**CAR-Т - КЛІТИННА ТЕРАПІЯ**

***Братчук К.В., Сафаргаліна-Корнілова Н.А***

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна*

[kirilloid22@gmail.com](mailto:kirilloid22@gmail.com)

Рак - одна з провідних причин смерті в усьому світі. З роками розроблено ряд загальноприйнятих цитотоксичних підходів щодо неопластичних захворювань. Однак, через їх обмежену ефективність відповідно до неоднорідності ракових клітин постійно ведеться пошук терапевтичних підходів з поліпшеним результатом, таких як імунотерапія.

Одним зі справжніх проривів в онкології є метод CAR T-клітинної терапії за допомогою химерного антигенного рецептора (*chimeric antigen receptor* - СAR), який вже врятував багатьох хворих з лейкозами. Метод CAR T-клітинної терапії передбачає введення пацієнту власних Т-лімфоцитів з приєднаним химерним рецептором, запрограмованим на розпізнавання мішені пухлинних клітин. Фахівці забирають імунні клітини (T-лімфоцити), перепрограмують їх на розпізнавання злоякісних клітин, розмножують їх в лабораторії, і потім вводять назад в кров хворого. Це дозволяє імунній системі пацієнта самої знищити рак. Таким чином, лікування є індивідуальним для кожного хворого.

Імунотерапія підвищує нормальну роботу імунної системи і вважається одним з найбільш перспективних підходів до лікування різних серйозних захворювань (рак, аутоімунні захворювання, алергічні реакції гіперчутливості).

CAR-Т-клітинна терапія залежить від ефективної, стабільної та безпечної платформи передачі генів. Аутологічні Т-клітини, виділені через лейкаферез, збирають і генетично модифікують in vivo, використовуючи вірусні та невірусні методи трансфекції. Потім модифіковані Т-клітини розширюються в культурі. Позаклітинний домен CAR складається з антиген-зв'язуючої частини та спейсера. Ці антиген-зв'язуючі частини scFv - це мінливий фрагмент моноклонального антитіла, отриманий з мишачих моноклональних антитіл (mAbs), гуманізованого або повністю людського антититіла, і він відповідає за розпізнавання та зв'язування з асоційованими пухлинами антигенами, експресованими на поверхні пухлинних клітин.

CAR розпізнають необроблені антигени, а також вуглеводні та гліколіпідні структури, типово виражені на клітинній поверхні пухлинної клітини, без необхідності представлення антигену через МНС. Оминаючи обмеження MHC класу I та класу II, Т-клітини CAR обох підмножин CD8 + та CD4+ можуть бути набрані для розпізнавання цільової комірки.

Механізм елімінації CAR-опосередкованої пухлини перенаправленими CD4 + та CD8 + Т-клітинами, переважно використовують щонайменше два шляхи для здійснення цитолізу, наприклад екзоцитоз перфорину та гранзиму.

Спейсер - це зв'язок між антиген-зв'язуючим доменом і трансмембранним доменом (TM). Цей домен ТМ пов'язаний з внутрішньоклітинним сигнальним елементом. Найбільш стабільним рецептором є CD28 TM. Найпоширенішим компонентом внутрішньоклітинного домену є CD3, показаний для доставки першого сигналу для активації та функціонування Т-клітин. Супутні костимулюючі сигнали (CD28 або 4-1BB) необхідні як другий сигнал, критичний для посиленої секреції цитокінів (IL-2) та in vivo розширення та персистенції Т-клітин. Домен внутрішньоклітинної сигналізації був широко оцінений як доклінічно, так і клінічно і може сильно вплинути на функціональну активність CAR.

Т-клітини, які розпізнають антиген як на пухлинних, так і поза ціллю, можуть бути обмежені пухлиною лише за допомогою антиген-специфічного інгібітора CAR (iCAR), що вводиться в Т-клітини для захисту тканин, які не перебувають у мішені. iCAR забезпечують динамічний, саморегулюючий перемикач безпеки, щоб запобігти, а не лікувати, наслідки недостатньої специфічності Т-клітин. Ці Т-клітини, окрім націленої дії на пухлини антигену CAR, мають другий CAR, названий iCAR, орієнтований на інший, нецільовий, тканинний антиген у поєднанні з внутрішньоклітинним сильним гострим інгібіторним сигнальним доменом на основі PD-1 або CTLA-4 молекули. Ці клітини можуть вибірково обмежувати цитокінову секрецію, цитотоксичність та проліферацію після їх взаємодії з антигеном тканини, що не перебуває у мішені.

Комбінаційні стратегії з Т-клітинною терапією CAR та блокадою інгібіторів контрольної точки з використанням антагоністичних антитіл проти негативних регуляторів CTLA-4 та PD1 / PD1-L мають великий потенціал. Було продемон-стровано, що специфічна блокада імуносупресивного шляху PD-1 значно посилила функцію T-клітин анти-HER2 CAR, що призвело до ерадикації пухлин.

Отже, терапія CAR відкриває шлях до можливої ​​зміни парадигми в лікуванні ракових захворювань. На відміну від традиційних підходів, що застосовуються для лікування онкологічних захворювань, терапія CAR-клітинами є специфічним «живим» та самовідтворюваним препаратом.