

CAR-T bij MM: een blik op de toekomst

Recente klinische studies met CAR-T-celtherapie bij patiënten met recidief/refractair multiple myeloom (RRMM) laten op de korte termijn veelbelovende resultaten zien. Echter, een groot deel van de patiënten recidiveert na verloop van tijd. Verbeteringen van de CAR-T-celtherapie zijn daarom gewenst. In dit artikel wordt een overzicht geschetst van de mogelijkheden daartoe.

Een meta-analyse van 20 studies naar zwaar voorbehandelde RRMM-patiënten (n=447) laat zien dat de behandeling met op BCMA (B-cel maturatie antigeen) gerichte CAR-T-cellen gemiddeld een responspercentage van 84% behaalt en tot een mediane progressievrije overleving van 11 maanden leidt.¹ Dat zijn voor deze patiëntenpopulatie goede uitkomsten, maar de overlevingscurve vertoont geen plateau, hetgeen wijst op het (vroeg of laat) ontstaan van resistentie bij alle patiënten. Er is dus nog veel ruimte voor verbetering van de CAR-T-celtherapie bij RRMM. Deze verbeteringen kunnen zich op diverse gebieden afspelen.

HERKENNEN VAN HET MOLECULAIRE DOELWIT

CAR-T-cellen zijn lichaamseigen T-cellen die in het laboratorium zijn voorzien van een gen voor een chimere antigeen receptor (CAR). Deze CAR is een fusie-eiwit dat zowel een antigeen-herkennend deel bevat als een deel dat activering van de T-cel veroorzaakt.² Een belangrijke voorwaarde voor een goede respons op een behandeling met CAR-T-cellen is dat de myeloomcellen het antigeen waartegen de CAR-T-cellen zijn gericht in voldoende mate tot expressie brengen. Het ontstaan van resistentie tegen BCMA-gerichte CAR-T-cellen is dan ook deels een gevolg van een afname van de BCMA-expressie op de myeloomcellen en/of het ontbreken van BCMA-expressie bij een subkloon van de myeloomcellen.³ Een manier om het ontstaan van deze vorm van resistentie tegen te gaan is de CAR-T-cellen niet te richten tegen slechts één antigeen op de myeloomcellen maar tegen verschillende antigenen. Dat kan op diverse manieren.⁴ Zo is het mogelijk een CAR te ontwikkelen met twee achter elkaar gekoppelde antigeen-herkende delen (scFv1 en scFv2) waarbij elk van die delen een ander antigeen op de myeloomcellen herkent. Variaties hierop zijn CAR-T-cellen die twee verschillende (monospecifieke) CAR's tegelijk tot expressie brengen of CAR-T-celtherapie met een combinatie van verschillende CAR-T-cellen, elk met een andere (monospecifieke) CAR. Mogelijke doelwitten van de verschillende CAR's kunnen naast BCMA onder andere ook SLAMF7, GPRC5D, CD138, NKG2D, CD229 en integrin $\beta 7$ zijn.⁵ De eerste studies met dergelijke duale CAR-T-cellen zijn succesvol verlopen.⁶⁻⁸

γ -SECRETASE REMMERS Een andere mogelijke combinatie is een BCMA-gerichte CAR-T-celtherapie met γ -secretase remmers. Het enzym γ -secretase knipt het membraangebonden BCMA los, waarna het BCMA vrijkomt in de circulatie. Dit leidt tot een afname van de hoeveelheid membraangebonden BCMA, het aangrijpingspunt van de tegen BCMA gerichte CAR-T-cellen. Daarnaast kan het 'oplosbare' BCMA (mogelijk de

ZOWEL PREKLINISCH ALS KLINISCH ONDERZOEK HEEFT AANGETOOND DAT IN HET BEENMERG VAN MYELOOMPATIËNTEN EEN KLIMAAT HEERST DAT NIET ALLEEN DE DIFFERENTIATIE EN PROLIFERATIE VAN MYELOOMCELLEN BEVORDERT, MAAR TEVENS IMMUUNSUPPRESSIEF IS.

CAR-T-celtherapie negatief beïnvloeden door de CAR-T-cellen al in de circulatie 'weg te vangen'. Het oplosbare BCMA bindt namelijk in de circulatie aan de CAR, waardoor de CAR-T-cellen geen onbezette CAR's meer overhouden die kunnen binden aan de myeloomcellen. Deze dubbele negatieve invloed van γ -secretase op de effectiviteit van BCMA-gerichte CAR-T-celtherapie is – in principe – tegen te gaan door een γ -secretase-remmer aan de CAR-T-celtherapie toe te voegen. De γ -secretase-remmer werkt tweeledig. Allereerst blijft er door het remmen van de γ -secretase-activiteit meer BCMA op het oppervlak van de myeloomcellen, waardoor de tegen BCMA gerichte CAR-T-cellen de myeloomcellen beter herkennen en opruimen. Daarnaast leidt het toevoegen van een γ -secretase-remmer aan de therapie tot minder oplosbaar BCMA in de circulatie en dus minder 'wegvangen' van de tegen BCMA-gerichte CAR-T-cellen.⁹ Voorlopige resultaten van een studie die deze hypothese onderzoekt laten zien dat de expressie van BCMA op de myeloomcellen inderdaad toeneemt door het toevoegen van een γ -secretase-remmer.¹⁰

TUMOR MICRO-OMGEVING Om hun werk in patiënten met RRMM naar behoren te kunnen doen, moeten de CAR-T-cellen enige medewerking ondervinden van de andere cellen in het beenmerg. Zowel preklinisch als klinisch onderzoek heeft aangetoond dat in het beenmerg van myeloompatiënten een klimaat heerst dat niet alleen de differentiatie en proliferatie van myeloomcellen bevordert, maar tevens immuunsuppressief is.¹¹ Het microklimaat in het beenmerg werkt de tumordodende activiteit van de CAR-T-cellen dus niet mee, maar juist tegen, onder andere door de aanwezigheid van 'fibroblast associated protein' (FAP) door 'cancer associated fibroblasts' (CAF's), de aanwezigheid van M2 macrofagen en regulatoire T-cellen, en de expressie van PD-L1 op de myeloomcellen zelf. De effectiviteit van de CAR-T-celtherapie zou kunnen worden verbeterd door deze omgeving in het beenmerg minder immuun-suppressief te maken. Een recente preklinische studie heeft laten zien dat dit bijvoorbeeld mogelijk is door de CAR-T-cellen uit

te rusten met een CAR gericht tegen FAB, laat een recente preklinische studie zien.¹² Een andere optie is de immuun-suppressieve koppeling tussen PD1 en PD-L1 op respectievelijk de myeloom- en CAR-T-cellen te verhinderen door CAR-T-cellen zodanig te programmeren dat zij antilichamen tegen PD-(L)1 uitscheiden die de koppeling tussen PD1 en PD-L1 tegengaat.¹³⁻¹⁴ Daarnaast kan een CAR-T-cel ook zodanig worden geprogrammeerd dat deze continu IL-12 uitscheidt. Hierdoor blijkt de CAR-T-cel zich beter staande te kunnen houden in de immuun-suppressieve tumoromgeving.¹⁵

EXPANSIE CAR-T CELLEN Niet alle subtypes T-cellen zijn even goed in staat zich te repliceren en cytotoxische activiteit te vertonen. Met name T-geheugencellen kunnen goed repliceren, expanderen en overleven.¹⁶ Dit heeft inmiddels geleid tot studies die door middel van manipulatie van het CAR-construct en aanpassingen in de kweekomstandigheden, de verkregen CAR-T-cellen een 'memory'-achtig fenotype probeerden mee te geven.^{17,18} Voor een optimale cytotoxische werking is bovendien de verhouding tussen CD8+ en CD4+ T-cellen van belang. Enkele studies onderzoeken daarom in hoeverre het mogelijk is de verhouding tussen CD8+ en CD4+ cellen in het CAR-T-celproduct te optimaliseren.^{19,20}

'OFF-THE-SHELF' CAR-T-CELLEN Tenslotte vindt er onderzoek plaats naar het gebruik van andere bronnen dan autologe T-cellen om de CAR-T-cellen mee te maken. Met behulp van moleculair genetische technieken zijn ook allogene T-cellen om te bouwen tot bruikbare CAR-T-cellen, evenals geïnduceerde pluripotente stamcellen. Deze laatste hebben als voordeel dat ze 'op de plank' bewaard kunnen worden, wat de productietijd van CAR-T-cellen voor een patiënt kan verkorten. Recent zijn ook 'natural killer'-cellen met succes omgebouwd tot CAR-NK-cellen, die op de plank bewaard kunnen worden.^{21,22} Een bijkomend voordeel van CAR-NK-cellen zou kunnen zijn dat deze niet zullen leiden tot graft-versus-host-ziekte en mogelijk ook minder cytokine releasing syndroom (CRS) zullen veroorzaken dan conventionele CAR-T-cellen.²³

REFERENTIES

- Gagelmann N, Riecken K, Wolschke C, et al. Development of CAR-T cell therapies for multiple myeloma. *Leukemia* 2020; 34: 2317-2332.
- Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov.* 2013; 3: 388-398.
- Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA, et al. B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma. *J Clin Invest.* 2019;129: 2210-2221.
- Mikkilineni L and Kochenderfer JN. CR T cell therapies for patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18: 71-84.
- Timmers M, Roex G, Wang Y, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cell therapy in multiple myeloma: beyond B cell maturation antigen. *Front Immunol.* 2019; 10: 1613.
- Li C, Mei H, Hu Y, et al. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 for relapsed/refractory multiple myeloma: updated results from a phase 1 dose-climbing trial. *Blood.* 2019;134(suppl 1):930.
- Yan Z, Cao J, Cheng H, et al. A combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(10): e521-e529
- Jiang H, Dong B, Gao L, et al. Clinical results of a multicenter study of the first-in-human dual BCMA and CD19 targeted novel platform FasT CAR-T cell therapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Virtual ASH Annual Meeting and Exposition 2020*; abstract 178.
- Pont MJ, Hill T, Cole GO, et al. γ -Secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma. *Blood.* 2019; 134: 1585-1597.
- Cowan AJ, Pont M, Sather BD, et al. Efficacy and safety of fully human BCMA CAR T cells in combination with a gamma secretase inhibitor to increase BCMA surface expression in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2019; 134 (Suppl. 1): 204.
- Kawano Y, Moschetta M, Manier S, et al. Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Immunol Rev.* 2015; 263: 160-172.
- Sakemura R, Cox MJ, Hansen MJ, et al. Targeting cancer associated fibroblasts in the bone marrow prevents resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy in multiple myeloma. *Blood.* 2019;134 (suppl 1): 865.
- Rafiq S, Yeku OO, Jackson HJ, et al. Targeted delivery of a PD-1-blocking scFv by CAR-T cells enhances anti-tumor efficacy in vivo. *Nat Biotechnol.* 2018; 36: 847-856.
- Suarez ER, Chang K, Sun J, et al. Chimeric antigen receptor T cells secreting anti-PD-L1 antibodies more effectively regress renal cell carcinoma in a humanized mouse model. *Oncotarget.* 2016;7: 34341-3435.
- Yeku OO, Purdon TJ, Koneru M, Spriggs D, Brentjens RJ. Armored CART cells enhance antitumor efficacy and overcome the tumor microenvironment. *Sci Rep.* 2017; 7:10541.
- Kravets VG, Zhang Y, Sun H. Chimeric-antigen-receptor (CAR) T cells and the factors influencing their therapeutic efficacy. *J Immunol Res Ther.* 2017; 2: 100-113.
- Berdeja JG, Alsina M, Shah ND, et al. Updated results from an ongoing phase 1 clinical study of bb21217 anti-Bcma CAR T cell therapy. *Blood.* 2019; 134 (suppl 1): 927.
- Gregory T, Cohen AD, Costello CL, et al. Efficacy and safety of P-Bcma-101 CAR-T cells in patients with relapsed/refractory (r/r) multiple myeloma (mm). *Blood.* 2018; 132 (suppl 1): 1012.
- Green DJ, Pont M, Sather BD, et al. Fully human Bcma targeted chimeric antigen receptor T cells administered in a defined composition demonstrate potency at low doses in advanced stage high risk multiple myeloma. *Blood.* 2018; 132 (suppl 1): 1011.
- Sommermeier D, Hudecek M, Kosasih PL, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8+ and CD4+ subsets confer superior antitumor reactivity in vivo. *Leukemia.* 2016; 30: 492-500.
- Bjordahl R, Gaidarova S, Goodridge JP, et al. FT576: a novel multiplexed engineered off-the-shelf natural killer cell immunotherapy for the dualtargeting of CD38 and Bcma for the treatment of multiple myeloma. *Blood.* 2019; 134(suppl 1): 3214.
- Wang W, Jiang J, Wu C. CAR-NK for tumor immunotherapy: clinical transformation and future prospects. *Cancer Lett.* 2020 ;472: 175-180
- Wudhikarn K, Mailankody S, et al. Future of CAR T cells in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020; 2020: 272-279.