



OZNAČEVALCI ZA NAPOVEDOVANJE USPEHA TERAPIJE S CELICAMI CAR-T

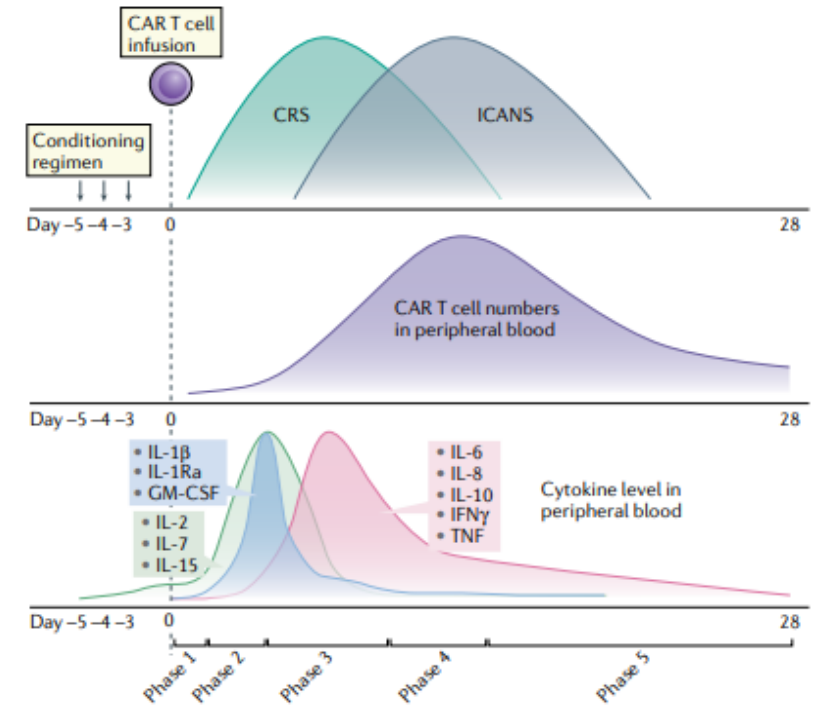
Mlada razisk. Asist. Lucija Levstek, dipl. bioteh (UN), mag. ekoteh

Junij 2023



NAPOVED

- Odziva pacienta na terapijo s celicami CAR-T
- Relaps bolezni/dolgotrajni uspešni odziv na terapijo
- Nastop stranskih učinkov



Slika 1: Časovna shema razvoja in trajanja sindroma sproščanja citokinov in nevrotoksičnosti ter nivoja kritičnih citokinov v 28 dneh po prejetju terapije s celicami CAR-T (Morris in sod., 2022).

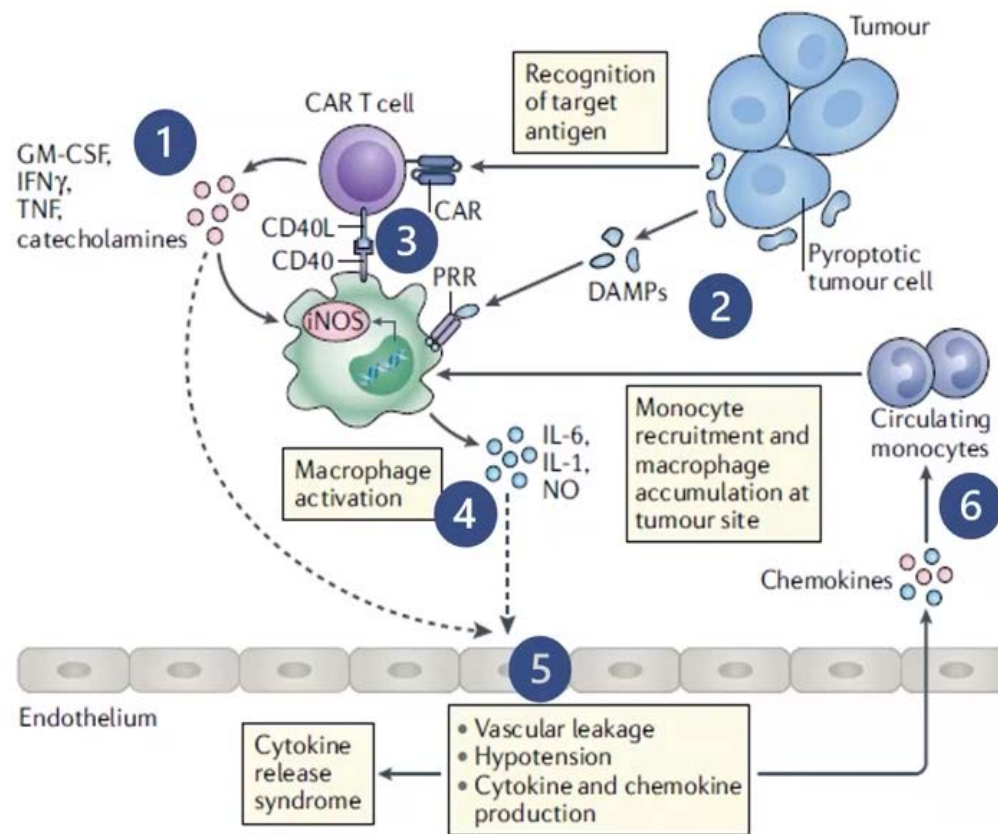


MITOHONDRIJSKA DINAMIKA

- Metabolno reprogramiranje
- Mitohondrijska masa in biogeneza
- Mitohondrijski membranski potencial
- Reaktivne kisikove zvrsti (ROS)
- Mitofagija v imunskih celicah



ENDOTELIJSKA AKTIVACIJA



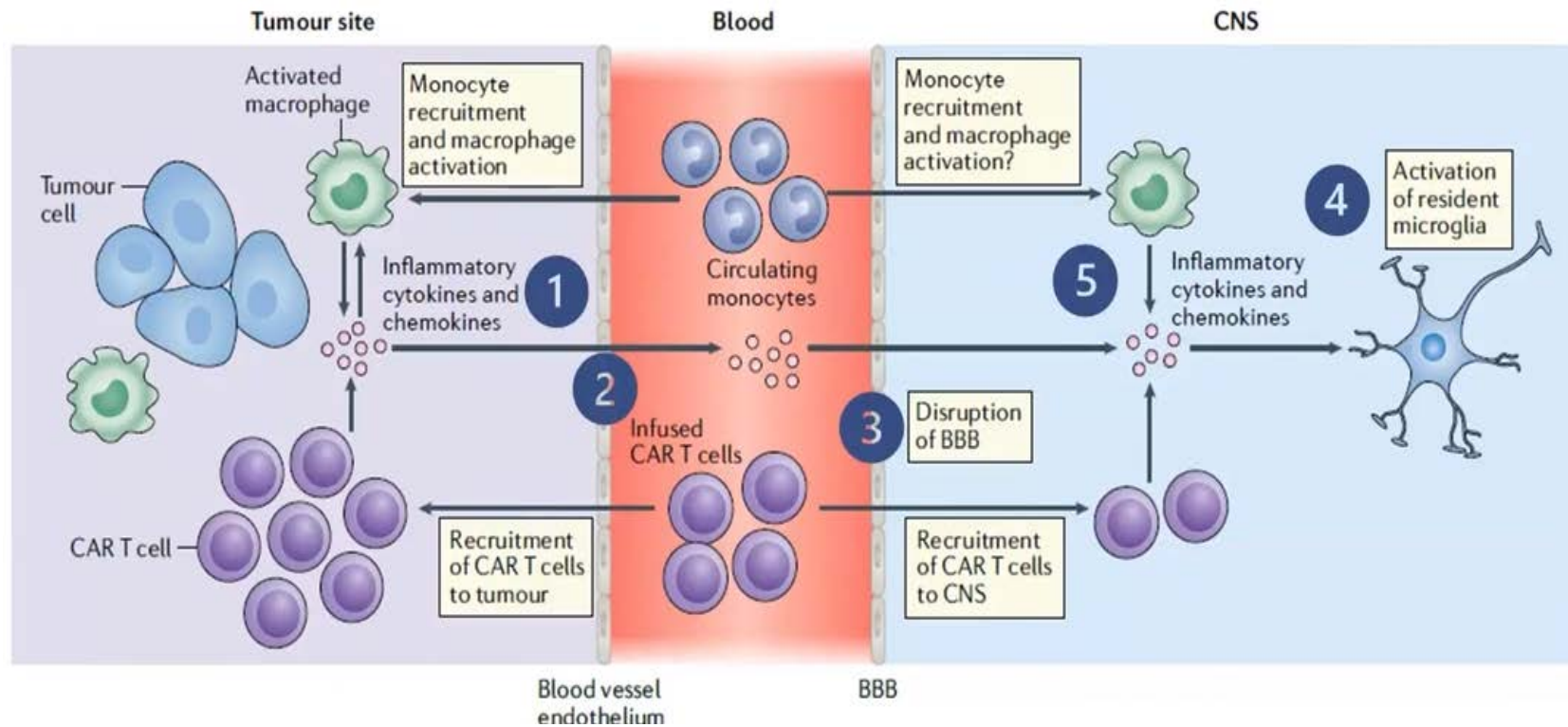
Označevalci endotelijske aktivacije:

- Stabilizatorji
- Destabilizatorji
- Adhezini

Slika 3: Patofiziologija razvoja sindroma sproščanja citokinov kot stranskega učinka CAR-T terapije (Morris in sod., 2022).



POŠKODBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

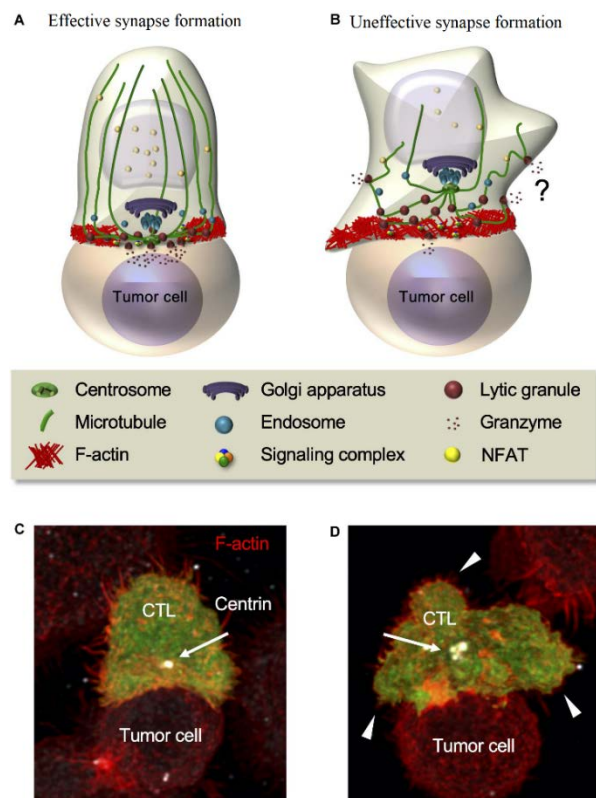


Slika 4: Patofiziologija razvoja nevrotoksičnosti kot stranskega učinka CAR-T terapije (Morris in sod., 2022).

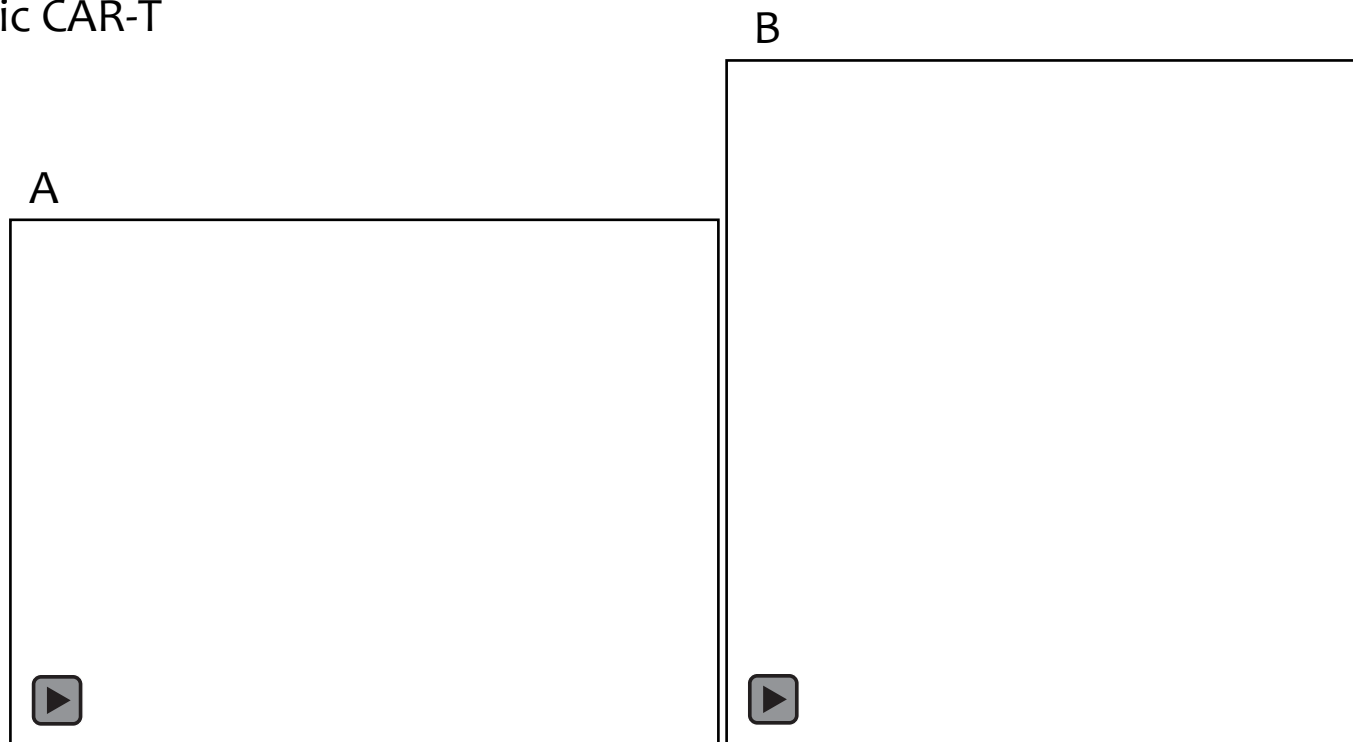


STANJE IMUNSKEGA SISTEMA

- Imunski sistem pacienta pred infuzijo celic CAR-T
- Imunske celice med potekom proizvodnega procesa
- Imunski sistem pacienta po infuziji celic CAR-T



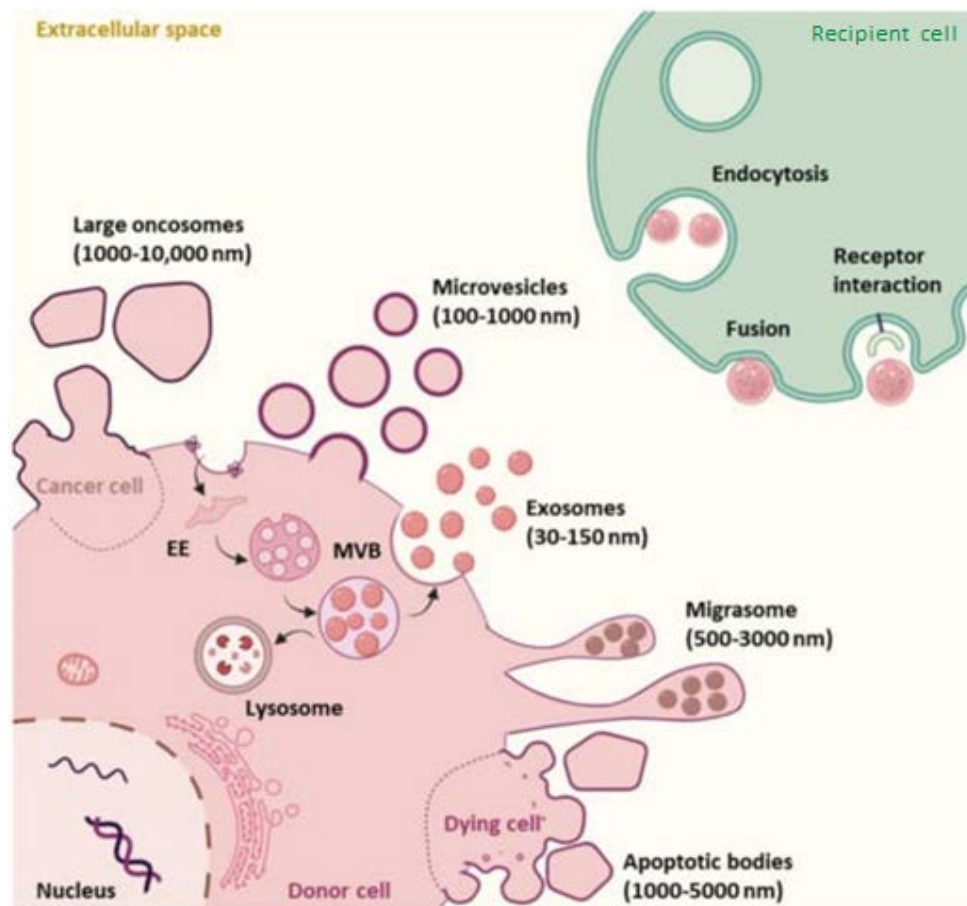
Slika 5: Primer ustrezne in neustrezne tvorbe imunske sinapse (Mastrogiovanni in sod., 2020).



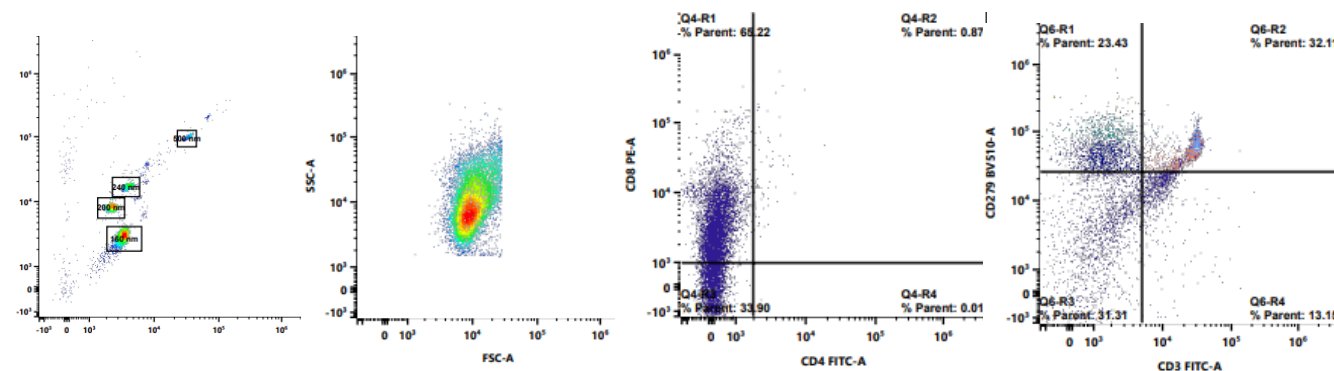
Ustrezna (A) tvorba imunske sinapse CD8+ limfocita T s tarčno celico in indukcija apoptoze tarčne celice ter neustrezna (B) tvorba imunske sinapse s podaljšanim učinkovanjem ter neuspešno indukcijo apoptoze (Jenkins in sod., 2015).



ZUNAJCELIČNI VEZIKLI



Slika 6: Shematski prikaz nastanka različnih podtipov zunajceličnih veziklov, njihovega izločanja iz starševske celice in privzema v prejemno celico (Marzan in Stewart, 2021).



Slika 7: Merjenje zunajceličnih veziklov na pretočnem citometru

Prenos:

- proteinov,
- lipidov,
- DNA,
- messenger RNA (mRNA),
- microRNA (miRNA),
- In drugih molekul..



INHIBITORNO TUMORSKO MIKROOKOLJE

- Imunosupresivne celice
- Imunosupresivne molekule
- Inhibitorne imunske kontrolne točke
- Hipoksija in zakisanje
- Metabolni dejavniki
- Modifikacije ekstracelularne matrice



DISKUSIJA

- Razvoj napovednih modelov
- Prihodnost terapije s celicami CAR-T
- Personaliziran pristop





ZAHVALA

Mentorica: Doc. Dr. Andreja Nataša Kopitar

Vodja: Prof. Dr. Alojz Ihan, Dr. Med.

Sodelavci: Larisa Janžič,

Dr. Katarina Kouter,

Dr. Miša Marušič,

Katka Pohar,

Matic Brvar,

Sara Petek,

Miha Bajc

in ostali



LUCIJA LEVSTEK

Univerza v Ljubljani
Medicinska fakulteta

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo
Laboratorij za celično imunologijo

E: lucija.levstek@mf.uni-lj.si

www.imi.si