

Cím: A bispecifikus CEA/CD30-CAR T sejtek fokozott tumorellenes hatást mutatnak in vivo CEA⁺/CD30⁻ gyomorkarcinóma modellben

Absztrakt szerzője: Kisgyörgy Máté¹

További szerzők: Gergely Bence¹, Dr. Szöőr Árpád¹, Prof. Dr. Vereb György^{1,2,3}, Prof. Dr. Hinrich Abken⁴

Munkahelyek:

1. Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
2. Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, HUN-REN-DE Sejtbiológiai és Jelátviteli Kutatócsoport
3. Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar
4. Division of Genetic Immunotherapy, Leibniz Institute for Immunotherapy (LIT), and University of Regensburg, Regensburg, Germany.

Szöveg:

A szolid tumorok CAR T-sejtes terápiájának egy fontos gátja a checkpoint molekulák T-sejtekre kifejtett szuppresszálo hatása, aminek eredményeként csökken az effektorsejtek hatékonysága. A CD30 membránfehérje ligandkötést követően limitálja a T-sejtek működését, így redukálva a tumorellenes immunválaszt. Kollaborátoraink igazolták, hogy a CEA-t (karcinoembrionális antigén) célzó, egyben a CD30 molekulát gátló bispecifikus CAR T-sejtek tumorellenes hatékonysága fölülmúlja a konvencionális CEA-CAR T-sejteket in vitro. Jelen kutatásainkban ezt a megfigyelést validáltuk in vivo xenograft és rechallenge modellekben.

Kísérleteinkben primer humán T-sejteket génmódosítottunk második generációs CEA-, illetve CEA/CD30-CAR konstrukciókkal retrovirális transzdukciós rendszerben. A transzdukciós hatékonyság a CEA-CAR esetén 50%-nak, a CEA/CD30-CAR esetén 70%-nak bizonyult. A sejtkezelési eredmények in vivo hatékonyságát gyomorkarcinóma xenograft modellben vizsgáltuk, melyben NSG egereket 3 millió CEA⁺/CD30⁻/fLuc⁺ N87 targetsejttel xenotranszplantáltunk, majd három különböző dózisú effektor sejttel (250, 500 ezer, illetve 1 millió) kezeltünk. A biolumineszcencia intenzitásokat hetente kétszer kvantáltuk. Kontrollként nem transzdukált T-sejtekkel kezelt csoport szolgált.

Míg a CEA/CD30-CAR T-sejtek dózistól függetlenül minden egyednél komplett remisszióhoz vezettek, addig a CEA-CAR T-sejtek csak a legmagasabb dózis mellett javították szignifikánsan a túlélést. A tumoroltást követő századik napon a bispecifikus CAR T-sejtek által kezelt egereket CEA- MC38, illetve CEA⁺ C15A3 kolonkarcinóma sejtekkel újraoltottuk. Az újraoltást követő harmadik hétre minden CEA- tumor túlnőtt, míg a CEA⁺ tumorok expanszióját a hosszan perzisztáló CAR T-sejtek limitálták.

Kollaborátoraink in vitro eredményeivel összhangban a bispecifikus CAR T-sejtek in vivo is szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyultak, mint a pusztán monospecifikus CAR T-sejtek. Megfigyeléseink rámutatnak a CD30 molekula immunmoduláns funkciójára, így annak gátlása ígéretes lehet a szolid tumorokat célzó CAR T-sejtes terápiák fejlesztése során.