

دکتر مریم اسلامی

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

بزرگترین مانع CAR T: حل مشکل سمیت

درمان‌های CAR T جان انسان‌ها را نجات می‌دهند، اما سمیت‌هایی مانند CRS و ICANS همچنان یک مانع بزرگ هستند. برای غلبه بر آنها چه چیزی لازم است؟

درمان با سلول‌های T گیرنده آنتی‌ژن کایمیریک (CAR) زندگی بیماران مبتلا به سرطان‌های صعب‌العلاج را تغییر می‌دهد. CAR T با برنامه‌ریزی مجدد ژنتیکی سلول‌های T خود بیمار برای شناسایی و از بین بردن تومورها، امکانات سرطان‌شناسی مدرن را از نو تعریف کرده و اکنون در سایر حوزه‌های بیماری مورد مطالعه قرار می‌گیرد. با این حال، این پیشرفت قابل توجه با چالشی همراه است: مدیریت سمیت‌های جدی مانند سندرم آزادسازی سیتوکین (CRS) و سندرم نوروтокسیسیته مرتبط با سلول‌های مؤثر ایمنی (ICANS). ترزا والن، داروساز ثبت‌شده و مدیرعامل CytoAgents، در مرکز تلاش‌ها برای حل این چالش قرار دارد. والن با تکیه بر پیشینه خود به عنوان داروساز و مدیر ارشد در سازمان‌هایی از جمله Siemens Medical، McKesson و UPMC، حرفه خود را وقف ارائه محصولات مراقبت‌های بهداشتی متحول‌کننده زندگی به بیماران نیازمند کرده است. امروز، او CytoAgents را با یک مأموریت روشن رهبری می‌کند: توسعه یک درمان جهانی برای CRS. برنامه اصلی آن همچنین به ICANS می‌پردازد و دو مورد از جدی‌ترین عوارض مرتبط با CAR T را برطرف می‌کند. هدف ساده اما بلندپروازانه است - ایمن‌تر کردن و در دسترس قرار دادن این درمان‌ها برای بیماران

بیشتر. «بخشی از چیزی که در مورد نقشم دوست دارم، پیگیری مداوم راه‌هایی برای انجام بهتر و سریع‌تر کارها، تصمیم‌گیری‌های تأثیرگذار و تقویت نوآوری است.» در ادامه بخوانید، ترزا توضیح می‌دهد که چرا مدیریت سمیت بزرگترین مانعی است که درمان‌های CAR T را عقب‌نگه می‌دارد، چرا انتقال به محیط‌های سرپایی ضروری است، و چگونه مولکول کوچک خوراکی CTO1681 شرکت CytoAgents می‌تواند پیشرفتی باشد که این درمان‌ها را قادر می‌سازد به وعده‌های خود عمل کنند.

تصمیم FDA در مورد REMS: پیشرفت، اما نه یک راه حل

سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) اخیراً الزامات استراتژی ارزیابی و کاهش ریسک (REMS) را از شش درمان CAR T حذف کرد، تصمیمی که به طور گسترده به عنوان یک لحظه برجسته تلقی می‌شود. REMS یک برنامه ایمنی است که FDA زمانی که یک دارو خطرات جدی دارد، از آن استفاده می‌کند و برای اطمینان از اینکه مزایای آن از مضرات احتمالی بیشتر است، طراحی شده است. برای CAR T، REMS به این معنی بود که بیمارستان‌ها باید به طور ویژه گواهی داشته باشند و قبل از ارائه درمان، به داروی نجات‌بخش توسیلیزوماب دسترسی فوری داشته باشند. لغو این قوانین، ارائه CAR T را برای مراکز بیشتری آسان‌تر می‌کند. از دیدگاه پزشکان و بیماران، خطر سمیت تغییر نکرده است و اهمیت دسترسی آسان و گسترده به یک قرص خوراکی پیشرفته همچنان به شدت مورد نیاز است. CRS در بیش از ۹۵ درصد از بیماران سرطانی تحت درمان با CAR T و ICANS در حدود نیمی از آنها رخ می‌دهد. CRS یک واکنش التهابی بیش از حد است که توسط سیستم ایمنی بدن ایجاد می‌شود، در حالی که ICANS شامل عوارض جانبی عصبی مانند گیجی، تشنج و در موارد شدید، کما

است. هر دو سمیت می‌توانند تهدید کننده زندگی باشند. مدیریت آنها فشار زیادی بر سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی وارد می‌کند و همچنان یکی از بزرگترین موانع برای گسترش این درمان‌ها است.

آنچه صنعت در مورد CRS و ICANS از قلم انداخته است. از نظر ترزا، یک چالش کلیدی این است که میزان این سمیت‌ها اغلب در خارج از عمل بالینی دست کم گرفته می‌شود. به نظر من، هنوز به درستی تشخیص داده نشده که این مسمومیت‌ها چقدر مشکل بزرگی هستند و پرداختن به آنها چقدر حیاتی است. بیمارانی که CRS را تجربه می‌کنند معمولاً به ۱۲ تا ۱۴ روز بستری در بیمارستان نیاز دارند. این امر نه تنها زندگی آنها را مختل می‌کند، بلکه بار سیستمی ایجاد می‌کند و تخت‌های تخصصی و منابع سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی که از قبل تحت فشار بوده‌اند را اشغال می‌کند. ترزا معتقد است تا زمانی که این سمیت‌ها به طور قابل اعتمادی مدیریت نشوند، درمان‌های CAR T را نمی‌توان واقعاً مقیاس‌پذیر در نظر گرفت و همچنین نمی‌توانند به پتانسیل بالینی کامل خود دست یابند.

پاسخ CytoAgents: CTO1681

برای برآوردن این نیاز، CytoAgents در حال توسعه CTO1681، یک تعدیل‌کننده ایمنی مولکولی کوچک خوراکی است که به طور خاص برای جلوگیری از CRS و ICANS طراحی شده است. برخلاف درمان‌های نجات‌بخش موجود که پس از بروز سمیت مداخله می‌کنند، CTO1681 ماهیت پیشگیرانه دارد. در حال حاضر در آزمایشات بالینی فاز Ib/IIa در بیماران لنفوم که تحت درمان با سلول‌های CAR T قرار دارند، CTO1681 از نظر ایمنی، تحمل‌پذیری و اثربخشی در چندین مرکز ایالات متحده ارزیابی می‌شود. ترزا CTO1681 را به

عنوان قطعه گمشده‌ای می‌بیند که می‌تواند به CAR T اجازه دهد به پتانسیل کامل خود برسد. "با پیشگیری مؤثر از با توجه به این عوارض تهدیدکننده زندگی که بیماران انکولوژی تحت درمان با CAR T-Cell تجربه می‌کنند، CytoAgents در تلاش است تا امکان پذیرش ایمن‌تر و گسترده‌تر این درمان‌های پیشرفته را فراهم کند.

CAR T سرپایی: کلید مقیاس‌پذیری

امروزه، درمان‌های CAR T در درجه اول در مراکز پزشکی دانشگاهی بزرگ مجهز به مدیریت سمیت‌های حاد ارائه می‌شوند. اما این مدل پایدار نیست. بیماران اغلب نیاز به بستری طولانی مدت دارند که باعث ایجاد تنگناها و محدودیت دسترسی می‌شود. "از طریق مدیریت بهتر سمیت، ما این بیماران را از مرکز پزشکی دانشگاهی بستری به سرپایی و سپس به محیط جامعه منتقل خواهیم کرد. این رویکرد، روشی است که پتانسیل کامل این درمان‌ها را آزاد می‌کند." ارائه خدمات سرپایی به طور چشمگیری ظرفیت را افزایش می‌دهد، هزینه‌ها را کاهش می‌دهد و این درمان‌ها را برای بیماران در سطح جهانی در دسترس‌تر می‌کند. اما برای دستیابی به این تغییر، یک راه‌حل پیشگیرانه مانند CTO1681 ضروری است.

تصورات غلط در جامعه سرمایه‌گذاری

در حالی که پزشکانی که در خط مقدم CAR T کار می‌کنند، عوارضی را که CRS و ICANS متحمل می‌شوند، درک می‌کنند، ترزا خاطرنشان می‌کند که سرمایه‌گذاران همیشه فوریت یکسانی ندارند. «آنچه ما می‌بینیم، یک گسست عظیم بین جامعه پزشکی/پزشکانی است که تأثیر آنها را می‌بینند و درک می‌کنند و جامعه سرمایه‌گذاری که تشخیص نمی‌دهند که چقدر یک مشکل مهم و فراگیر هستند.» برای ترزا، تغییر این برداشت بسیار مهم است. بدون

سرمایه‌گذاری در مدیریت سمیت، مقیاس‌پذیری CAR T - در سراسر بیماری‌های انکولوژی، خودایمنی و التهابی - همچنان در معرض خطر خواهد بود.

فراتر از انکولوژی

درمان‌های CAR T دیگر محدود به انکولوژی نیستند. با بیش از ۴۰۰ محصول CAR T که در حال حاضر در حال توسعه هستند، بسیاری از آنها در بیماری‌های خودایمنی و التهابی آزمایش می‌شوند. این گسترش، فوریت مدیریت سمیت را تشدید می‌کند. مرگ و میر، بار اقتصادی و فشاری که CRS بر کل سیستم مراقبت‌های بهداشتی ما وارد می‌کند، ویرانگر است. نیاز به رسیدگی و مدیریت این سمیت‌ها ضروری است و با تکامل کاربردهای درمان‌های CAR T فراتر از سرطان‌شناسی، حیاتی‌تر نیز خواهد شد.» بنابراین، یک راه‌حل پیشگیرانه و مقیاس‌پذیر مانند CTO1681 می‌تواند نه تنها مفید، بلکه برای آینده درمان‌های سلولی حیاتی باشد.

انگیزه ماندن در یک فضای چالش‌برانگیز

مسیر توسعه دارو به ندرت ساده است و توسعه یک درمان پیشگیرانه درجه یک با موانعی همراه است. اما ترزا همچنان از این مأموریت انرژی می‌گیرد. «من قاطعانه معتقدم که CTO1681 پتانسیل نجات جان انسان‌ها را در سطح جهان دارد. این به من حس قوی از هدف می‌دهد و یک انگیزه‌دهنده مداوم است.» به همان اندازه مهم، او از تیمش الهام می‌گیرد - یک گروه چند رشته‌ای شامل پزشکان، دانشمندان، متخصصان نظارتی، استراتژیست‌های تجاری و افراد دیگر. «ما با هم فرهنگی از همکاری، تعالی و فوریت ایجاد کرده‌ایم.»

پیشرفت CTO1681 در آزمایش‌های بالینی

امیدبخشی درمان‌های CAR T غیرقابل انکار است. آن‌ها در حال حاضر بیماران را با نرخ‌هایی که زمانی غیرممکن تصور می‌شد، درمان می‌کنند و پتانسیل آن‌ها فراتر از سرطان‌شناسی بسیار زیاد است. اما آینده آن‌ها به حل مشکل سمیت بستگی دارد. کار بر روی CTO1681 همچنین نشان می‌دهد که کشف زودهنگام دارو در پیش‌بینی چالش‌های ایمنی چقدر حیاتی است. CytoAgents با شروع از یک رویکرد مولکولی کوچک با هدف تعدیل پاسخ ایمنی، نشان می‌دهد که چگونه می‌توان از کشف دارو نه تنها برای ایجاد درمان‌های جدید، بلکه برای ایمن‌تر و در دسترس‌تر کردن پیشرفت‌های موجود مانند CAR T نیز استفاده کرد

[/https://www.drugtargetreview.com/article/186787/car-ts-biggest-hurdle-solving-the-toxicity-problem](https://www.drugtargetreview.com/article/186787/car-ts-biggest-hurdle-solving-the-toxicity-problem)