



‘Od *ex vivo* proizvodnje do bolnika: dejavniki, ki določajo učinkovitost CAR-T terapije’

doc. dr. Andreja Nataša Kopitar

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, MF UL, Zaloška 4, 1000 Ljubljana

Torek, 3. 2. 2026, 15:00, Ortopedska klinika UKC Ljubljana, velika predavalnica in
aplikacija ZOOM

Celične terapije s himeričnimi antigenskimi receptorji (CAR-T) predstavlja enega najpomembnejših dosežkov sodobne imunoterapije in temelji na poglobljenem razumevanju biologije limfocitov T, signaliziranja preko T-celičnega receptorja ter mehanizmov uravnavanja imunskega odziva. CAR-T terapija je personaliziran terapevtski pristop, pri katerem bolnikove limfocite T gensko preoblikujemo tako, da izražajo himerni antigeni receptor, najpogosteje usmerjen proti CD19, jih razmnožimo *ex vivo* in ponovno vnesemo v organizem, kjer učinkovito prepoznavajo in uničujejo tumorske celice ter vzpostavijo imunski spomin. Terapija je klinično zelo uspešna pri B-celičnih hematoloških malignomih, vendar jo omejujejo izčrpanost limfocitov T, neugodne presnovne razmere v tumorskem mikrokolju ter pojav zapletov, kot sta citokinski sprostitveni sindrom in nevrotoksičnost, učinkovitost pri solidnih tumorjih pa ostaja omejena.

Ključni dejavnik terapevtskega izida je heterogenost CAR-T celičnih produktov, ki izhaja iz izhodiščnega stanja limfocitov T ob levkaferizi in dodatnih obremenitev med *ex vivo* proizvodnjo. Med proizvodnim procesom so celice izpostavljene intenzivni aktivaciji, genski modifikaciji in proliferaciji v pogojih presnovnega stresa, kar lahko vodi v zgodnjo izčrpanost in zmanjšano funkcionalno zmogljivost.

Sodobne raziskave so vse bolj usmerjene v izboljšanje funkcionalnosti celic CAR-T z optimizacijo gojitvenih postopkov, ki vplivajo na njihov diferenciacijski in presnovni profil. Ključen pristop predstavlja presnovno preoblikovanje, s katerim se spodbuja nastanek spominskih podskupin limfocitov T, ki temeljijo na oksidativni fosforilaciji in imajo večjo proliferativno sposobnostjo, boljšo presnovno prilagodljivostjo in dolgotrajnejšo funkcionalno stabilnostjo.

Učinkovitost celic CAR-T ocenjujemo z merjenjem citotoksične sposobnosti. Ker pa je citotoksičnost večplastni proces, posamezni biomarkerji ne zadostujejo za zanesljivo oceno funkcionalne moči CAR-T celic. Večparametrski *in vitro* pristopi omogočajo celostno oceno citotoksičnega potenciala pred infuzijo. Integrativni biomarkerji, ki povezujejo funkcionalne, presnovne in imunološke kazalce, predstavljajo ključno osnovo za varnejšo in učinkovitejšo personalizacijo CAR-T terapije.