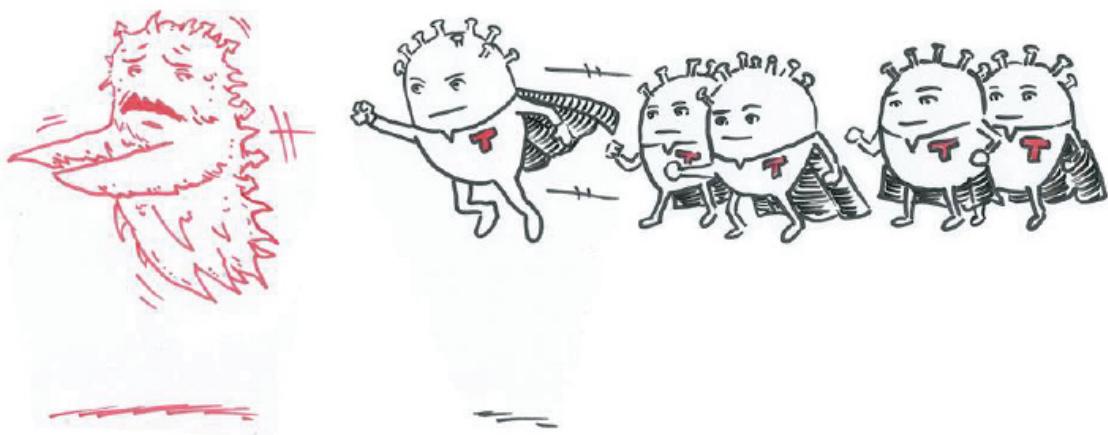


CAR - T terapije



Namenjeno pacijentima i članovima
porodica obolelih od limfoma i leukemija



Udruženje obolelih od limfoma

Ova brošura predstavlja rezultat posvećenog rada udruženja pacijenata i struke. Želimo da vam predstavimo novu brošuru koja će pomoći pacijentima i njihovim porodicama da se upoznaju sa najnovijim dostignućima u lečenju limfoma.

Želimo da se zahvalimo svima koji su uzeli učešće u stvaranju ove brošure zbog iskazane vizije, kreativnosti i upornosti.

Naročitu zahvalnost dugujemo Prof.dr Goranu Marjanoviću, Klinika za hematologiju, Klinički centar Niš, zbog nesobične podrške i stručnih saveta koje nam je dao u toku izrade i pisanja brošure.

Niste sami, pridružite nam se!

Za više informacija posetite stranicu www.lipa.org.rs

**Udruženje obolelih
od limfoma LIPA**



Sadržaj

1	Uvod	
	Šta su limfociti	2
2	Terapija CAR-T ćelijama	
	Terapija CAR-T ćelijama	4
	Mehanizam dejstva	5
3	Protokol terapije CAR-T ćelijama	
	Protokol terapije CAR-T ćelijama	8
4	Podrška	
	Podrška pacijentima	9
	Medicinski izrazi	12
		13

Šta su limfociti

Krv je mešavina ćelija i tečnosti i predstavlja sistem koji transportuje važne sastojke do i od ćelija. Odrasla osoba ima oko 5 litara krvi.

Krvne ćelije se stvaraju u kostnoj srži koja se nalazi u mnogim kostima u našem telu.

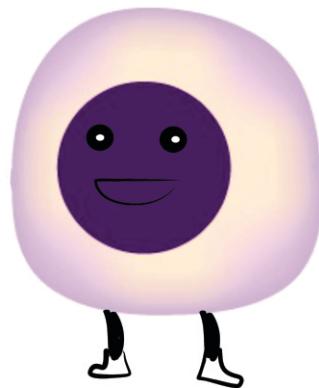
- Crvena krvna zrnca (eritrociti) prenose kiseonik do ćelija i tkiva i iz njih otkljanjaju ugljen dioksid. Čine 40%-45% krvi svake osobe. Žive u cirkulaciji 120 dana.
- Bela krvna zrnca (leukociti) su deo imunog (odbrambenog) sistema i glavna uloga im je da štite od infekcije. Čine manje od 1% krvi zdravog čoveka.
- Krvne pločice (trombociti) pomažu u sprečavanju i kontroli krvarenja. Čine oko 5% naše krvi i žive u cirkulaciji oko 10-ak dana.

Limfociti su vrsta belih krvnih zrnaca i odgovorni su za imunitet. Nalaze se predominantno u krvi, limfnim čvorovima, kostnoj srži, slezini i limfi (bistra tečnost koja cirkuliše kroz limfni sistem i limfne žlezde). Dele se na:

- **B limfocite** - odgovorni za imunitet, tj. stvaraju antitela koja se bore protiv infekcija

- **T limfocite** - bore se direktno protiv infekcija, ubijajući uzročnike, ali i indirektno stimulišući B limfocite da stvaraju antitela.

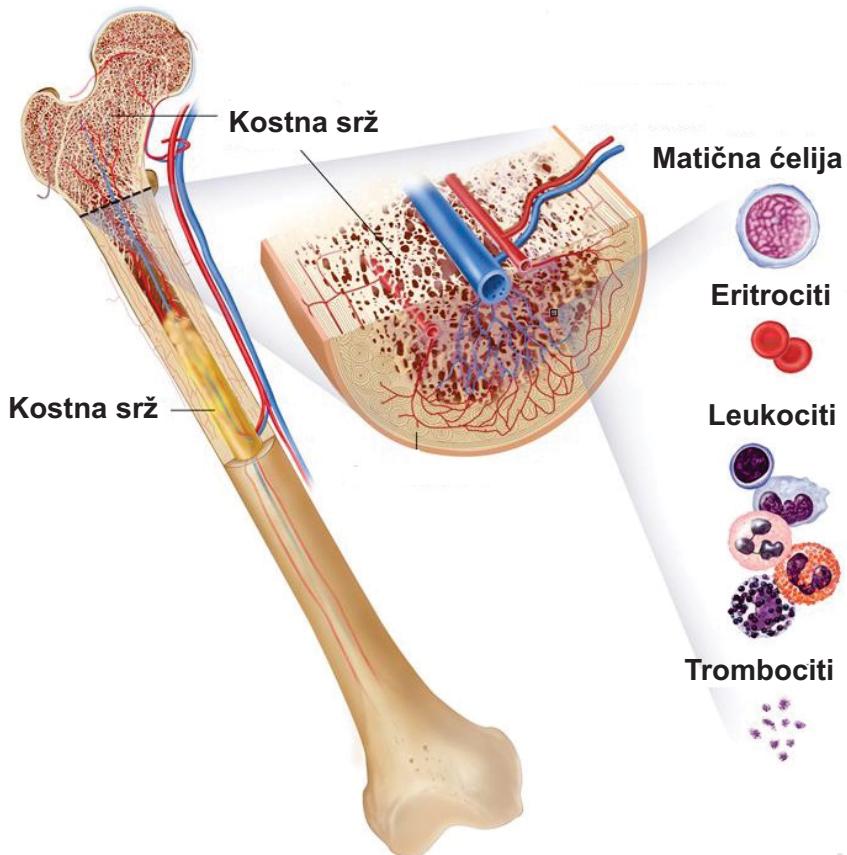
T limfocit



Duž limfnih sudova nalaze se mali organi, limfni čvorovi. Služe kao filter, čiste limfu od štetnih bakterija i virusa koji se sakupljaju u njoj. Oni mogu da se grupišu u velike grupacije limfnih čvorova, koji se nalaze na vratu, pod pazuhom, u preponama, u grudnom košu i stomaku.

Ostali delovi limfnog sistema su slezina, timus, krajnici i kostna srž. Limfno tkivo se nalazi i u crevima, želucu i koži.

Krvne ćelije u kostnoj srži



Terapija CAR - T ćelijama

Himera Antigen Receptor T -ćelija (Chimeric Antigen Receptor T -cell) ili terapija CAR-T ćelijama je nova vrsta imunoterapije koja se trenutno koristi u svetu za određene tipove limfoma i leukemija. Treba naglasiti da je ova terapija rezervisana samo u slučaju neuspeha transplantacije matičnim ćelijama hematopoeze ili nekoliko linija lečenja kod B-leukemija i veoma agresivnih B-limfoma (ne svih). Ovo je još uvek, relativno nova terapija koja puno obećava.

U daljem tekstu pacijenti sa limfomom i leukemijom, kao i njihovi članovi porodica, mogu naći korisne informacije o mehanizmu dejstva terapij CAR-T ćelijama, šta mogu da očekuju od te nove vrste terapije, uključujući neželjene efekte i negu nakon terapija.

Važno je naglasiti da svaka individualna terapija CAR-T ćelijama ima jedinstveni dizajn i proces proizvodnje, bez obzira što su svi zasnovani na istom principu. Zato se ove terapije mogu davati jedino u specijalizovanim centrima od strane dobro obučenog medicinskog tima. Terapija CAR-T ćelijama, je novi lek, dokazano efikasan, ali za sada jako skup. Zato je terapija odobrena u malom broju zemalja, a u mnogim zemljama pacijenti je dobijaju kroz kliničke studije.

Mehanizam dejstva

Terapija CAR-T ćelijama je tip terapije, poznat kao **imunoterapija**. To je vrsta lečenja koja stimuliše imuni sistem pacijenta koji uništava ćelije raka. Imuni sistem ljudskog organizma je podešen tako da prepoznaže strane ćelije: bakterije, virusе ili ćelije raka.

Međutim, usled kompleksne regulacije imunog sistema ove ćelije nekad mogu da prođu neopaženo našim imunim ćelijama i na taj način se, nakon nastanka, razmnožavaju i formiraju maligni tumor i metastaze. Poslednjih 10 godina su objavljeni rezultati mnogobrojnih istraživanja-kako da usmerimo naša bela krvna zrnca, pre svega podvrstu belih krvnih zrnaca, T-limfocite, da pronađe i uništavaju maligne ćelije.

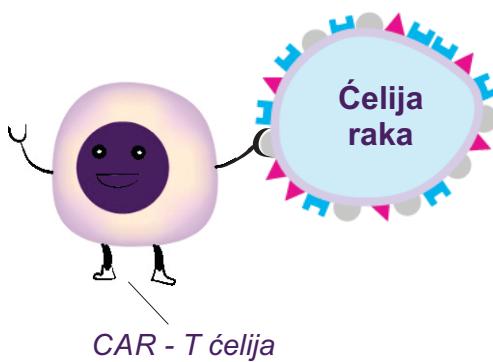
CAR - T terapija stimuliše T- limfocite samog pacijenta i oni postaju efektivniji u detektovanju i uništavanju ćelija raka, odnosno limfoma. T- limfociti se genetski reprogramiraju i proizvode **himera antigen receptor (CAR)**. Taj **receptor** pomaže T - limfocitima da pronađu stranu ćeliju, tj. ćeliju limfoma detektovanjem proteina koji se nalazi na limfomskoj ćeliji. Jednom, kada ćelija raka bude detektovana, ona može biti uništena od strane imunog sistema. CAR su sintetički receptori koji reprogramiraju ćelije imunog sistema u terapeutske svrhe.

Na sledećoj slici predstavljen je mehanizam dejstva terapije CAR - T ćelijama.

1. Ćelija raka uspeva da se sakrije od obične T ćelije

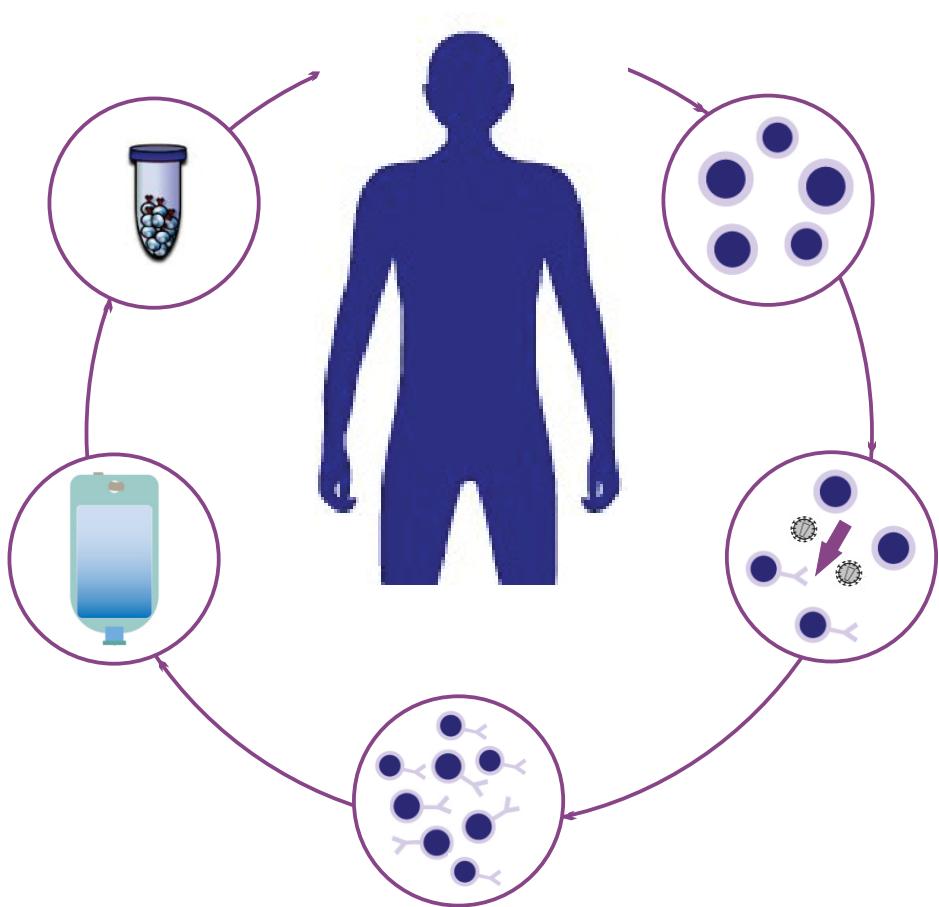


2. Nakon promene, CAR-T ćelija prepoznaće ćeliju raka i uništava je



Protokol terapije CAR-T ćelijama

Opšti postupak tretmana CAR - T ćelijama sadrži više koraka, predstavljenih na sledećoj slici. Detaljnije objašnjenje za svaki korak u nastavku teksta.

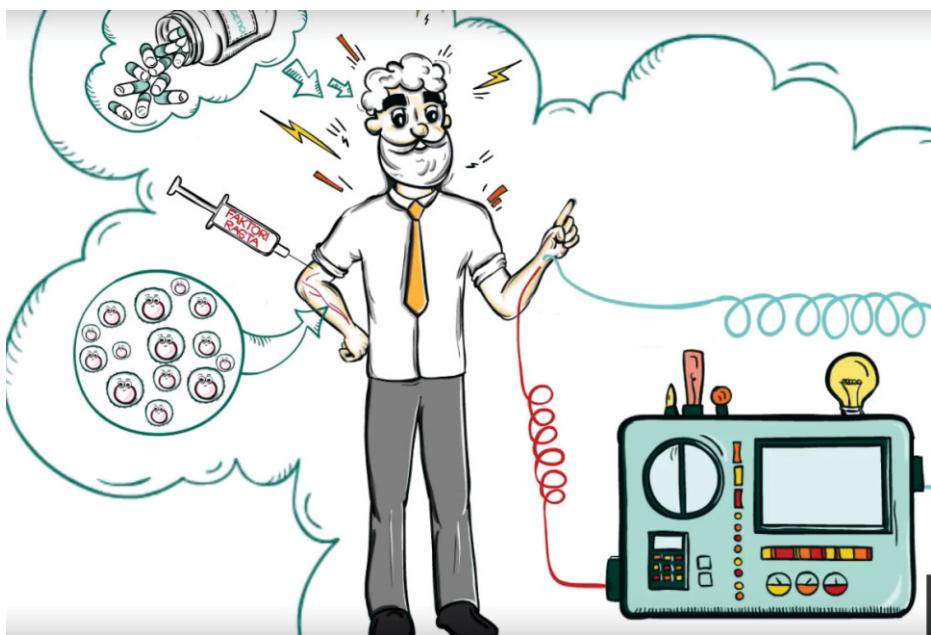


1. Izdvajanje T-limfocita iz krvi bolesnika

Pacijenti koji zadovoljavaju kriterijume za primanje CAR-T ćelija, imaće inicijalni razgovor sa svojim lekarom, gde će im biti predloženo šta mogu da očekuju pre, u toku i nakon procesa primanja pomenute terapije.

Ukoliko je pacijent pravi kandidat, pomoću aparata koji iz krvi davaoca izdvaja bela krvna zrnca, a ostatak krvi vraća pacijentu, izdvajaju se T-limfociti. Proces izdvajanja T ćelija naziva se afereza.

Ovaj proces zahteva da pacijent ostane miran u periodu od 3-6 sati. Može se desiti da u toku ove procedure pacijent oseti trnjenje ili mišićni spazam zbog pada nivoa kalcijuma.



2. Genetska modifikacija T-limfocita

Kada je afereza završena, ćelije se transportuju u specijalno dizajnirane laboratorije, gde se in-vitro u Petrijevim šoljama genetski modifikuju u CAR-T ćelije.

U laboratorijama, uz pomoć neaktivnog virusa, himera antigen receptor je ubačen u T ćeliju pacijenta. Tako nastala ćelija bolje i efikasnije prepoznaje i uništava limfomsku ćeliju. Ovo je "živi lek", što znači da kada CAR-T ćelija pronađe ćeliju raka i uništi je ona ne umire, već nastavlja da ubija nove maligne ćelije.

Broj CAR-T ćelija koji se vraća u organizam pacijenta je veliki, pa proces proizvodnje u laboratoriji može trajati nekoliko nedelja. Kada se proizvede dovoljan broj ćelija one se zamrzavaju i transportuju nazad u bolnicu gde će procedura biti urađena. Zamrznute ćelije se ne moraju odmah koristiti, ukoliko se adekvatno čuvaju mogu stajati i više od godinu dana.

3. Davanje hemoterapije

U cilju stvaranja što boljeg okruženja za CAR-T ćelije, pacijenti pre vraćanja genetski modifikovanih T - limfocita primaju niske doze hemoterapije u cilju smanjenja broja drugih imunih ćelija. Ova terapija se obično daje 2-14 dana pre infuzije CAR-T ćelija. Tip hemoterapije i doza se razlikuju od pacijenta do pacijenta. Ukoliko pacijenti nakon hemoterapije imaju komplikacije, moraju se odmah javiti ordinirajućem lekaru.

4. Vraćanje CAR-T ćelija pacijentu

CAR-T ćelije se putem intravenske infuzije vraćaju pacijentu u specijalizovanim kliničkim centrima. Ovaj proces traje od 30-60 minuta. Sve vreme pacijent je pod strogim nadzorom čitavog tima lekara.

Nakon vraćanja pacijenti ostaju neko vreme u bolnici, jer se neželjeni efekti najčešće javljaju između drugog i sedmog dana, u smislu neuroloških simptoma. Treba naglasiti da se već radi i na razvoju lekova koji se daju pacijentima kako bi se komplikacije izbegle ili ublažile. Nakon napuštanja bolnice, pacijenti dolaze na redovne kontrole u tačno određeno vreme.

Sve neželjene efekte i promene potrebno je odmah prijaviti ordinirajućem lekaru. Pacijentima se savetuje da nekoliko nedelja nakon tretmana ostanu u blizini centra gde je procedura rađena, jer ukoliko dođe do komplikacija stanje pacijenta se može vrlo brzo pogoršati.

Terapija CAR-T ćelijama se još uvek daje malom broju pacijenata sa B- leukemijama ili veoma agresivnim B-limfomima (limfoblastni limfom, primarni medijastinalni limfom, transformisani folikularni limfom) kod kojih transplantacija matičnim ćelijama hematopoeze nije uspela ili prethodnih nekoliko linija lečenja nisu dale očekivane rezultate.

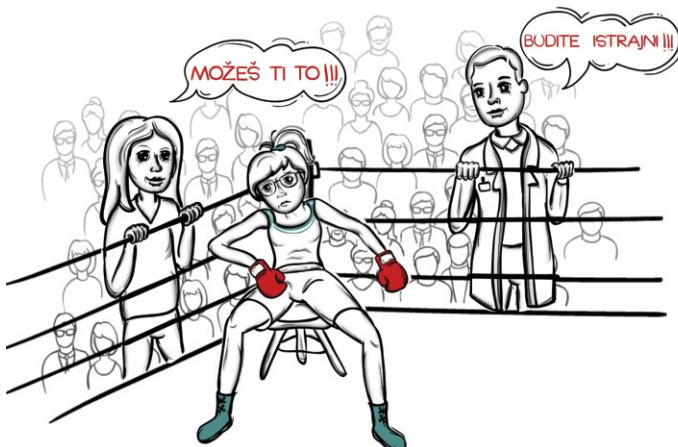
Podrška pacijentima

Živeti sa ozbiljnom i teškom bolešću nije lako i podrazumeva suočavanje sa mnogim problemima i izazovima. Prijatelji i članovi porodice mogu biti od velike pomoći. Od pomoći može biti i razgovor sa pacijentima koji boluju ili su bolovali od limfoma.

Važno je imati na umu da je svaka osoba različita. Sve odluke vezano za terapiju i lečenje trebalo bi da donosi stručna osoba, jer ono što je odgovarajuće za jednu osobu možda ne odgovara drugoj.

Česta je zabrinutost za budućnost, porodicu i materijalnu situaciju. Dodatno opterećenje predstavljaju kontrole, pregledi, terapije i boravci u bolnici. Lekari, medicinske sestre mogu da odgovore na pitanja vezana za lečenje. Razgovor sa psihologom može da pomogne kada pacijent želi da razgovara o svojim osećanjima, strahovima i brigama.

Prevazilaženje tih problema je lakše ukoliko su pacijentima dostupne informacije o bolesti i ukoliko postoje grupe koje će pružiti podršku. U Srbiji postoji Udruženje obolelih od limfoma - **LIPA**, koje pruža podršku obolelima od limfoma i hronične limfocitne leukemije. Sve informacije o Udruženju možete dobiti na www.lipa.org.rs ili na telefon **060 0 22 23 17**.



Korišćeni izvori

www.lls.org

www.lymphomacoalition.org

www.clladvocates.net

www.ericll.org

www.nccn.org

www.onkonet.rs

Za više informacija pozovite:



Bulevar Nemanjića 9, 18000 Niš, Srbija
Tel: +381 60 0 22 23 17, E-mail: majaklipa@gmail.com
www.lipa.org.rs

Štampanje ove brošure je podržano od strane kompanije

 NOVARTIS

The Novartis logo features a stylized orange and red swoosh mark followed by the word "NOVARTIS" in a blue, sans-serif font.