

DERLEME / REVIEW

Kimerik antijen reseptörü (CAR-T) hücresi ve tedavide kullanımı

Chimeric antigen receptor (CAR-T) cell and use in therapy

Zeynep Aral ¹ , Sena Çakır ¹ 

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

Abstract

Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell therapy is a cellular therapy method that has developed rapidly in recent years and is especially promising in cancer treatment. Although there is a long history of cell-mediated therapies, the development of CARs has recently been among the cell-mediated therapies. Among the biggest reasons for this is the success of CAR-T Cell therapy against hematological malignancies. In this review, the history of cell-mediated therapy methods, the structure of the CAR-T Cell, its production methods, the method of application during treatment, its mechanism of action and the diseases in which this cell-mediated therapy method is used are discussed.

Keywords: Chimeric antigen receptor, cell-mediated therapy, T cell, hematological cancers

Öz

Kimerik Antijen Reseptörü (CAR) T Hücre tedavisi son yıllarda hızla gelişen ve özellikle kanser tedavisinde umut vadeden bir hücresel terapi yöntemidir. Hücre aracılı terapilerin uzun süreli bir geçmişi mevcut olmakla birlikte CAR'ların gelişimi yakın bir geçmişte hücre aracılı tedavi yöntemleri arasında yer bulmuştur. Bunun en büyük sebepleri arasında CAR-T Hücre tedavisinin hematolojik maligniteler karşısındaki başarısı gelmektedir. Bu makalede hücre aracılı terapi yöntemlerinin tarihçesi, CAR-T Hücresinin yapısı, üretim yöntemleri, tedavi sırasında uygulanma yöntemi, etki mekanizması ve bu hücre aracılı terapi yönteminin kullanıldığı hastalıklara değinilmektedir.

Anahtar kelimeler: Kimerik antijen reseptör, hücre aracılı terapi, T hücre, hematolojik kanserler

GİRİŞ

Hücre aracılı terapiler, özellikle nörodejeneratif ve kardiyak hastalıklar ile diyabet gibi hastalık gruplarında tedavi amacıyla veya hastanın bağışıklığını güçlendirmek için hücrelerin modifiye edilerek hastaya geri verildiği bir tedavi yöntemidir¹. Bu tedavi yöntemleri, 1889'da Charles-Edouard Brown-Sequard ve arkadaşlarının yaşlanmayı geciktirmek için yaptığı çalışmalarda hayvan testilerini kullanarak hormonal tedavi elde etmeyi amaçladığı günden beri hayatımızda bulunmaktadır^{2,3}.

Hücre aracılı terapi yaklaşımları, otolog veya allojenik olarak elde edilen hücrelere genetik mühendisliği temelli teknolojiler kullanılarak hastalıkla mücadele etme yeteneği kazandırılması temeline dayanır. İstenilen özelliklerin kazandırılması amacıyla

modifiye edilen bu hücrelerin çoğaltılıp hastaya verilmesi ile de hastalığın tedavi edilmesi amaçlanır.

Hücre aracılı terapiler, kullanılan hücrelere göre kök hücre temelli ve kök hücre temelli olmayan hücreli terapiler olarak ikiye ayrılır. Kök hücre temelli olmayan tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde eritrosit, NK hücre ve T lenfositler gibi kan hücreleri en sık kullanılan hücreleri oluşturur.

İmmün sistem hücrelerinin; enfekte olmuş, zarar görmüş ve kanserleşmiş hücreleri tanıyabilme yeteneğinden faydalanılarak bu hücrelerin hücre aracılı terapilerde kullanılması hücreli immünoterapinin temelini oluşturur. Hücreli immünoterapinin birçok farklı çeşidi bulunmakla birlikte literatürde en büyük yere sahip olan grubunu T hücre temelli immünoterapiler oluşturmaktadır⁴.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zeynep Aral, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

E-mail: byzzynp33@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 29.10.2022 Kabul tarihi/Accepted: 21.05.2023

Günümüzde T hücre temelli immünoterapiden faydalanılarak kliniklerde uygulanmakta olan başlıca üç tedavi yöntemi vardır: “Immun Checkpoint Inhibitor” (ICI) (immün kontrol noktası inhibitörü), “Bispesific T Cell Engagers” (BiTEs) (Bispesifik T hücre angajörü) ve son olarak da modifiye edilmiş T hücreleri. Bu derleme çalışmasında, genetik olarak modifiye edilmiş T hücreleri arasında yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik olarak büyük potansiyel taşıdığı gösterilen Kimerik Antijen Reseptörü (CAR) T hücreleri ve bu hücrelerin güncel klinik uygulama alanlarını inceledik⁵.

CAR-T cell tedavileri, yirmi yılı aşkın bir süredir geliştirilmektedir. Bu tedavi yöntemi kanserle mücadele için otolog veya allojenik olarak elde edilen ve genetik olarak tasarlanan T hücrelerini kullanır⁶.

CAR’lar belirli bir hedef antijeni eksprese eden hücreleri tanımak ve ortadan kaldırmak için lenfositleri, lenfositlerin içerisinde de en yaygın olarak T hücrelerini yeniden yönlendirme işlevi gören, tasarlanmış genetik reseptörlerdir⁷.

CAR’ın; hücre yüzeyinde eksprese edilen hedef antijenlere bağlandıktan sonra ortaya çıkan aktivitesi, güçlü T hücresi aktivasyonu ve güçlü anti-tümör yanıtıyla sonuçlanan HLA (Human Leukocyte Antigen) (İnsan Lökosit Antijeni) reseptöründen bağımsızdır⁸.

Özellikle hematolojik kanserler içerisinde B hücre malignitelerine karşı geliştirilmiş olan anti-CD19 CAR-T cell tedavisinin başarısı, bu tedavi şeklinin 2017’de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, USA Food and Drug Administration) tarafından onaylanmasıyla kanıtlanmıştır⁸.

Bu bilgiler ışığında, bu derleme çalışmasında hücre aracılı terapiler ve CAR-T cell tedavisinin tarihsel gelişimini, etki mekanizmalarını ve kullanıldığı alanları aydınlatmayı ve CAR-T cell’ler hakkındaki Türkçe literatüre katkıda bulunmayı hedefledik

HÜCRE ARACILI TERAPİLER VE TARİHÇESİ

Hücre aracılı terapilerin bilim dünyasında yerini bulmasının temelleri 19. Yüzyıla kadar uzanmaktadır. İlk yapılan hücre aracılı terapilerin çoğunluğu yaşlanma karşıtlığı üzerinedir. İlk hücre aracılı terapi çalışması olarak sayılabilecek uygulama 1889 yılında Charles Edouard Brown-Sequard ve arkadaşları tarafından yaşlanma karşıtı bir terapi yöntemi geliştirmek üzerinedir. Bu amaç doğrultusunda

Charles Edouard Brown-Sequard hayvanlardan aldığı sperm hücrelerini deri altına uygulayarak terapötik bir etki yaratmayı hedeflemiştir⁹.

İnsanlar doğadaki canlıların kendi organlarını yeniden oluşturabilmesinden uzun zamandır etkileniyordu. Hücre aracılı terapi yöntemleri içerisinde kök hücreler ve progenitor hücrelerin keşfiyle, insanların doku ve organ yenilenmesine olan bu ilgisinin sadece hayal olarak kalmayıp insanlar üzerinde de uygulanabileceğine olan inanç güçlendi. Kök hücre tanım olarak kültürde süresiz olarak bölünme yeteneğine sahip ve olgun özel hücre tiplerine dönüşme potansiyeline sahip bir hücredir. Bu keşiften sonra kök hücrelerin bu özellikleri kullanılarak onarıcı tıp için temel atıldı¹⁰.

1950’lerde E. Donnel Thompson adlı bilim insanı kemik iliğinden elde edilen kök hücreler sayesinde lösemi, anemi gibi bazı hastalıkların bu hücrelerin uygun nakli ile tedavi edilebileceğini iddia eden bir hipotez ortaya attı. 1960 yılına gelindiğinde ise aplastik anemi mağduru Nancy Lowry, Thompson’ın hipotezini değerlendirmek üzere yapılan klinik bir çalışmaya katılmak için gönüllü oldu. Bu çalışma için Nancy’nin tek yumurta ikizinin kemik iliğinden kök hücreler izole edildikten sonra Nancy’e nakledildi. Bu çalışmanın başarılı olması hücre aracılı terapi yöntemlerinin dönüm noktalarından birisi oldu^{11,12}.

Türkiye’de kök hücre temelli çalışmalarının öncülerinden olan Prof. Dr. Süreyya Tahsin Aygün, doğum sonrası atılan plasenta ve kordon hücrelerinden yaşlanma karşıtı terapiler üretilebileceğini düşünüyordu. 1950-1960’lı yıllar arasında hayvanlardan aldığı fetal greftler ve kordon kanı greftlerini kullanarak çeşitli terapi yöntemleri üretmek için çalışmalar yapmıştır¹³.

Bu gelişmelerin yanında, hücre aracılı terapiler yalnızca kök hücreler üzerinden ilerlemiyordu. İnsan vücudunda bulunan diğer hücrelerin de modifiye edilerek hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği fikri zaman içerisinde gelişti. Bu gelişmelerin temelleri 1891 yılında William Bradley Coley’in kemik kanseri tedavisi için hasta kişinin kendi immün sisteminin kullanılabileceğini düşünmesi ile atıldı. Coley, klinik çalışmalarında tümörlerin içerisine canlı ve inaktif *Streptococcus Pyogenes* enjekte ettiğinde tümörlerin küçüldüğünü fark etmişti. Ancak bu yıllarda bağışıklık sistemi hücreleri ve bunların fonksiyonları tam olarak bilinmediği için bu çalışmalarında edindiği sonuçların mekanizmasını açıklayamadı. Coley’in de çalışmalarında kullanmış olduğu kişinin kendi

bağışıklık sistemi aracılığıyla hastalıkları tedavi ve kontrol etme, ortadan kaldırma yöntemine immünoterapi adı verildi¹⁴.

1967 senesinde Jacques Miller ve arkadaşlarının T hücrelerini keşfetmesi immünoterapinin gelişimi açısından çığır açıcı bir dönüm noktası oldu¹⁵. Bu keşif sayesinde 1891 senesinde Coley ve arkadaşları tarafından ortaya atılan immün sistem sayesinde hastalıkların tedavi edilebileceği görüşünün dayandığı nokta kanıtlanmış oldu. Günümüzde ise immüno-onkoloji alanında immün kontrol noktası inhibitörü (immun checkpoint inhibitors) (ICI), adapte olmuş T-hücre terapisi (adoptive T-cell therapy) (ACT) gibi bir çok umut vaat eden çalışma yürütülmektedir¹⁴. Bu yöntemler arasında temelleri 2017 yılında James Allison ve Tasuku Honjo tarafından atılmış, T hücrelerinin modifiye edilmesiyle üretilen Kimerik Antijen Reseptör T hücreleri (Chimeric Antigen Receptor T) (CAR-T) yöntemi bizim bu derlemede üzerine konuşacağımız başlıca yöntemdir¹⁶.

CAR-T HÜCRENİN YAPISI

CAR-T hücre tedavisi kanser tedavisi için hastaların bağışıklık sistemini kullanan yeni bir tedavi yöntemidir²⁰. Kimerik antijen reseptörü T (CAR-T) hücre tedavisi kanser tedavisinde büyük bir atılımı temsil eder ve hematolojik malignitelerde benzeri görülmemiş bir başarı elde etmiştir¹⁷. Yıllar içinde hem hematolojik hem de katı malignitelerde geniş bir antijen repertuarını tanıyabilen daha etkili ve daha güvenli varyasyonlara dönüşmüştür¹⁸. Genetik mühendisliği tekniklerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, araştırmacılar T hücreleri aktivasyonuna bağlı kanser antijenleri için harici özgülük sağlayan bir "kimerik antijen reseptörü" (CAR) ifade etmek için T hücre değiştiren replike olmayan viral vektörleri kullanabildiler¹⁹ T hücreleri reseptörleri eksprese etmek için CAR sekansları ile yüklenmiş retrovirüsler veya lentivirüsler ile enfekte edildi ve bu modifiye edilmiş T hücreleri tümörle ilişkili antijenleri tanıyabilir ve tandem ko-stimülasyon moleküler sinyal transdüksiyon fragmanlarını eksprese edebilir²¹. Kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücreleri kanser tedavisi için en umut verici yeni terapötik yöntemlerden birini temsil eder. Hastaların %10 ila %30'u ciddi organ disfonksiyonu ile birlikte ciddi toksisiteler yaşar. CAR genellikle bir hücre dışı hedefleme alanı, bir transmembran aralayıcı ve hücre içi sinyalleme alanlarından oluşur. CAR'ın hedefleme alanı tipik olarak bir antikoru antijeni bağlama fragmanından yani antikor bağlama bölgesini

oluşturan immüoglobulin ağır ve hafif zincirlerinden türetilir²⁰.

CAR-T yapısının gelişimi dört kuşaktan geçmiştir. Her nesil CAR-T yapısı hücre içi alana daha fazla bileşen eklenerek daha spesifik, verimli ve dayanıklı hale getirilerek değiştirilir²¹. CAR'ın hücre içi alanı CD3 ζ zincirini içerir ve genetiği değiştirilmiş T hücrelerine bir T hücresi aktivasyon sinyali ve proliferatif uyarı sağlar. Yalnızca tek bir CD3 ζ sinyalleme modülü içeren birinci nesil CAR-T hücreleri zayıf proliferatif yanıt ve düşük toksisiteden muzdaripti. Bu nedenle ortaya çıkan T hücresi yanıtı kısa süreliydi ve kalıcı tümör genellemelerini indükleyemedi. Birinci nesil CAR'ların etkinliğini arttırmak için ikinci nesil CAR yapıları CD-28 VE 4-1BB gibi ortak uyarıcı reseptörlerden hücre içi sinyalleme alanlarını içerecek şekilde tasarlanmıştır. İkinci nesil CAR'lar ya bir CD28 ya da bir 4-1BB sinyal alanı içerir. CD28 alanının dahil edilmesi CAR-T hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu artırır ve efektör fonksiyonunu iyileştirir oysa 4-1BB alanı içeren CAR'lar ağırlıklı olarak CAR-T hücrelerinin genişlemesini ve uzun süreli kalıcılığını iyileştirir²⁰. Üçüncü nesil CAR-T hücrelerinin proliferasyon aktivitesini önemli ölçüde arttıran ve sitokin salınımını arttıran ve daha güçlü bir sitotoksik aktivite ile sonuçlanan iki birlikte uyarıcı moleküler alan taşıyordu. Daha yakın zamanlarda TRUCK-T (hedeflenen tümör dokusuna transgenik bir ürün ileten CAR yönlendirilmiş T hücreleri) hücreleri olarak da adlandırılan dördüncü nesil CAR-T hücreleri IL-12 ve IL-15 gibi spesifik sitokinleri salgılamak üzere tasarlandı. IL-18, CCL-19 ve IL-7 gibi tümör immün mikro ortamından gelen baskın üstesinden gelmek için bir bağışıklık tepkisi üretmek için ikinci bağışıklık sistemi dalgası toplanır ve etkinleştirilir²¹.

T-HÜCRE'NİN CAR-T HÜCREYE DÖNÜŞTÜRÜLMESİ

İlk kimerik antijen reseptörü 1989 yılında Eshhar ve grubu tarafından tasarlandı. İsrail'deki Weizmann Bilim Enstitüsü'ne göre CAR hücre dışı alan, antijen bağlama parçası ve bir aralayıcıdan oluşur. Bu antijen bağlama parçaları şunlar olabilir:

- antikorlardan türetilmiş bir scFv (tek zincirli parça değişkeni)
- faj görüntüleme kitaplıklarından seçilen bir insan Fab fragmanı

c) aynı kökenli reseptörden üretilmiş doğal ligand

Daha spesifik olarak scFv, fareden türetilen değişken bir monoklonal antikor fragmanıdır. Monoklonal antikorlar (mAb'ler), hümanize Ab'ler veya tamamen insan Ab'ler ve bunların tanınmasından ve bağlanmasından sorumludur. Tümörde eksprese edilen tümörle ilişkili antijenler (TAA'lar) hücre yüzeyi CAR'lar işlenmemiş antijenlerin yanı sıra tipik olarak hücre üzerinde ifade edilen karbonhidrat ve glikolipid yapıları tanıır. Bir tümör hücresinin hücre yüzeyi, normalin aksine MHC aracılığıyla antijen sunumu gerekliliği olmaksızın TCR'ler. MHC sınıf I ve sınıf II kısıtlamasını atlayarak, Hem CD8+ hem de CD4+ alt kümelerinin CAR T hücreleri, hedef hücrenin yeniden yönlendirilmiş tanınması için kullanılabilir.

1970'den itibaren daha farklı genetik mühendisliği yöntemleri geliştirilmiştir. Çoklu gen transfer yöntemlerine sahip CAR tarafından tasarlanmış hücreler viral transdüksiyon dahil olmak üzere klinik uygulamada uygulanan, transpozonlar ve mRNA transfeksiyon yöntemlerinin yanı sıra nanopartiküller, lipozomlar, elektroporasyon veya CRISPR/Cas9 teknolojisi son zamanlarda kullanılan genetik mühendisliği yöntemlerine dahil olmuştur.

Viral İletim: Viral transdüksiyonlar şu anda tercih edilen prosedürlerdir T-hücrelerini retrovirüsler (lentivirüs ve γ -retrovirüs), adenovirüs ve adeno-ilişkili virüs dahil olmak üzere CAR'larla donatma temeline dayanır. "Retroviridae" ailesinin viral vektörleri artık gen terapisi uygulamaları için en sık olarak kullanılan vektörlerdir. Ana viral gen transfer vektörlerinin avantajları görece olarak diğer yöntemler karışında kolaylığıdır. Üretim ve üretim kapasitelerinin yanı sıra genetik materyali konakçı genomuna stabil bir şekilde entegre edilebilmesi de bu kolaylıkların en başında gelir.

Transpozonlar: Transpozonlar, oluşan çift hareketli genetik elementlerdir. (a) CAR (transpozon) taşıyan bir plazmit ve (b)transpozozayı taşıyan başka bir plazmit olmak üzere iki alandan oluşur ve CAR sentezinde yer alan metotlardan biridir.

CRISPR/Cas9: 2000 yılının başında, bilim camiasının ilgi ve yönelim, genetik "düzenleme" yöntemlerine döndü. Çinko parmak (ZFN'ler) ve nükleosit transkripsiyon aktivatörü benzeri efektör nükleazlar (TALEN'ler) geliştirildi. ZFN'ler ve TALEN'ler tasarlanmış kimerik, uyarlanmış kısıtlama enzimleridir. Güvenli liman olarak doğrulanmış olsa bile belirli genetik bölgeleri hedeflemek için şimdiye

kadar, CAR terapisinde kullanıldı. Şimdiye kadar CAR'ların devre dışı bırakımı ve reddedilmesi gibi sorunların çözümü için kullanıldı. Bunu CAR T hücrelerinin, doku uyumluluğu ifadesini ortadan kaldırarak veya azaltarak yaptı.

Viral Olmayan Aktarım Yöntemleri: Genetik mühendisliği ile ilgili diğer yaklaşımlar T-hücreleri, düşük immünojenisitesi ve düşük riskinden dolayı plazmid DNA veya IVTmRNA'nın viral olmayan transferini kullanır. Gen terapisi uygulamaları için mRNA'nın kullanımı ilk olarak 1989'da Malone ve diğerleri tarafından lipozom aracılı transfeksiyon kullanılarak tanımlanmıştır ve günümüzde CAR üretimi için kullanılabilir seçenekler arasında yer alır^{22,26,27}.

CAR-T CELL'İN ÜRETİLİP UYGULANMASI

Tedavinin uygulanma sürecini genel hatlarıyla beş adımda inceleyebiliriz:

1)*Ayırma:* Otolog olarak hastalardan veya allojenik olarak donörlerin periferik kan mononükleer hücresinden (PBMC) lökoferez yöntemiyle toplanan T hücreleri saflaştırılır.

2)*Modifikasyon:* T hücrelerine in vitro olarak genetik mühendisliği yoluyla tümör hücrelerini tanıması için kimerik antijen reseptörü eksprese edilerek CAR-T hücreleri üretilir²¹. Kimerik antijen reseptörünün direkt eksprese edilmesi nedeniyle CAR-T hücreleri antijen sunumu ve ana-histo uyumluluk kompleksi (MHC) kısıtlamasından bağımsızdır¹⁷.

3)*Genişleme:* CAR-T hücreleri tedavide kullanılacak yeterli düzeye getirilmek için in vitro olarak gerekli doza kültürlenir.

4)*İnfüzyon:* CAR-T hücreleri hastalara aşılır. [21] CAR-T hücrelerinin çoğalmasına engel olmamak adına infüzyondan hemen sonra kısa süreli bir immünosupresif kemoterapi uygulanır¹⁹. Hastaya aşılana bu CAR-T hücreleri in vivo olarak tümöre karşı olan etkilerini uygulamak için çoğalmaya başlar¹⁷.

5)*İzleme:* tedavinin verebileceği advets reaksiyonlar ve tedavinin etkileri yakından izlenir²¹.

CAR-T HÜCRE TEDAVİSİNİN KULLANILDIĞI HASTALIKLAR

Genellikle hematolojik hastalıklar ve özellikle hematolojik malignitelerde kullanılan Car-T hücre

tedavisi günümüzde direnç geliştirmiş B ALL, B hücreli Lenfoma ve Multipl Myeloma'da umut vadeden ve çalışmaların devam ettiği bir tedavi yöntemidir²⁴. CAR T hücreleri AML gibi hematolojik kanserler daha fazla etkili olmakla birlikte katı tümörlere karşıda etkilidir²⁵. CAR-T-hücre tedavisi, akut lenfoblastik lösemili çocuklar ile ileri evre lenfomalı erişkin hastaların tedavisi için, FDA (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından onaylanmıştır. CAR-T hücre tedavisinin en aktif kullanıldığı maligniteler B hücre maligniteleridir^{23,24,28,29}.

KAYNAKLAR

1. Aly RM. Current state of stem cell-based therapies: an overview. *Stem Cell Investig.* 2020;7:8.
2. El-Kadiry AE, Rafei M, Shammaa R. Cell therapy: types, regulation, and clinical benefits. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:756029.
3. Brown-Sequard C. Notes on the effects produced on man by sub-cutaneous injections of a liquid obtained from the testicles of animals. *Lancet.* 1889;134:105-7
4. Wang LL, Janes ME, Kumbhojkar N, Kapate N, Clegg JR, Prakash S et al. Cell therapies in the clinic. *Bioeng Transl Med.* 2021;6:e10214.
5. De Bousser E, Callewaert N, Festjens N. T Cell engaging immunotherapies, highlighting Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13:6067.
6. Lei W, Xie M, Jiang Q, Xu N, Li P, Liang A et al. Treatment-related adverse events of Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR T) in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13:3912.
7. Fischer JW, Bhattarai N. CAR-T cell therapy: mechanism, management, and mitigation of inflammatory toxicities. *Front Immunol.* 2021;12:693016.
8. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J.* 2021;11:69.
9. Lefrère JJ, Berche P. La thérapeutique du docteur Brown-Séguard. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010;71:69-75.
10. Bongso A, Richards M. History and perspective of stem cell research. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:827-42.
11. Blau CA. E. Donnell Thomas, M.D. (1920-2012). *Stem Cells Transl Med.* 2013;2:81-2.
12. Kasakura S. Great contributions of E. Donnell Thomas to the development of clinical applications of bone marrow transplantation, leading to the 1990 Nobel Prize in Medicine/Physiology. *Int J Hematol.* 2005;81:87-8.
13. Fuchs E, Tumber T, Guasch G. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. *Cell.* 2004;116:769-78.
14. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The intriguing history of cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2019;10:2965.
15. Rodrigues MC, Morais JAV, Ganassin R, Oliveira GRT, Costa FC, Morais AAC et al. An overview on immunogenic cell death in cancer biology and therapy. *Pharmaceutics.* 2022;14:1564.
16. Bernadic M Jr, Duchon R, Aziri R, Mladovicova B. New principles of cancer therapy give new hope for oncological patients. *Bratisl Lek Listy.* 2019;120:15-8.
17. Zhang X, Zhu L, Zhang H, Chen S, Xiao Y. CAR-T cell therapy in hematological malignancies: current opportunities and challenges. *Front Immunol.* 2022;13:927153.
18. Aparicio C, Belder M, Enríquez L, Espeso F, Núñez L, Sánchez A et al. Cell therapy for colorectal cancer: the promise of Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22:11781.
19. Brown K, Seftel MD, Hay KA. Innovations in cancer immunotherapy: chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR-T). *CMAJ.* 2021;193:E1300-2.
20. Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Schellongowski P, Valade S, Metaxa V et al. Critical care management of chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients. *CA Cancer J Clin.* 2022;72:78-93.
21. Chmielewski M, Hombach AA, Abken H. Of CARs and TRUCKs: chimeric antigen receptor (CAR) T cells engineered with an inducible cytokine to modulate the tumor stroma. *Immunol Rev.* 2014;257:83-90.
22. Miliotou AN, Papadopoulou LC. CAR T-cell therapy: a new era in cancer immunotherapy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19:5-18.
23. Gören Şahin D, Akay OM. Kimerik Antijen Reseptör-T-Hücre Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.* 2019;4(3):139-146.
24. Solmaz Ş, Gökmen Sevindik Ö, Acar C, Türkyılmaz D, Kaya SY, Tunali S et al. Akut myeloid lösemi hastalarımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2015;29:65-9.
25. Singh N, Frey NV, Grupp SA, Maude SL. CAR T cell therapy in acute lymphoblastic leukemia and potential for chronic lymphocytic leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17:28.
26. Zhang C, Liu J, Zhong JF, Zhang X. Engineering CAR-T cells. *Biomark Res.* 2017;5:22.
27. Priceman SJ, Forman SJ, Brown CE. Smart CARs engineered for cancer immunotherapy. *Curr Opin Oncol.* 2015;27:466-74.
28. Moon EK, Wang LC, Dolfi DV, Wilson CB, Ranganathan R, Sun J et al. Multifactorial T-cell hypofunction that is reversible can limit the efficacy of chimeric antigen receptor-transduced human T cells in solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2014;20:4262-73.
29. Zheng Y, Zha Y, Gajewski TF. Molecular regulation of T-cell anergy. *EMBO Rep.* 2008;9:50-5.