

A HER2-specifikus CAR T sejtek hatékonyak trastuzumab-emtansine- és trastuzumab-deruxtecan-rezisztens in vivo emlőkarcinóma modellben

A HER2-pozitív emlőkarcinómák kezelésében jelentős szerepe van a trastuzumab-emtansine-nak (T-DM1) és a trastuzumab-deruxtecan-nak (T-DXd), hatékonyságukat azonban jelentősen korlátozza a gyakran kialakuló rezisztencia. Korábbi kutatásaink alapján azt feltételeztük, hogy a HER2-specifikus kiméra antigén receptorokkal (HER2-CAR) génmódosított T sejtek képesek lehetnek ezen rezisztens daganatok célzott eliminációjára. Jelen munkánkban ezért HER2-CAR T sejtek tumorelleses potenciálját vizsgáltuk T-DM1- és T-DXd-rezisztens in vivo emlőkarcinóma modellekben.

Kísérleteink során primer humán T sejteket módosítottunk második generációs HER2-CAR konstrukciókkal retrovirális transzdukciós rendszerben, melynek hatékonyságát (50–70%) áramlási citometriával validáltuk. A CAR T sejtek tumorelleses aktivitását először in vivo emlőkarcinóma xenograft modellben értékeltük: NSG egereket szubkután transzplantáltunk T-DM1-rezisztens JIMT-1 sejtekkel. Két hét inkubációt követően az egereket 2×10^6 CAR T sejtrel kezeltük intravénásan. Kontrollként nem kezelt és T-DM1-kezelt csoportokat alkalmaztunk. Ezután kezelésváltási protokollokat teszteltünk, melyekben tíz-tíz xenotranszplantált egeret első vonalban hetente $100 \mu\text{g}$ T-DXd-vel vagy T-DM1-gyel oltottunk intraperitoneálisan. A 250 mm^3 -es tumortérfogat elérésekor a T-DXd-kezelt egerek 5×10^6 CAR T sejtet kaptak, a T-DM1-kezelt csoportból öt eger kezelését T-DXd-re váltottuk. Ez utóbbi, illetve a fenntartó T-DM1 kezelést kapó csoport a CAR T sejt terápiát 500 mm^3 -es tumortérfogat elérésekor kapta meg.

Megállapítottuk, hogy bár az első vonalbeli T-DXd terápia a T-DM1 kezeléshez képest szignifikánsan lassította a progressziót, a gyorsan kialakuló rezisztencia miatt nem eredményezett tumorentességet. Ezzel szemben a HER2-CAR T sejtek, függetlenül az előzetesen alkalmazott kezelésektől, hatékonyan eliminálták a T-DM1- és/vagy T-DXd-rezisztens daganatokat, minden kezelt egyednél komplett remissziót eredményezve.

Összegezve elmondhatjuk, hogy a HER2-CAR T sejtek mind primer, mind szekunder terápiás készítményként alkalmazva jelentős tumorelleses hatással bírnak a toxin-konjugált antitestekre rezisztens HER2+ emlődaganatok esetén. Eredményeink rávilágítanak a CAR T sejtekben rejlő markáns tumorelleses potenciálra, valamint hangsúlyozzák az adoptív T sejtterápiák, mint “aktív” készítmények, konvencionális biológiai terápiákkal szembeni előnyeit.