



# ONCO Bulletin



## EFFICACIA E SICUREZZA DELLE CELLULE CAR-NK ALLOGENICHE NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI MALIGNI A CELLULE B CD19<sup>+</sup>: RISULTATI INCORAGGIANTI DA UNA SPERIMENTAZIONE DI FASE 1/2

Amalia Forte, Ph.D.

I tumori maligni delle cellule B costituiscono un gruppo eterogeneo di tumori che insorgono a partire dalle cellule B in diversi stadi di differenziamento, e includono i linfomi a cellule B, le leucemie a cellule B e le discrasie plasmacellulari. Nell'ambito di ciascuna di queste patologie, sussistono livelli di eterogeneità tra pazienti e nell'ambito di ciascun paziente che possono influenzare notevolmente il decorso clinico della malattia e le opzioni terapeutiche. La ricerca traslazionale è attualmente focalizzata a livello globale sull'identificazione di nuove e più efficaci strategie di trattamento di questi disturbi ematologici. Negli ultimi anni, due approcci in particolare, di tipo immunoterapico e basati sulla somministrazione di cellule T che esprimono il recettore chimerico per l'antigene (cellule CAR-T) o sull'uso di inibitori del checkpoint immunitario (ICI), hanno condotto a risultati incoraggianti, con un miglioramento degli esiti nei pa-

zienti affetti da tumori refrattari delle cellule B<sup>1</sup>. Entrambi gli approcci sfruttano il sistema immunitario del paziente per attaccare ed eradicare il tumore, con effetti di remissione che possono persistere anche per anni<sup>2</sup>. In particolare, le cellule CAR-T, pur se meno utilizzate degli ICI, sono in grado di eradicare leucemie e linfomi anche in fase avanzata, e sono state recentemente approvate anche per il trattamento del mieloma multiplo.

Le terapie con cellule CAR-T attualmente disponibili sono personalizzate per ciascun paziente: le cellule T vengono raccolte tramite un prelievo di sangue dal soggetto, ingegnerizzate inserendo il gene per la produzione sulla loro superficie di recettori CAR (*Chimeric Antigen Receptor*) che riconoscono e legano specifiche proteine (antigeni target) presenti sulle cellule tumorali, vengono fatte moltiplicare *in vitro* e poi reinfuse nello stesso paziente (trattamento autologo), dove continueranno a multipli-

carsi. Una volta reinfuse nel paziente, le cellule CAR-T, guidate dai loro recettori CAR, riconosceranno ed elimineranno le cellule tumorali portatrici dell'antigene target sulla loro superficie<sup>3</sup>. Le sei terapie a base di cellule CAR-T approvate finora dalla FDA statunitense a partire dal 2017 per tumori refrattari o recidivanti dopo precedenti linee di terapia sono dirette contro gli antigeni CD19 o BCMA espressi dalle cellule tumorali nella leucemia linfoblastica acuta, nel linfoma a grandi cellule B, nel mieloma multiplo, nel linfoma follicolare e nel linfoma a cellule mantelari<sup>4</sup>. Nonostante le cellule CAR-T autologhe anti-CD19 siano in grado di indurre la remissione nella maggior parte dei pazienti affetti da tumori maligni a cellule B, tale terapia presenta **diversi limiti**, tra cui costi elevati, lunghezza del processo produttivo, tossicità, tra cui la sindrome da rilascio di citochine (CRS) (legata in particolare al rilascio di IL-6 da parte delle CAR-T), neurotossicità. In particolare, la CRS in seguito all'infusione delle cellule CAR-T include una serie di reazioni che possono essere lievi o potenzialmente letali, incluse la coagulazione intravascolare disseminata e la perdita vascolare, e può essere contrastata tramite la somministrazione di farmaci immunosoppressori, con o senza corticosteroidi<sup>4</sup>.

I limiti fin qui descritti fanno sì che le cellule CAR-T possano essere infuse solo presso centri specializzati, riducendo ulteriormente l'accesso a questa terapia potenzialmente salvavita. Diversi studi di ricerca sono ora focalizzati sull'identificazione di strategie nell'ambito dell'immunoterapia oncologica alternative all'uso delle cellule CAR-T che siano efficaci, sicure e convenienti. Tra questi, di particolare interesse è quello recentemente pubblicato da Marin D et al. su *Nature Medicine* e condotto presso l'MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, Stati Uniti<sup>5</sup>. Si tratta di uno studio di fase 1/2 che ha utilizzato non cellule T ma cellule natural killer (NK) derivate dal sangue del cordone ombelicale. Le cellule NK costituiscono una popolazione del sistema immunitario dotata anche di attività citotossica e coinvolta principalmente nella difesa antivirale dell'organismo e nella sorveglianza immunitaria verso i tumori. Le cellule NK, inoltre, possono essere somministrate anche in assenza di ma-

tching dell'antigene leucocitario umano (HLA) con il ricevente, eliminando così la necessità di produrre cellule CAR specifiche per ciascun paziente. Lo studio di Marin D et al. ha ingegnerizzato le cellule NK per potenziarne l'attività antitumorale tramite l'espressione del recettore chimerico dell'antigene anti-CD19 e dell'interleuchina-15 (CAR19/IL-15). Come misura di sicurezza, le cellule NK sono state inoltre ingegnerizzate con il gene inducibile per la caspasi 9, al fine di determinare l'apoptosi di queste cellule nei pazienti in caso di tossicità inaccettabile. Le cellule sono state quindi infuse in 37 pazienti affetti da tumori delle cellule B CD19+ recidivanti o refrattari.

Gli obiettivi primari dello studio sono stati la sicurezza e l'efficacia, definita come la risposta globale (OR) al giorno 30. Gli obiettivi secondari hanno incluso la risposta al giorno 100, la sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza complessiva e la persistenza nell'organismo delle cellule CAR-NK.

#### **Questi i principali risultati dello studio:**

- dallo studio non sono emerse tossicità rilevanti come la CRS, la neurotossicità o la malattia del trapianto contro l'ospite.
- Le risposte sono state rapide e a tutti i livelli di dosaggio delle CAR-NK. In particolare, le percentuali di OR al giorno 30 e al giorno 100 sono state entrambe del 48,6%.
- La sopravvivenza complessiva a 1 anno e la sopravvivenza libera da progressione sono state rispettivamente del 68% e del 32%.
- I pazienti che hanno raggiunto una OR avevano livelli più elevati e una persistenza maggiore nell'organismo delle cellule CAR-NK.
- Ricevere cellule CAR-NK da un'unità di sangue del cordone ombelicale (CBU) con globuli rossi nucleati  $\leq 8 \times 10^7$  e un tempo di raccolta-crioconservazione  $\leq 24$  ore è stato il predittore più significativo di un esito superiore.
- Le cellule NK provenienti da queste CBU ottimali erano altamente funzionali e arricchite in geni correlati agli effettori.
- Al contrario, le cellule NK provenienti da CBU subottimali mostravano un'iperespressione dei geni correlati a infiammazione, ipossia e stress cellulare.

- Infine, utilizzando modelli murini, gli autori dello studio hanno confermato un'attività antitumorale superiore delle cellule CAR-NK provenienti da CBU ottimali.

Questi risultati rivelano nuove caratteristiche della biologia delle cellule CAR-NK e sottolineano l'importanza della selezione del donatore per le terapie cellulari allogeniche, in cui donatori e

riceventi sono soggetti distinti. L'uso di cellule CAR-NK allogeniche da donatori sani offre diversi vantaggi rispetto all'infusione di cellule autologhe, come nel caso delle cellule CAR-T: i costi sono minori, le cellule sono rapidamente disponibili e a diversi dosaggi in base alle esigenze; inoltre offrono un trattamento di qualità elevata e costante.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cuenca M, Peperzak V. Advances and Perspectives in the Treatment of B-Cell Malignancies. *Cancers (Basel)*. 2021 May 8; 13 (9): 2266. doi: 10.3390/cancers13092266
2. Melenhorst JJ, Chen GM, Wang M, et al. Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4+ CAR T cells. *Nature*. 2022 Feb; 602 (7897): 503-9.
3. [www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells](http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells)
4. Chen YJ, Abila B, Mostafa Kamel Y. CAR-T: What Is Next? *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 21; 15 (3): 663.
5. Marin D, Li Y, Basar R, et al. Safety, efficacy and determinants of response of allogeneic CD19-specific CAR-NK cells in CD19+ B cell tumors: a phase 1/2 trial. *Nat Med*. 2024 Mar; 30 (3): 772-84. doi: 10.1038/s41591-023-02785-8