

CAR-T-rakuravi – samm personaliseeritud meditsiini ja lootusrikkama vähiravi poole

Estin Rand¹, Ain Kaare²

Lisaks keemia- ja kiiritusravile ning kirurgilisele ravile on tänapäeval onkoloogias olulisel kohal immuunravi, mis aitab patsiendi immuunsüsteemil edukamalt vähi vastu võidelda. Selle eelis seisneb vähihaige immuunsüsteemi stimuleerimises, mida kiiritus- ja keemiaravi nõrgendavad, suurendades seeläbi ka infektsioonide tekke riski (1). Paljutõotav ravimeetod on uudne immuunravi vorm CAR-T-rakuravi, mille USA toidu- ja raviamet (ingl *Food and Drug Administration*, FDA) kiitis esimest korda heaks 2017. aastal ning mida kasutatakse retsidiveerunud lümfoomide ja leukeemiate korral (2). See ravi põhineb patsiendi modifitseeritud T-rakkudel, mis on suutelised pärast geneetilist muundamist ära tundma kasvajaspetsiifilist antigeeni ning seejärel vähirakke ründama ja neid kehtvalt hävitama (1).

CAR-T-RAKURAVI TOIMIMISE PÕHIMÕTTED

CAR-T-rakuravi on personaalne ravi, kus patsiendilt kogutakse tema T-lümfotsüüte ning *in vitro* töötlemise käigus ekspresseeritakse rakkude pinnale valke, mida kutsutakse kimäärseteks antigeenide retseptoriteks (ingl *chimeric antigen receptors*, lühendina CAR) (1).

T-rakkude *in vitro* töötlemiseks kasutatakse tavaliselt viirusvektorit, mis sisestab T-lümfotsüüdi genoomi CARi kodeeriva geeni. CAR-T-rakuravis on viirusvektoriks peamiselt lentiviirus, mis suudab geeni sisestada ka mittejagunevates rakkudes. Võrreldes gammaretroviruse vektoriga on lentiviirus madalama immunogeensuse, suurema transduktsioonivõimega ja suudab sisestada genoomi suuremaid transgeene. Gammaretroviruse vektori puhul on oht, et normaalsed rakud muutuvad kasvajakarakudeks, kuna CARi kodeeriva geeni insertioon toimub sageli proto- või anti-onkogeenide läheduses. Ka lentiviiruse korral on see risk olemas, kuna insertioon toimub juhuslikus geenis. Neid puudusi teadvustades püütakse arendada tehnoloogiat, et CARi kodeeriva geeni insertioon oleks rohkem kontrollitud protsess, millel oleks patsiendile ka tulevikus minimaalselt soovimatuid kõrvaltoimeid, nagu näiteks sekundaarse vähi teke (1).

CARid tunnevad ära kindlaid vähirakkudega seotud antigeene ning seonduvad

nendega (2). Kui laboris on modifitseeritud T-rakke toodetud miljoneid, kantakse need tagasi patsiendile ning CAR-T-rakud paljunevad ka patsiendi organismis edasi ja vähiraku antigeeni tuvastades tapavad vähiraku (vt joonis 1) (2). Ühes doosis on keskmiselt 10^6 – 10^7 rakku/kg (3).

CAR-T-raku erinevus tavalisest T-lümfotsüüdist seisneb selles, et CAR-T-rakkude seondumine sihtmärkantigeeniga ei sõltu koosobivuskompleksi retseptorist, mis esitleb peptiidi (vt joonis 2), vaid modifitseeritud T-rakkude CARid on programmeeritud otseselt kasvajaspetsiifilist antigeeni ära tundma. See võimaldab CAR-T-rakkudel iseseisvalt ära tunda rohkem sihtmärkantigeene ja samuti on CAR-T-rakkudel seondumisaafiinsus võrreldes T-raku retseptoritega 100–1000 korda suurem, sarnanedes antikehade omaga. Kasvajaspetsiifilise antigeeniga seondumise järel moodustavad CARid modifitseeritud T-rakkude pinnal klatri, misjärel CAR-T-rakk jääb immobiilseks ning formeerunud on immuunsünaps, mis tingib T-efektorrakkude aktiveerumise, et vähirakke lüüsima hakata (5).

KIMÄÄRSE ANTIGEENI RETSEPTORI EHITUS

Kimäärne antigeeni retseptor (CAR) koosneb neljast osast: ekstratsellulaarne domeen; *hinge*-domeen; transmembraanne domeen ja intratsellulaarne signaali vahendav domeen

Eesti Arst 2025;
104(8):407–413

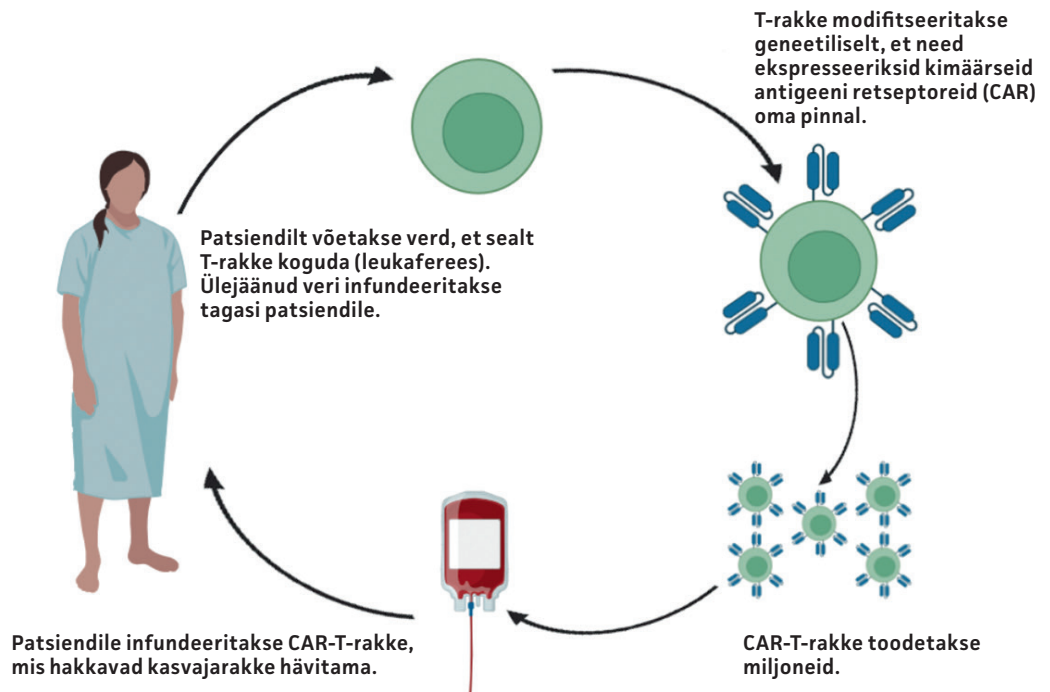
Saabunud toimetusse:
01.04.2025
Avaldamiseks vastu võetud:
07.05.2025
Avaldatud internetis:
22.08.2025

¹ Tartu Ülikooli arstiteaduse IV kursuse tudeng,
² TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogiakliinik

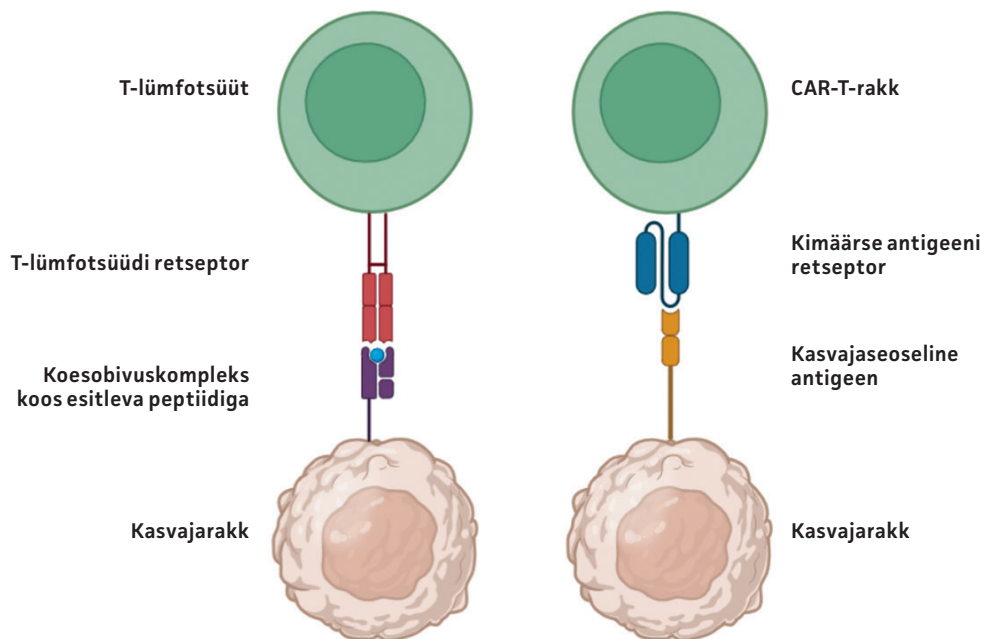
Kirjavahetajaautor:
Estin Rand
estin.rand@gmail.com

Võtmesõnad:
immuunravi, T-rakud, hematoloogia, geeniravi

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst 2024/2025. õppeaasta artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.



Joonis 1. CAR-T-rakuravi toimimise põhimõtte lühiskeem (4). Joonis on tehtud programmide BioRender ja Adobe Photoshop CS2 abil.



Joonis 2. Tavalise T-lümfotsüüdi ja CAR-T-raku erinevus. T-lümfotsüüdil on vaja ära tunda peptiid koesobivuskompleksil kasvajakas pinnal, CAR-T-rakk saab CARi vahendusel seonduda otseselt kasvajaseoselise antigeeniga kasvajakas pinnal (6). Joonis on kujundatud programmi BioRender abil.

(vt joonis 3). Ekstratsellulaarne domeen on üheaahelaline varieeruv fragment, nanokihake või ligand sihtmärkantigeenile, mis määrab ära CAR-T-raku spetsiifilisuse.

Hinge-domeen on lüli ekstratsellulaarse ja transmembraanse domeeni vahel, mille pikkus peab olema disainitud vastavalt sihtmärgile, mis võib asuda plasmamemb-

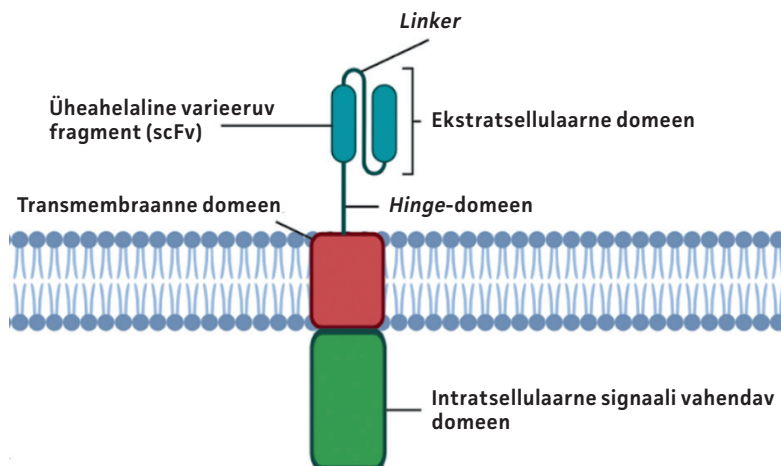
raani suhtes proksimaalselt või distaalselt. Transmembraanne domeen hoiab CARi plasmamembraani küljes, kusjuures hiljutised uuringud näitavad, et see võib mõjutada ka CARi ekspressiooni ja stabiilsust, immuunsünapsi teket ja olla seotud endogeensete signaalmolekulide dimerisatsiooniga. Intratsellulaarne domeen vahendab aktiveerivaid signaale T-rakkudele signaali ülekande ja kostimulaatorsete domeenide kaudu. Signaali ülekande domeeniks on tavaliselt CD3 ζ või immuunglobuliini Fc retseptor Fc ϵ RI γ , mis sisaldab immuunretseptori türosiinipõhiseid aktivatsioonimotiive ja võib imiteerida T-raku retseptorile omast signaali ülekande funktsiooni. Kostimulaatorsed domeenid on harilikult pärit CD28 retseptorite perekonnast (CD28, ICOS) või tuumori nekroosi retseptori faktori perekonnast (4-1BB, OX40, CD27) ja võimendavad koostöös kostimulaatorsete molekulidega intratsellulaarseid aktivatsioonisignaale (1).

CAR-T-RAKURAVI KASUTUSALAD

CAR-T-rakuravi on praeguseni olnud tõhusaim pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajatate ravivõime. See on inspireerinud teadlasi proovima modifitseerima ka teisi immuunsüsteemi rakke, nagu näiteks makrofaage ja loomulikke tappurakke (1).

CAR-T-rakuravi ei ole eriti tõhus soliid-tuumorite korral, kus kasvajakud paiknevad kompaktses massina, kuna soliid-tuumoris on immuunsupressiivne mikrokeskkond ja füüsilised barjäärid, nagu struktuuri ja funktsiooni poolest abnormne veresoonestik, tihe ja suure kollageeni, fibronktiini ja hüaluroonhappe sisaldusega ekstratsellulaarne maatriks ning suurenenud interstitsiaalse vedeliku rõhk, mis kõik takistavad CAR-T-rakkudel tuumorisse infiltreeruda. Immuunsupressiivne mikrokeskkond suudab häirida kemokiinireseptori suhtlusvõrgustikku, mis on CAR-T-rakkude infiltratsioonil tuumorisse kriitilise tähtsusega protsess. Seetõttu on ka mõnedes uuringutes katsetatud selliste CAR-T-rakkude tootmisega, mille kemokiinireseptorid on üleekspresseeritud. Näiteks on leitud, et CAR-T-rakud, mis ekspresseerivad IL-8 retseptoreid CXCR1 või CXCR2 üle, olid parema infiltratsioonivõimega ja kasvajakavastase toimega (7).

CAR-T-rakuravi ebaõnnestumise võivad tingida samuti ebapiisava spetsiifilisuse



Joonis 3. Kimäärse antigeeni retseptori (CAR) üldstruktuur. CARi põhikomponendid on ekstratsellulaarne domeen, hinge-domeen, transmembraanne domeen ja intratsellulaarne signaali vahendav domeen. Sageli on intratsellulaarse domeenina kasutusel CD3 ζ ning seal kõrval eraldi kostimulaatorsed domeenid, tavaliselt 4-1BB või CD28 – seeläbi paranevad CAR-T-raku proliferatsioon ja funktsioon (1). Joonis on kujundatud programmi BioRender abil.

sega sihtmärkantigeenide kasutamine T-rakkude modifitseerimisel, mistõttu võidakse ekslikult rünnata mitte-kasvajakke; lisaks modifitseeritud T-rakkude lühike eluiga (maksimaalne kontsentratsioon 7–14 päeva pärast T-rakkude infundeerimist, 28. päevaks on T-rakkude tase märgatavalt langenud), efektorfunktsiooni kadu ja tuumorantigeeni heterogeensus.

Selleks et CAR-T-rakud suudaksid olla tõhusamad soliidtuumorite suhtes, peaksid nad vastama paljudele tingimustele. CAR-T-rakud võiksid sihtida kasvajakarakke võimalikult spetsiifilisi ja rohkelt ekspresseeritud antigeene, samal ajal säästes normaalseid keharakke, millel needsamad antigeenid võivad olla ekspresseeritud vähesel määral. Ilma tõsiste kõrvaltoimeteta võiksid ideaalsed CAR-T-rakud jõuda probleemideta kasvajakalähedaste veresoonteni, ilma et nad koloniseeriks luuüdi ja sekundaarsed lümfoidorganeid, kuigi see oleks T-rakkude bioloogilisest olemusest lähtudes normipärane reaktsioon; suuta läbida füüsilisi barjääre ja ellu jääda karmides immuunsupressiivsetes tingimustes, samuti suuta konstantselt saata signaale ning paljuneda, et kasvajakarakke hävitada (8).

Mõningad uuringud on soliidtuumorite osas näidanud lubavaid tulemusi, näiteks H3K27M mutatsiooniga difuusse keskjoone

glioomi või difuusse intrinsiivse pontiinglioomiga patsientidel. Tegemist on väga agressiivsete pediaatriliste kasvajatega, mida ravitakse palliatiivse kiiritusraviga ja mille korral on keskmine elulemus peale diagnoosimist vaid 10 kuud, vähem kui 1% patsientidest elab 5 aastat peale diagnoosimist. Nende patsientide eelnimetatud mutatsiooniga gliiarakkudel ekspresseeritakse palju disialogangliosiidi GD2 ning on leitud, et CAR-T-rakuravil, kus CARi sihtmärgiks oli GD2, saadi neljast patsiendist kolmel kliiniline ja radiograafiline paranemine (9).

CAR-T-rakuravi leiab seega enim kasutust teatud tüüpi hematoloogiliste kasvajate korral. Euroopa ravimiamet on alates 2018. aastast heaks kiitnud kuus erinevat CAR-T-rakuravimit (vt tabel 1), kus rakkude sihtmärkantigeeniks on kas CD19 või BCMA (ingl

B cell maturation antigen) retsidiveerunud/refraktaarse B-rakuliste pahaloomuliste kasvajate raviks, näiteks äge lümfoblastleukeemia, difuusse B-suurrakkülümfoom, follikulaarne lümfoom, hulgimüeloom (10).

Kymriah (tisageenlekleutseel), Yescarta (aksikabtageentsiloleutseel), Tecartus (breksukabtageen-autoleutseel) ja Breyanzi (lisokabtageen-maraleutseel) on geneetiliselt modifitseeritud autoloogsed T-rakkudel põhinevad ravimid, mille tootmiseks on kasutatud retroviirusvektorit ja mis ekspresseerivad oma pinnal CD19-vastast CARi. See koosneb hiire CD19-vastasest üheaheelalisest varieeruvast fragmendist, mis on ühendatud kostimulaatorse domeeni ja CD3-ζ signaalimisdomääniga, et tuvastada ja elimineerida CD19 ekspresseerivaid kasvajakaske (10).

Tabel 1. Ülevaade Euroopa Liidus Euroopa ravimiameti poolt heaks kiidetud CAR-T-rakuravimitest

Ravim (geneeriline nimetus) (10)	Näidustus	Tootmisel kasutatav viirusvektor + promootor (11)	Sihtmärkantigeen (11)
Kymriah (tisageenlekleutseel)	Laste ja noorte täiskasvanute (kuni 25aastased) äge B-lümfoblastleukeemia, mis on refraktaarne, tüvirakkude siirdamise järel retsidiveerunud või teise või hilisema retsidiiviga (10). Täiskasvanute retsidiveerunud/refraktaarne DLBCL või FL pärast kaht või enam süsteemset ravi (10)	Lentiviirus + EF1α	CD19
Yescarta (aksikabtageentsiloleutseel)	Täiskasvanute DLBCL ja HGBCL, kui esinevad retsidiivid 12 kuu jooksul pärast keemia- ning immuunravi lõppu või on nende suhtes refraktaarsed (10). Retsidiveerunud/refraktaarne DLBCL ja PMBCL täiskasvanutel pärast kaht või enam süsteemset ravi (10). Täiskasvanute retsidiveerunud/refraktaarne FL pärast kolme või enam süsteemset ravi (10)	Gammaretroviirus + LTR	CD19
Tecartus (breksukabtageen-autoleutseel)	Retsidiveerunud/refraktaarne mantelrakkülümfoom pärast kaht või enam süsteemset ravi, mis hõlmab Brutoni türosiinkinaasi (BTK) inhibiitorit (10). Täiskasvanute (≥ 26aastaste) retsidiveerunud/refraktaarne äge lümfoblastleukeemia (12)	Gammaretroviirus + LTR	CD19
Breyanzi (lisokabtageen-maraleutseel)	Retsidiveerunud/refraktaarne DLBCL, PMBCL ja FLi 3.B staadium pärast kaht või enam süsteemset raviliini (10). Kõrge astmega B-rakkülümfoomiga täiskasvanute ravi (13)	Lentiviirus + EF1α	CD19
Abecma (idekabtageneevikleutseel)	Täiskasvanute retsidiveerunud/refraktaarne hulgimüeloom, pärast vähemalt kahte ravi, mille hulgas immuunmodulaator, proteasoomi inhibiitor ja CD38 vastane antikeha ning kui haigus on progresseerunud peale viimast ravi (14)	Lentiviirus + MND	BCMA
Carvykti (kiltakabtageen-autoleutseel)	Täiskasvanute retsidiveerunud/refraktaarne hulgimüeloom juhul, kui nad on saanud eelnevalt vähemalt ühte ravi, mille hulgas immuunmodulaatorne ravim, proteasoomi inhibiitor ning kui haigus on progresseerunud peale viimast ravi ja ravi lenalidomiidiga pole toiminud (15)	Lentiviirus + EF1α	BCMA

DLBCL – *diffuse large B-cell lymphoma*, difuusse B-suurrakkülümfoom; FL – *follicular lymphoma*, follikulaarne lümfoom; HGBCL – *high-grade B-cell lymphoma*, kõrgmaligne B-rakkülümfoom; PMBCL – *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, mediastinaalne B-suurrakkülümfoom

Abecma (idekabtagenviklutees) ja Carvykti (kiltakabtagen-autoleutees) puhul on sihtmärkantigeeniks B-rakkude küpsemise antigeen ehk *B-cell maturation antigen* (BCMA), mis on ekspresseeritud nii normaalsete kui ka maliigse loomuga plasmarakkude pinnal. T-rakud on geneetiliselt muudetud *ex vivo* replikatsioonivõimetu lentiviirusvektori abil, mis kodeerib BCMA vastu suunatud CARi. Samuti sisaldavad need kahte üheahelalist antikeha, mis on seotud 4-1BB kostimulaatorse domeeni ja CD3- ζ signaalisidomeeniga (10).

Tuumorispetsiifiliste antigeenide vähesus CAR-T-rakkude modifitseerimisel suurendab paraku tõenäosust, et CAR-T-rakud ei suuda õigele sihtmärgile seonduda ja ründavad valesid rakke (4). Samuti oleneb CAR-T-raku efektiivsus immuunsünapsi iseloomust, sihtmärkantigeeni tihedusest, CARi seondumisafiinsusest sihtmärkantigeenile ja signaali edastamise võimsusest (5). Mida hõredam on kasvajaspetsiifilise antigeeni tihedus vähirakul ja väiksem afiinsus sellevastasele CARile, seda nõrgemini aktiveerub CAR-T-rakk (5).

CAR-T-RAKURAVI KÕRVALTOIMED

CAR-T-rakkude infusiooni järel patsiendile võivad need pärast kasvajaspetsiifiliste antigeenide äratundmist vallandada aktivatsioonist indutseeritud tsütokiinide vabanemise või stimuleerida immuunrakke, mille tagajärjena vabaneb suures koguses inflammatoorseid tsütokiine (7). CAR-T-rakuravi saaval patsiendil võivad seeläbi tekkida tõsised kõrvaltoimed, millest põhilised on tsütokiine vabastav sündroom (ingl *cytokine release syndrome*, CRS), neuroloogilised reaktsioonid, infektsioonid, febriilne neutropeenia, prolongeeritud tsütopeniad, metastaaside teke, endogeensete viiruste reaktivatsioon, hüpopagmaglobulineemia ja tuumori lüüsi sündroom (10).

Kõige sagedasemad akuutsed kõrvaltoimed on CRS ja CAR-T-raku-seoseline entsefalopaatia sündroom, mis on pöörduvad ja ravitavad, kuid võivad olla patsiendile liiga hilisel avastamisel pöördumatu kahjuga või eluohtlikud, mistõttu on väga oluline neid võimalikult kiiresti diagnoosida (16).

Tsütokiinide suurenenud vabanemine organismis CAR-T-rakuraviga tingib olukorra, kus on mõjutatud mitmed elundisüsteemid: suurenenud on veresoonte läbilaskvus ja vedeliku maht interstitsiaal-

ruumis, mis omakorda viib vasodilatatsioonini, minuti- ja veremahu vähenemiseni (16). CRSi sümptomiteks on kõrge palavik, hüpotensioon ja hüpoksia, mida vahendavad peamiselt tsütokiinid IL-1 ja IL-6 (11). CRS võib imiteerida sepsist, kuna tihtipeale on CAR-T-rakuravi saavatel patsientidel keemiaravi taustal neutropeenia (16). Tavaliselt kujunevad kõrvaltoimed CRSi puhul esimese nädala jooksul alates rakkude infusioonist, kuid võivad kujuneda ka hiljem – kolmenelja nädala jooksul pärast infusiooni (16). Vähem väljendunud CRSi korral piisab sageli toetavast ravist, raskema CRSi raviks on totalsilzumab, mis on monokloonne antikeha, mis seondub spetsiifiliselt nii lahustuvate kui membraaniga seondunud IL-6 retseptoriga (sIL-6R ja mIL-6R), inhibeerides nende poolt vahendatud signaale. Totalsilzumabi puhul on näidatud, et selle manustamine ei mõjuta negatiivselt CAR-T-rakuravi efektiivsust (16).

Kõrvaltoimete raskus sõltub mitmest tegurist, nagu ravieelsest kasvajakoomusest, patsiendi kehas olemas olevate T-rakkude hulgast (keemiaravi taustal) ja CAR-T-rakkude annusest. CD19-spetsiifilise CAR-T-rakuravi foonil on tsütokiinide taseme tõusu seostatud kõrge ravieelse kasvajakoomusega (11).

Kasvajakoomuse osa kõrvaltoimete raskuses ilmestavad uuringud, kus autoimmunuse haigustega patsientidele on tehtud CD19-CAR-T-rakuravi ning võrdluses vähipatsientidega pole neil üldse kõrvaltoimeid või on need väljendunud vähesel määral. See aga võib viidata põhjusele, miks võib tekkida vähipatsientidel näiteks tuumori lüüsi sündroom. Nimelt ei saa CAR-T-rakud olla otseselt seotud toksiliste tagajärgedega, vaid nad eritavad oma tegevuse tulemusena vereringesse kasvajarakkude laguprodukte, mis liiga suures koguses tekitabki tuumori lüüsi sündroomi, mis on eluohtlik seisund (16).

Neuroloogilised reaktsioonid avalduvad patsiendil agitatsiooni, deliiriumi ning segadustundena, tõsisematel juhtudel esinevad ka retseptiivne või ekspressiivne afaasia, vähenenud teadvusolek, konvulsiivne või mittekonvulsiivne krampihoog ja tserebraalne ödeem. Varased märgid hõlmavad probleeme rääkimise või kirjutamisega ning vähenenud tähelepanuvõimet. Aja mediaan, mil CAR-T-rakuravi võib tekitada neurotoksilisust, on 4 kuni 6 päeva peale

infusiooni, sümptomite kestuse mediaaniks on 14 kuni 17 päeva (16).

CAR-T-rakuravi saanute seas on viimase paari aasta vältel esile tõusnud ka vähe teatud kõrvaltoime, milleks on sekundaarne maligne T-rakuline kasvaja. Kuna CAR-T-rakuravi on olemuselt geeniravi, kus CARi ekspresseerimiseks patsiendi T-rakkudel sisestatakse peremeesgenoomi viirusvektori poolt transgeen, võib see viia insertioonilise mutageneesini, mis võib mõjutada otseselt või kaudselt geenide ekspressiooni, mõjutades rakkude eluiga ning proliferatsiooni, ja viia lõpuks onkogeneesini (17).

2025. aasta alguse seisuga oli FDA teatanud 22 juhust, mille puhul oli T-rakuline pahaloomuline kasvaja avaldunud patsientidel, kes olid eelnevalt saanud CAR-T-rakuravi. 14 juhul, mille kohta oli piisavalt andmeid, kujunesid sekundaarsed kasvajakud kuni 19 kuu möödudes CAR-T-rakuravi saamisest, umbes pooled neist olid diagnoositud esimese aasta jooksul. Geneetiline sekveneerimine näitas kolmel juhul mutageensetes kloonides ka CARi transgeeni olemasolu, mis võib viidata CAR-T-rakkude panusele kartsinogeneesis (18).

Prantsusmaal hiljuti läbi viidud uuringus ilmnes, et kuue aasta pikkuse perioodi vältel enam kui 3000 patsiendiga kohordis, kes said B-rakklümfoomi, ägeda B-lümfoblastleukeemia ja hulgimüeloomi ravi osana CAR-T-rakuravi, diagnoositi vaid ühel juhul T-rakuline pahaloomuline kasvaja, mis on 0,03% kõikidest uuringus osalenud patsientidest. Üheainsa juhtumi puhul leiti tuumori biopsia geneetilise uuringu (integratsiooni-saidi analüüs) käigus CARi geeni järjestusi sageli PLAAT4 (fosfolipaas A ja atsetüültransferaas 4) geeni teisel intronil, kromosoomil 11:63,540,796 (hg19). PLAAT4 on II klassi tuumorsupressorgeen, mis vahendab retinoidide antiproliferatiivset toimet ning mida indutseerivad ka TP53, DNAd kahjustavad stiimulid ja interferoonid. Nimetatud muutus võib olla seotud T-rakulise vähi tekkega (18).

Vaatamata sellele, et on kirjeldatud sellist väga haruldast kõrvaltoimet, on väga oluline hinnata kasu ja kahju suhet, sest CAR-T-rakuravi on suunatud retsidiivsete/refraktaarsete hematoloogiliste kasvajatega patsientidele, kellel suurem oleks ilma lisasekkumiseta väga suur (18). CAR-T-rakuravi sai laiemaks heakskiitu tänu FDA-le alles 2017. aastal (11), mistõttu on CAR-T-rakuravi pikaajalisi mõjusid raske ennustada.

Lisaks CAR-T-rakuravi potentsiaalsetele kõrvaltoimetele limiteerivad selle kasutust piiratud meditsiinilised näidustused (pole piisavalt tõhus soliidtuumorite korral), geneetiliselt modifitseeritud T-rakkude tootmisprotsessi keerukus ja sellest tingituna kõrged tootmiskulud ja ravimaksumus (10). Näiteks patsientidel, kellel kujuneb lisaks teraapiale CRS, võib ravi kogumaksumuseks olla kuni 500 000 USA dollarit (11). Samuti kulub ühe CAR-T-rakkude komplekti tootmiseks aega 21–35 päeva ja alati pole patsiendilt saadud T-rakud piisavalt funktsionaalsed vähiga võitlemiseks võrreldes tervelt doonorilt saadud T-rakkudega (11). Seetõttu katsetatakse eri tehnoloogiaid, näiteks allogeensete CAR-T-rakkude kasutamist (11) ja CRISPR/Cas9 tehnoloogia abil CAR-T-rakkude loomist, et oluliselt vähendada tootmiskulusid ja aega ning võimaldada täpsemat CAR geeni insertiooni (1). Samuti saab kasutada CRISPR/Cas9 tehnoloogiat, et ennetada siiriku peremehevastast reaktsiooni, eemaldades CAR-T-rakkude T-raku retseptori ja beeta-2-mikroglobuliini geenid (oluline HLA I kompleksi moodustumisel) (11).

Eestis alustati TÜ Kliinikumi, Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja biotehnoloogia ettevõtte Icosageni koostöös alates 2024. aastast CAR-T-rakuravi arendamist. Igal aastal diagnoositakse Eestis verevähk üle 600 inimesel, kellest paljud surevad esimeste aastate jooksul. CAR-T-rakuravi väljaarendamine on samm personaalmeditsiini ja lootustandvama ning tõhusama vähiravi suunas (19).

KOKKUVÕTE

CAR-T-rakuravi on 2017. aastast USA toidu- ja raviameti ning 2018. aastast Euroopa raviameti poolt tunnustatud immuunravi viis, kus patsiendilt kogutud T-rakke muundatakse viirusvektoriga geneetiliselt nii, et need ekspresseeriks oma pinnal kimäärseid antigeeni retseptoreid (CAR), mis tunneksid ära kasvajaspetsiifilise antigeeni ning selle kaudu signaalikaskaadi algatades kasvajakke hävitama hakkaksid. CAR-T-rakuravi on kõige efektiivsem retsidiiveerunud/refraktaarse B-rakklümfoomi, ägeda B-lümfoblastleukeemia ja hulgimüeloomi korral, kus varasem ravi pole soovitud tulemusi toonud.

CAR-T-rakuravi peamised kõrvaltoimed on tsütokiine vabastav sündroom ja CAR-

T-raku-seoseline entsefalopaatia, mis on kiire avastamise korral pöörduvad. CAR-T-rakuravi kasutust kitsendavad piiratud meditsiinilised näidustused (CAR-T-rakuravi pole tõhus soliidtuumorite korral), CAR-T-rakkude kõrged tootmiskulud ja ravi maksumus ning T-rakkude geneetilise muundamise protsessi keerukus. Sellegipoolest on CAR-T-rakuravi oluline eelmainitud vähkidega patsientidele, olles nende jaoks veel üks lootustandev ravivõimalus.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

CAR T-cell therapy as a step towards personalised medicine and more promising cancer treatment

Estin Rand¹, Ain Kaare²

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy is an advanced form of immunotherapy in which a patient's T-cells are genetically engineered with the help of viral vectors to express chimeric antigen receptors (CARs), enabling them to recognize and eliminate cancer cells. CAR-T therapy has demonstrated significant efficacy in haematological malignancies like B-cell lymphoma, B-cell acute lymphoblastic leukaemia, and multiple myeloma. This therapy was first approved by the FDA in 2017, and by the EMA in 2018.

Common adverse effects associated with CAR-T therapy mostly include acute conditions like cytokine release syndrome (CRS) and CAR-T cell-related encephalopathy (CRES), making early detection crucial. This therapy's limitations consist of limited

efficacy in solid tumours, its high cost of manufacturing, and the complexity of T-cell genetic modification. Despite these obstacles, CAR-T therapy is often used as a last resort for patients with relapsed/refractory hematologic malignancies for whom previous treatment has failed.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Zhang P, Zhang G, Wan X. Challenges and new technologies in adoptive cell therapy. *J Hematol Oncol* 2023;16:97.
2. CAR T cells: Engineering patients' immune cells to treat their cancers. National Institutes of Health. National Cancer Institute 2025; <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>.
3. Gu X, Zhang Y, Zhou W, et al. Infusion and delivery strategies to maximize the efficacy of CAR-T cell immunotherapy for cancers. *Exp Hematol Oncol* 2024;13:70.
4. CAR T-cell therapy for treatment of cancer. *Civildaily* 2025, <https://www.civildaily.com/news/car-t-cancer-therapy/>.
5. Korell F, Berger TR, Maus MV. (2022). Understanding CAR T cell-tumor interactions: Paving the way for successful clinical outcomes. *Med* 2022;3:538–64.
6. CAR-T cell killing. Axion BioSystems. 2025, <https://www.axion-biosystems.com/applications/oncology/immuno-oncology/car-t-cell-killing>.
7. Chen T, Wang M, Chen Y, Liu Y. Current challenges and therapeutic advances of CAR-T cell therapy for solid tumors. *Cancer Cell International* 2024;24:133.
8. Albelda SM. CAR T cell therapy for patients with solid tumours: key lessons to learn and unlearn. *Nat Rev Clin Oncol* 2024;21:47–66.
9. Majzner RG, Ramakrishna S, Yeom KW, et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. *Nature* 2022;603:934–41.
10. Bellino S, La Salvia A, Cometa MF, Botta R. Cell-based medicinal products approved in the European Union: current evidence and perspectives. *Front Pharmacol* 2023;14:1200808.
11. Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. (2023). From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. *Front Immunol* 2023;14:1188049.
12. Tecartus. Eur Med Agency 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>.
13. Breyanzi. Eur Med Agency 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi>.
14. Abecma. Eur Med Agency 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>.
15. Carvykti. Eur Med Agency 2025, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>.
16. Adkins S. CAR T-cell therapy: adverse events and management. *J Advanced Prac Oncol* 2019;10 (Suppl 3):21–8.
17. Berg P, Ruppert-Seipp G, Müller S, et al. CAR T-cell-associated secondary malignancies challenge current pharmacovigilance concepts. *EMBO Mol Med* 2025;17:211–8.
18. Dulery R, Guiraud V, Choquet S, et al. T cell malignancies after CAR T cell therapy in the DESCAR-T registry. *Nature Medicine* 2025;31:1130–3.
19. Eestis arendatakse uudet personaalset CAR-T rakuteraapiat. Tartu Ülikooli Kliinikum 2024, <https://www.kliinikum.ee/eestis-arendatakse-uudet-personaalset-car-t-rakuteraapiat-verevahipatsientide-ravivõimalusi/>.

¹ Fourth-year medical student at the University of Tartu,

² Senior Physician-Lecturer in Haematology and Oncology at Tartu University Hospital

Correspondence to: Estin Rand
estin.rand@gmail.com

Keywords: immunotherapy, T-cells, haematology, gene therapy