14 akut lenfoblastik lösemili hastayı CAT-CAR T hücreleri ile tedavi ettiklerini belirtmiş, 14 hastanın 11'inde CAR T hücre sayısının antitümör aktivitesinin arttığını belirtmişlerdir. Shaw ve ark., (2017); baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom (HNSCC) hastalarında CAR-T hücreleri tedavisinin anti-tümör etkinliğini araştırmışlardır. Araştırmacılar, CAR-T hücreleri tarafından tanınması ve

öldürülmesi için HNSCC hücrelerini T hücreleriyle birlikte kültürleyerek; CD28 sinyalleme alanlarına sahip ikinci nesil HER2'ye özgü CAR eksprese etmişlerdir. HNSCC hücrelerinin HER2.CAR-T hücrelerini tanıma ve öldürme için yeterli HER2 ekspresyonuna işaret ederek, doza bağlı bir öldürme etkisine sahip olduğunu ve HER2.CAR-T hücrelerinin anti-tümör aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir.

CAR-T Hücre Tedavisinin Yan Etkileri

CAR-T hücre tedavisi klinik çalışmalarında pozitif sonuçlar elde edilirken, ciddi toksisiteler mümkündür ve yaşamı tehdit edici olabilmektedir (Brudno ve Kochenderfer, 2019). Tüm tedavilerde olduğu gibi, CAR-T hücrelerinin toksisitesi, hedef veya hedef dışı olarak sınıflandırılabilir (Ataca ve Arslan, 2015). CAR-T hücre tedavisinden sonra gözlenebilecek iki önemli akut toksisite bulunmaktadır: Sitokin salınım sendromu (CRS) ve CAR-T hücre ilişkili Ensefalopati Sendromu (CRES) olarak da adlandırılan nörotoksisite (Nair ve Neelapu, 2018).

Sitokin salınım sendromu (CRS): CAR-T hücresi tedavisinde en sık görülen yan etkilerden biridir. CAR-T hücrelerinin immün aktivasyonu ve proliferasyonu ile yüksek seviyelerde inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olmaktadır (Rossig, 2018; Tariq ve ark., 2018; Titov ve ark., 2018). Tipik olarak yüksek ateş, halsizlik, yorgunluk, bulantı, anoreksi (iştahsızlık) ve miyalji (kas romatizması) gibi genel semptomlar ile kendini göstermektedir. Ancak, kalp fonksiyon bozukluğu, solunum, karaciğer, böbrek ve sinir sistemleri de dahil olmak üzere vücudun herhangi bir organ sistemini etkileyebilmektedir. CRS toksisitesinin başlangıcı, genellikle CAR-T hücresi tedavisinden sonraki ilk hafta içinde meydana gelmektedir. CRS, anti-CD19-CD3-CD28 CAR'lar ile tedavi edilen hastalarda, anti-CD19-CD3-4-1BB CAR'lar ile tedavi edilenlere göre daha erken olma eğilimindedir (Neelapu ve ark., 2018; Tariq ve ark., 2018).

Ensefalopati sendromu (CRES): CAR-T ile ilişkili Ensefalopati Sendromu (CRES) olarak da bilinen nörotoksitenin, CAR-T deneylerinde çok yaygın olduğu bildirilmektedir (Titov ve ark., 2018). Genel olarak, baş ağrısı, dil bozukluğu ve bozulmuş el yazısı ile kendini gösterir. Diğer belirtiler arasında karışıklık, yönelim bozukluğu, uyuklama ve titreme yer alır. CRES genellikle 2-4 gün sürer, ancak birkaç saat ila hafta arasında değişebilir. Genel olarak, CRS ile eş zamanlı olarak ortaya çıkar. Ancak; daha kısa süreli ve daha düşük derecedir (Neelapu ve ark., 2018).

SONUÇ

CAR-T hücreleri, birçok hastalığa potansiyel tedavi sağlayan yeni bir terapötik sınıftır. Bugüne kadar CAR-T hücreleri tarafından tedavi edilen başarılı sonuçlar lenfositik lösemi ve lenfoma hastalarından elde edilmiştir. Tedavi ilerledikçe hematolojik olmayan kanserlerde de başarılı sonuçlar elde edilmeye başlanacaktır. CAR'ların tasarımı yıllar içinde büyük ölçüde gelişmiştir. Etkinliği ve güvenliği daha da arttırmak için yeni özellikler dahil edilmelidir. CAR-T hücreleri için tümör hedefler genişletilmiş ve CD19 hedeflerin büyük bir aralığına dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak gerekmektedir. CD20, CD22, CD30, CD33, CD138, CD171, EFGRvIII, Her2 gibi hedefler genişletilmelidir. Diğer hastalık türlerinde de faydalı olması için, hematolojik olmayan kanserlerde tümöre özgü hedefler tanımlanmalıdır (Ataca ve Arslan, 2015; Wang ve Rivière, 2016). Kişiyeye özgü T hücreleri elde etme ihtiyacını azaltabilecek yeni T hücreleri kaynakları da araştırılmalıdır. Biyoteknoloji ile ilaç şirketlerinin yoğun ilgisiyle bu gelişim kesinlikle hızlanacaktır (Wang ve Riviere, 2016). Ayrıca; gelecekte biyoloji ve tıp alanındaki gelişmeler CAR-T hücre tedavisinin çeşitli hastalıklar için güvenilirliğini ve etkinliğini artıracak ve birçok farklı kanser için de iyileştirici bir yöntem olacaktır.

KAYNAKLAR

- Arabi F, Torabi-Rahvar M, Shariati A, Ahmadbeigi N, Naderi M, 2018. Antigenic Targets of CAR T Cell Therapy. A Retrospective View on Clinical Trials, *Experimental Cell Research*, 369: 1–10.
- Ataca P, Arslan Ö, 2015. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Hematology. *Turk J Hematol*, 32: 285-294.
- Bao F, Wan W, He T, Qi F, Liu G, Hu K, Lu X, Yang P, Dong F, Wang J, Jing H, 2019. Autologous CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor-T Cell is An Effective and Safe Treatment to Refractory or Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancer Gene Therapy*, 1-8.
- Başaran A, 2010. Tıbbi Biyoloji. Feryal Matbaacılık, Ankara-Türkiye.
- Baybutt TR, Flickinger JC, Caparosa EM, Snook AE, 2019. Advances in Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Solid Tumors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(1): 71-78.
- Bollino D, Webb TJ, 2017. Chimeric Antigen Receptor–Engineered Natural Killer and Natural Killer T Cells for Cancer Immunotherapy. *Translational Research*, 187: 32–43.
- Boyiadzis MM, Dhodapkar MV, Brentjens RJ, Kochenderfer JN, Neelapu SS, Maus MV, Porter DL, Maloney DG, Grupp SA, Mackall CL, June CH, Bishop MR, 2018. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Therapies for the Treatment of Hematologic Malignancies: Clinical Perspective and Significance. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, 6(137): 1-12.
- Brudno JN, Kochenderfer JN, 2019. Recent Advances in CAR T-Cell Toxicity: Mechanisms, Manifestations and Management. *Blood Reviews*, 34: 45-55.
- Calmels B, Mfarrej B, Chabannon C, 2018. From Clinical Proof-of-Concept to Commercialization of CAR T Cells. *Drug Discovery Today*, 23(4): 758-762.
- Chen Y, E CY, Gong ZW, Liu S, Wang ZX, Yang YS, Zhang XW, 2018. Chimeric Antigen Receptor-Engineered T-Cell Therapy for Liver Cancer. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 17: 301–309.
- Enblad G, Karlsson H, Gammelgard G, Wenthe J, Lövgren T, Amini RM, Wikstrom KI, Essand M, Savoldo B, Hallböök H, Höglund M, Dotti G, Brenner MK, Hagberg H, Loskog A, 2018. A Phase I/IIa Trial Using CD19-Targeted Third-Generation CAR T Cells for Lymphoma and Leukemia. *Clinical Cancer Research*, 24: 6185-6194.
- Gauthier J, Yakoub-Agha I, 2017. Chimeric Antigen-Receptor T-Cell Therapy for Hematological Malignancies and Solid Tumors: Clinical Data to Date, Current Limitations and Perspectives. *Current Research in Translational Medicine*, 65: 93–102.
- Gee AP, 2018. GMP CAR-T Cell Production. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 31: 126-134.
- Ghobadi A, 2018. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Non-Hodgkin Lymphoma. *Current Research in Translational Medicine*, 66: 43–49.
- Gomes-Silva D, Atilla E, Atilla PA, Mo F, Tashiro H, Srinivasan M, Lulla P, Rouce RH, Cabral JMS, Ramos CA, Brenner MK, Mamonkin M, 2019. CD7 CAR T Cells for the Therapy of Acute Myeloid Leukemia. *Molecular Therapy*, 27(1): 272-280.
- Ghorashian S, Kramer AM, Onuoha S, Wright G, Bartram J, Richardson R, Albon SJ, Casanovas-Company J, Castro F, Popova B, Villanueva K, Yeung J, Vetharoy W, Guvenel A, Wawrzyniecka PA, Mekkaoui L, Cheung GW, Pinner D, Chu J, Lucchini G, Silva J, Ciocarlie O, Lazareva A, Inglott S, Gilmour KC, Ahsan G, Ferrari M, Manzoor S, Champion K, Brooks T, Lopes A, Hackshaw A, Farzaneh F, Chiesa R, Rao K, Bonney D, Samarasinghe S, Goulden N, Vora A, Veys P, Hough R, Wynn R, Pule MA, Amrolia P, 2019. Enhanced CAR T cell expansion and prolonged persistence in pediatric patients with ALL treated with a low-affinity CD19 CAR. *Nature Medicine*, 25(9):1408-1414.
- Grupp S, 2018. Beginning the CAR T Cell Therapy Revolution in the US and EU. *Current Research in Translational Medicine*, 66(2): 62-64.
- Han X, Wang Y, Han WD, 2018. Chimeric Antigen Receptor Modified T-Cells for Cancer Treatment. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, xx: 1-19.

- Hucks G, Rheingold SR, 2019. The Journey to CAR T Cell Therapy: The Pediatric and Young Adult Experience with Relapsed or Refractory B-ALL. *Blood Cancer Journal*, 9(10): 1-9.
- Kiesgen S, Chicaybam L, Chintala NK, Adusumilli PS, 2018. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Thoracic Malignancies. *Journal of Thoracic Oncology*, 13(1): 16-26.
- Labanieh L, Majzner LG, Mackall CL, 2018. Programming CAR-T Cells to Kill Cancer. *Nature Biomedical Engineering*, 2: 377-391.
- Long KB, Young RM, Boesteanu AC, Davis MM, Melenhorst JJ, Lacey SF, Garamo DA, Levine BL, Fraietta JA, 2018. CAR T Cell Therapy of Non-Hematopoietic Malignancies: Detours on the Road to Clinical Success. *Frontiers in Immunology*, 9(2740): 1-13.
- Mirzaei HR, Pourghadamyari H, Rahmati M, Mohammadi A, Nahand JS, Rezaei A, Mirzaei H, Hadjati J, 2018. Gene-Knocked Out Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells: Tuning up for the Next Generation Cancer Immunotherapy. *Cancer Letters*, 423: 95-104.
- Mollanoori H, Shahraki H, Rahmati Y, Teimourian S, 2018. CRISPR/Cas9 and CAR-T Cell, Collaboration of Two Revolutionary Technologies in Cancer Immunotherapy, An Instruction for Successful Cancer Treatment. *Human Immunology*, 79: 876-882.
- Nair R, Neelapu SS, 2018. The Promise of CAR T-Cell Therapy in Aggressive B-Cell Lymphoma. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 31: 293-298.
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, Komanduri KV, Lin Y, Jain N, Daver N, Westin J, Gulbis AM, Lohin ME, Groot JF, Adkins S, Davis SE, Rezvani K, Hwu P, Shpall EJ, 2018. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy - Assessment and Management of Toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 15: 47-62.
- Pawar D, Molinaro J, Knight J, Heinrich T, 2018. Toxicities of CAR T-Cell Therapy and the Role of the Consultation-Liaison Psychiatrist. *Psychosomatics*, 1-5.
- Perica K, Curran KJ, Brentjens RJ, Giralto SA, 2018. Building A CAR Garage: Preparing for the Delivery of Commercial CAR T Cell Products At Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 24(6): 1135-1141.
- Ramachandran M, Dimberg A, Essand M, 2017. The Cancer-Immunity Cycle As Rational Design for Synthetic Cancer Drugs: Novel DC Vaccines and CAR T-Cells. *Seminars in Cancer Biology*, 45: 23-35.
- Rossig C, 2018. CAR T Cell Immunotherapy in Hematology and Beyond. *Clinical Immunology*, 186: 54-58.
- Rupp LJ, Schumann K, Roybal KT, Gate RE, Ye CJ, Lim WA, Marson A, 2017. CRISPR/Cas9-Mediated PD-1 Disruption Enhances Anti-Tumor Efficacy of Human Chimeric Antigen Receptor T Cells. *Scientific Reports*, 7(737): 1-10.
- Schmidts A, Maus MV, 2018. Making CAR T Cells a Solid Option for Solid Tumors. *Frontiers in Immunology*, 9(2593): 1-10.
- Shaw AR, Porter CE, Watanabe N, Tanoue K, Sikora A, Gottschalk S, Brenner MK, Suzuki M, 2017. Adenovirotherapy Delivering Cytokine and Checkpoint Inhibitor Augments CAR T Cells against Metastatic Head and Neck Cancer. *Molecular Therapy*, 25(11): 2440-2451.
- Si W, Li C, Wei P, 2018. Synthetic Immunology: T-Cell Engineering and Adoptive Immunotherapy. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 3: 179-185.
- Si W, Li C, Wei P, 2018. Synthetic Immunology: T-Cell Engineering and Adoptive Immunotherapy. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 3: 179-185.
- Siddiqi HF, Staser KW, Nambudiri VE, 2018. Research Techniques Made Simple: CAR T-Cell Therapy. *Journal of Investigative Dermatology*, 138: 2501-2504.
- Songu M, Katılmış H, 2012. Enfeksiyondan Korunma ve İmmün Sistem. *Jornal of Medical Updates*, 2(1): 31-42.

- Tariq SM, Haider SA, Hasan M, Tahir A, Khan M, Rehan A, Kamal A, 2018. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A Beacon of Hope in the Fight Against Cancer. *Cureus*, 10(10): 1-11.
- Titov A, Petukhov A, Staliarova A, Motorin D, Bulatov E, Shuvalov O, Soond SM, Piacentini M, Melino G, Zaritskey A, Barlev NA, 2018. The Biological Basis and Clinical Symptoms of CAR-T Therapy-Associated Toxicities. *Cell Death and Disease*, 9(897): 1-15.
- Tokarew N, Ogonek J, Endres S, Bergwelt-Baildon MV, Kobold S, 2018. Teaching An Old Dog New Tricks: Next-Generation CAR T Cells. *British Journal of Cancer*, 1-12.
- Wang X, Rivière I, 2016. Clinical Manufacturing of CAR T Cells: Foundation of A Promising Therapy. *Molecular Therapy Oncolytics*, 3: 1-7.
- Xu H, Cao W, Huang L, Xiao M, Cao Y, Zhao L, Wang N, Zhou J, 2018. Effects of Cryopreservation on Chimeric Antigen Receptor T Cell Functions. *Cryobiology*, 83: 40-47.
- Zhang L, Sosinowski T, Cox AR, Cepeda JR, Sekhar NS, Hartig SM, Miao D, Yu L, Pietropaolo M, Davidson HW, 2019. Chimeric antigen receptor (CAR) T Cells Targeting A Pathogenic MHC Class II: Peptide Complex Modulate the Progression of Autoimmune Diabetes. *Journal of Autoimmunity*, 96: 50-58.
- Zhao Z, Chen Y, Francisco NM, Zhang Y, Wu M, 2018. The Application of CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Advantages and Challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 8(4): 539-551.
- Zheng Y, Gao N, Fu YL, Zhang BY, Li XL, Gupta P, Wong AJ, Li TF, Han SY, 2018. Generation of Regulable EGFRvIII Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for Adoptive Cell Therapy of Glioblastoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 507: 59-66.