

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

A CAR T sejt terápiák elterjedését szolid tumorokban hátráltatja a sejtélesztési tényezők rövid életideje és visszafogott perzisztenciája, melyet gyakran a checkpoint molekulák gátló hatása okoz. A tumor nekrosis faktor receptorcsaládba tartozó CD30 membránfehérje ligandkötést követően gátolja a T sejt mediált tumorellenes immunválaszt, így rontja a terápiás hatékonyságot. Kollaborátoraink előkísérleteikben igazolták, hogy a CEA (karcinóma-embrió antigén) tumorasszociált antigént felismerő, egyben a CD30 molekulát gátló bispecifikus CAR T sejtek in vitro tumorellenes hatékonysága szignifikánsan magasabb, mint a konvencionális CEA-CAR T sejteké. Jelen kutatásainkban ezt a megfigyelést validáltuk in vivo xenograft és rechallenge modellekben.

Kísérleteinkben primer humán T sejteket módosítottunk második generációs CEA-, illetve CD30/CEA-CAR konstrukciókkal retrovirális transzdukciós rendszerben. A génmódosítás hatékonyságát áramlási citometriával validáltuk, ami a CEA-CAR esetén 50%, a CD30/CEA-CAR esetén 70% volt. A konvencionális, illetve bispecifikus CAR T sejtélesztési tényezők in vivo citotoxikus hatását gyomorkarcinóma xenograft modellben vizsgáltuk, ahol NSG egereket 3 millió CEA⁺/CD30⁻ N87 targetsejttel subkután transzplantáltunk, majd két hét inkubációt követően különböző dózisú effektorsejttel (250 és 500 ezer, illetve 1 millió) kezeltünk. A tumorok méretét, valamint az emittált lumineszcencia intenzitását heti két alkalommal kvantáltuk. Referenciaként nem transzdukált T sejttel kezelt csoport szolgált.

Megállapítottuk, hogy míg a bispecifikus CD30/CEA-CAR T sejtek már a legkisebb dózisban alkalmazva is komplett és hosszantartó terápiás hatást értek el minden kezelt egéren, addig a konvencionális CEA-CAR T sejtek csak a legmagasabb dózisban (1 M) alkalmazva javították a túlélést szignifikáns mértékben a kontroll csoporthoz képest. A tumoroltást követő századik napon a gyógyult CD30/CEA CAR kezelt egereket CEA⁻ MC38, illetve CEA⁺ C15A3 kolonkarcinóma sejtekkel újraoltottuk. Azt tapasztaltuk, hogy az újraoltást követően 3 héttel minden CEA⁻ tumor túlnőtt, míg a CEA⁺ tumorok méretét a hosszan perzisztáló CAR T sejtek kontrollálták.

Összegezve elmondható, hogy bár mind a CEA, mind a CD30/CEA CAR T sejtek potens in vitro tumorellenes hatást mutattak, in vivo csak a kettős támadáspontú CAR-ok voltak hatékonyak. Megfigyelésünk rámutat a CD30 molekula immunmoduláns funkciójára, így a gátlása releváns lehet a szolid tumorokat célzó CAR T sejt terápia fejlesztése során.