

CAR-T STANIČNA TERAPIJA U LIJEČENJU ALL

Autorica: Paula Kardum

studentica Medicinskog fakulteta Osijek, studij Medicine

Akutna limfoblastična leukemija (ALL) maligna je hematološka bolest koja nastaje zbog nekontrolirane proliferacije nezrelih limfoidnih stanica u koštanoj srži i perifernoj krvi, javlja se u dječjoj dobi te predstavlja najčešći maligni tumor djece. Unatoč velikom napretku kemoterapije, dio bolesnika razvija relaps ili refraktornu bolest, što predstavlja veliki terapijski izazov. Upravo zbog ograničenih mogućnosti liječenja razvijeni su novi pristupi temeljeni na imunoterapiji, među kojima se posebno ističe CAR-T stanična terapija.

Kako djeluje CAR-T terapija?

CAR-T stanična terapija temelji se na genetskoj modifikaciji T-limfocita pacijenta. Iz periferne krvi najprije se prikupljaju T-stanice postupkom leukaferenze. U laboratoriju se zatim u njih unosi gen tzv. kimerni antigenski receptor (CAR). Taj receptor omogućuje T-stanicama da prepoznaju specifične molekule na površini tumorskih stanica. Najčešća meta kod B-stanične akutne limfoblastične leukemije je antigen CD19, koji se nalazi na površini B-limfocita.

Nakon genetske modifikacije stanice se umnožavaju u laboratoriju tijekom jednog do tri tjedna. Kada se dobije dovoljan broj stanica, one se vraćaju pacijentu intravenskom infuzijom. Prije same infuzije pacijent obično prima limfodeplecijsku kemoterapiju kako bi se stvorili povoljni uvjeti za djelovanje modificiranih T-stanica.

Građa i funkcija CAR receptora

Kimerni antigenski receptor (CAR) je umjetno dizajniran proteinski receptor koji kombinira dijelove protutijela i T-staničnih signalnih molekula. Njegova posebnost je u tome što omogućuje T-limfocitima da prepoznaju tumorske stanice neovisno o glavnom sustavu histokompatibilnosti (MHC), što povećava učinkovitost imunološkog sustava.

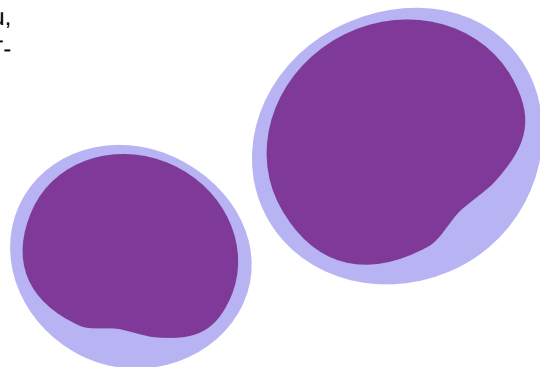
CAR receptor sastoji se od nekoliko ključnih dijelova:

- Izvanstanična (ekstracelularna) domena – najčešće je građena od varijabilnih dijelova protutijela (scFv fragment). Ovaj dio prepoznaje i veže se na specifični antigen na površini tumorske stanice, poput CD19.
- Spojna (hinge) regija – daje fleksibilnost receptoru i omogućuje bolje pozicioniranje za vezanje antigena.
- Transmembranska domena – sidri receptor u membrani T-stanice.
- Unutrašnja (intracelularna) signalna domena – ključna za aktivaciju T-stanice. Uključuje CD3ζ lanac, koji pokreće osnovni signal aktivacije, te dodatne kostimulacijske domene (npr. CD28 ili 4-1BB) koje pojačavaju proliferaciju, preživljenje i citotoksičnost T-stanica.

Što se događa nakon infuzije?

Nakon primjene CAR-T stanice ulaze u krvotok i vezanjem za CD19 dolazi do njihove snažne aktivacije i proliferacije. Tijekom prvih dva tjedna nakon infuzije CAR-T stanice se mogu umnožiti i više stotina puta, čime se pojačava njihov protutumorski učinak.

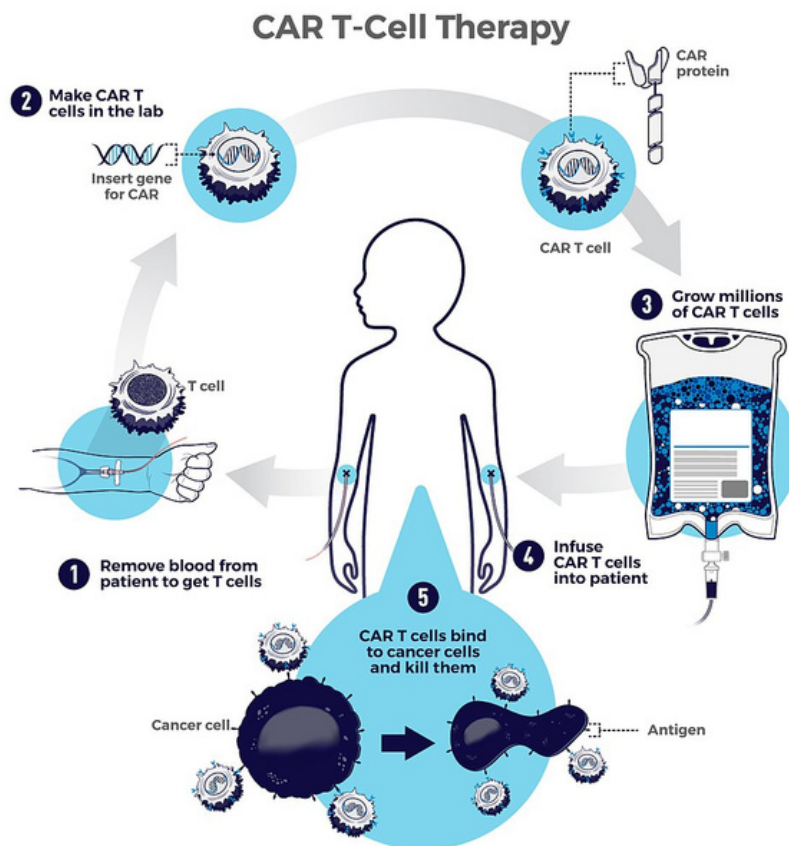
Klinički odgovor često se može uočiti već unutar dva do četiri tjedna nakon infuzije, kada se procjenjuje terapijski učinak. U velikom broju studija zabilježene su visoke stope potpune remisije. Primjerice, meta-analiza koja je obuhvatila više od 1500 bolesnika pokazala je ukupnu stopu kompletne remisije od oko 83%, dok je čak 92,7% pacijenata postiglo MRD-negativnu remisiju. Slični rezultati potvrđeni su i u drugim analizama, gdje prosječna stopa remisije iznosi oko 80–81%. U pojedinim kliničkim studijama rezultati su još izraženiji. Na primjer, istraživanje na bolesnicima s relapsnom ili refraktornom B-ALL pokazalo je stopu kompletne remisije od čak 92,3%, uz značajan udio bolesnika koji su postali MRD-negativni. Također, u manjim studijama zabilježeno je da većina pacijenata postiže duboku remisiju već nakon jedne infuzije CAR-T stanica.



Osim početnog odgovora, važan je i dugoročni učinak terapije. Jednogodišnje ukupno preživljenje kreće se između 60 i 80%, dok oko 40–50% pacijenata ostaje u remisiji i nakon dvije godine. Međutim, unatoč visokim početnim stopama odgovora, relaps i dalje predstavlja izazov, osobito zbog gubitka ciljnog antigena ili smanjene perzistencije CAR-T stanica. Važno je naglasiti da intenzitet proliferacije CAR-T stanica često korelira s jačinom imunološkog odgovora, ali i s pojavom nuspojava poput sindroma oslobađanja citokina (CRS). Incidencija CRS-a može biti vrlo visoka (čak i preko 80% u nekim studijama), no većina slučajeva je blagog do umjerenog stupnja. Uz to, važno je naglasiti da dinamika odgovora može varirati među pacijentima. Kod nekih bolesnika dolazi do vrlo brzog kliničkog poboljšanja, dok kod drugih terapijski učinak nastupa postupnije. Praćenje razine minimalne rezidualne bolesti (MRD) omogućuje procjenu dubine odgovora i predviđanje dugoročnog ishoda liječenja. Negativan MRD status nakon terapije povezan je s boljom prognozom i manjim rizikom relapsa.

Moguće nuspojave terapije

Iako je riječ o vrlo učinkovitoj terapiji, CAR-T stanično liječenje može uzrokovati ozbiljne nuspojave. Najčešća je sindrom oslobađanja citokina, koji nastaje zbog snažne aktivacije imunološkog sustava. Simptomi uključuju povišenu temperaturu, hipotenziju i otežano disanje. U većini slučajeva stanje se uspješno liječi lijekovima poput tocilizumaba i kortikosteroida. Druga važna komplikacija je neurotoksičnost koja se manifestira zbunjenošću, poremećajem govora, tremorom, konvulzijama pa čak i komom. Iako su ovi simptomi često reverzibilni, zahtijevaju pažljivo praćenje i pravovremeno liječenje.



Slika 1. Prikaz koraka u izradi CAR-T stanične terapije, oblika liječenja u kojem se pacijentove T-stanice modificiraju u laboratoriju kako bi napadale stanice raka. Wikimedia Commons.

Osim navedenog, može doći i do produljene citopenije (smanjenog broja krvnih stanica), povećanog rizika od infekcija te hipogamaglobulinemije zbog uništenja normalnih B-limfocita. Zbog toga neki pacijenti trebaju nadomjesnu terapiju imunoglobulinima. Zbog mogućih komplikacija pacijenti se nakon infuzije prate u specijaliziranim centrima.

Zašto je terapija revolucionarna?

Jedna od najvećih prednosti CAR-T terapije jest njezina visoka specifičnost. Za razliku od klasične kemoterapije, koja djeluje na velik broj brzo dijelećih stanica, CAR-T stanice ciljano prepoznaju samo tumorske stanice.

Tako se povećava učinkovitost terapije, ali i smanjuje oštećenje zdravog tkiva. Osim toga, modificirane T-stanice mogu dugo ostati u organizmu i pružati dugotrajnu imunološku zaštitu. Upravo ta sposobnost perzistencije jedan je od razloga zašto se ova terapija smatra jednim od najvećih postignuća moderne onkologije. Dodatno, CAR T-terapija predstavlja primjer personalizirane medicine, budući da se svaka terapija proizvodi individualno iz pacijentovih vlastitih stanica. Time se smanjuje rizik odbacivanja i povećava kompatibilnost s organizmom.

Razvoj novih generacija CAR receptora omogućuje poboljšanu kontrolu aktivnosti stanica, veću sigurnost i učinkovitost. Trenutno se istražuju i nove mete osim CD19, poput BCMA kod multiplog mijeloma, kao i primjena CAR-T terapije u liječenju solidnih tumora, što predstavlja jedan od najvećih izazova u ovom području.

Zaključak

CAR-T stanična terapija predstavlja jedan od najznačajnijih iskoraka u modernoj onkologiji i primjer uspješne primjene personalizirane medicine u kliničkoj praksi. Njezin osnovni koncept temelji se na

genetskoj modifikaciji vlastitih T-limfocita pacijenta, čime se imunološki sustav „programira” da prepozna i ciljano uništava tumorske stanice. Time se zaobilaze mnogi mehanizmi koje tumori koriste za izbjegavanje imunološkog odgovora, što ovu terapiju čini izrazito preciznom i potentnom. Klinički podaci pokazuju visoke stope učinkovitosti, osobito kod B-stanične akutne limfoblastične leukemije i određenih limfoma, gdje veliki broj bolesnika postiže potpunu remisiju, često i u situacijama kada standardne terapije više nisu učinkovite. Posebno je važna sposobnost CAR-T stanica da se umnožavaju unutar organizma i

dugotrajno perzistiraju, čime se osigurava produženi imunološki nadzor nad mogućim preostalim malignim stanicama.

U budućnosti se očekuje daljnji razvoj CAR-T tehnologije, uključujući poboljšanje sigurnosnih profila, smanjenje nuspojava te proširenje primjene na solidne tumore, koji zasad predstavljaju veliki izazov. Istražuju se i „univerzalne” CAR-T stanice koje bi mogle biti dostupne odmah, bez potrebe za individualnom izradom za svakog pacijenta.

Izvori:

1.Brudno JN, Maus MV, Hinrichs CS. CAR T Cells and T-Cell Therapies for Cancer: A Translational Science Review. *JAMA*. 2024;332(22):1924–1935. doi:10.1001/jama.2024.19462

2.Ganatra S, Carver JR, Hayek SS, Ky B, Leja MJ, Lenihan DJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Cancer and Heart: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec 24;74(25):3153-3163. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.049. PMID:31856973.

3.Gerhard D. Infographic: Understanding CAR-T vs TCR Approaches. *The Scientist*. Spring 2024 [Internet]. Dostupna na: <https://www.the-scientist.com/infographic-understanding-car-t-vs-tcr-approaches-71708>

4.Cao G, Hu Y, Pan T, Tang E, Asby N, Althaus T, et al. Two-stage CD8+ CAR T-cell differentiation in patients with large B-cell lymphoma. *Nat Commun*. 2025;16(1):4205. doi:10.1038/s41467-025-59298-w

5.Brudno JN, Maus MV, Hinrichs CS. CAR T Cells and T-Cell Therapies for Cancer: A Translational Science Review. *JAMA*. 2024;332(22):1924-1935. doi:10.1001/jama.2024.19462

6.Park S, Maus MV, Choi BD. CAR-T cell therapy for the treatment of adult high-grade gliomas. *npj Precis Oncol*. 2024;8:279. doi:10.1038/s41698-024-00753-0 Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41698-024-00753-0>

7.van de Donk NWCJ, Usmani SZ, Yong K. CAR T-cell therapy for multiple myeloma: state of the art and prospects. *Lancet Haematol*. 2021;8(6):e446-e461. doi:10.1016/S2352-3026(21)00057-0

8.Navarro V, Iacoboni G, Camarillas S, Carpio C, Sánchez-Salinas M, Feijoo S, Bosch F, Villacampa G, Barba P. CAR T-cell therapy in patients with acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2026 Apr;61(4):452-461. doi:10.1038/s41409-026-02803-6. PMID: 41691095.