Multipl Miyelomda KAR-T/KAR-NK

CAR-T/CAR-NK in Multiple Myeloma

Güldane CENGİZ SEVAL[a],
Pervin TOPÇUOĞLU[a]

[a]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Güldane CENGİZ SEVAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji BD,
Ankara, Türkiye
guldanecengiz@gmail.com

ÖZET Multiple miyelom (MM) tüm sağ kalımında son yıllarda belirgin bir artış sağlanmıştır. Ancak hala hastalarda nüks gelişmekte ve uygun tedavi bulunamamasına bağlı ölüm engellenememektedir. Uzun dönem emisyon sağlayabilecek yeni tedavi seçeneklerine refrakter MM hastalarında ihtiyaç vardır. Son yıllara kadar immün tedavilerle yapılan araştırmalar ile başarılı sonuçlar elde edilememişti ve ilk MM için immunoterapi onayı 2015 yılında yapılmıştır ve hala da geliştirmekte olan birçok tedavi bulunmaktadır. Bu derlemede, KAR-T ve KAR-NK hücre tedavileri gibi adoptif hücresel tedaviler anlatılmaktadır. Güncel klinik ve translasyonel gelişmeler ışığında devam eden BCMA hedeflenmiş hücresel tedavilerin klinik çalışmaların ve diğer yeni hedeflerdeki gelişmelerin sonuçlarına odaklanılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Multipl miyelom; immünoterapi, edinsel

ABSTRACT Multiple myeloma (MM) is a hematologic malignancy with significant improvements in overall survival over the last decade. However, patients still relapse and die due to a lack of treatment options. Ultimately, novel therapies with the potential for long-term remissions are needed for patients with advanced MM. Research efforts for such immune therapies were not successful until recently when the first immunotherapies for MM were approved in 2015 and many more are under development. In this review, we focus on adoptive cell therapies including CAR-T-cell and CAR-NK-cell therapies for patients with MM. We will provide an update on clinical and translational advances with a focus on results from ongoing clinical trials with BCMA-targeted cellular therapies and the development of other novel targets, changes in the manufacturing process, trials focusing on earlier lines of therapy and combinations with other therapies as well as off the shelf products.

Keywords: Multiple myeloma; immunotherapy, adoptive

Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde klonal plazma hücrelerinin malin proliferasyonu ile oluşmaktadır. İmmunmodülatör ilaçlar, proteazom inhibitörleri ve CD38 hedefleyen antikorlar gibi yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi ile MM hastalarının sağkalım süreleri uzamıştır. Ancak bu ilaçlardan üçüne direnç geliştiren hasta grubunda prognoz oldukça kötü olup sağ kalım süresi 12 aydan daha kısadır.[1] Üç sınıfa dirençli MM hastaları yeni mekanizmalarla etkili olabilen yeni ilaçlardan faydalanabilecektir. Ayrıca yeni tanı yüksek sitogenetik riskli veya ilk basamak tedaviden sonra erken nüks eden kötü tüm sağ kalıma (OS) sahip bu hastaların tedavi seçeneklerinde hala karşılanamamış açıklar bulunmaktadır.[2]

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) ve donör lenfosit infüzyonları sonrası uzun süreli remisyon ile bazı hastalarda donör T hücreleri tarafından graft-versus-miyelom etkisi sağlanabilmektedir. Ancak graft-versus-host hastalığı ve fırsatçı enfeksiyonlar ile morbidite ve mortalite artmaktadır ve günümüzde alternatif daha spesifik T-hücre tedavileri ile anti-tümör aktivite arttırılırken toksisite azaltılmaya çalışılmaktadır.[3] Bu stratejilerden biri de T hücrelerinin hedef miyelom hücrelerine karşı, kimerik antijen reseptörlerini (KAR) kodlayan genlerin tanıtılması ile yeniden prog-

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Cengiz Seval G, Topçuoğlu P. Multipl miyelomda KAR-T/KAR-NK. Kurt Yüksel M, Yürür Kutlay N, editörler. Laboratuvardan Kliniğe Hematoloji Alanında Yenilikçi Tedaviler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.75-83.

ramlanmasıdır. KAR'lar, bir antijen tanıma parçasının, hücre dışı bir ara bölge (menteşe) ve bir transmembran kapsayan eleman aracılığıyla bir T hücresi aktivasyon alanına (CD3ζ (CD247)) bağlandığı füzyon proteinleridir.[4] Antijen tanıma parçası genellikle tümör-reaktif monoklonal antikordan üretilmektedir fakat doğal ligand gibi diğer formları da olabilmektedir. KAR içine bir yardımcı uyarıcı alanın (bir veya daha fazla öğeden türetilen CD28, 4-1BB [TNFRS9, CD137 olarak da bilinmekte], OX40 [TNFRSF4, CD134 olarak da bilinmekte], ICOS, ve diğerleri)) dahil edilmesi, böyle bir alanı olmayan birinci nesil KAR'larla karşılaştırıldığında, değiştirilmiş T hücrelerinin artmış antitümör aktivitesi ile sonuçlanır. Tümör hücreleri, MHC ile sınırlı olmayan bir şekilde KAR-T hücreleri tarafından tanınır ve ortadan kaldırılırlar.[5-8]

MM'DE KAR-T HÜCRE TEDAVİLERİ

Miyelomda KAR-T çalışmaları, lenfoma ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) ile karşılaştırıldığında hala gelişme aşamasındadır. En sık çalışılan miyelom KAR hedefi; B-hücre maturasyon antijeni (BCMA), bir tümör nekroz faktör reseptörü süper-aile üyesi 17'dir (TNFRSF17).[9] BCMA, hematopoietik kök hücrelerde bulunmazken plazma hücreleri üzerindeki sürekli ekspresyonu nedeniyle ideal bir antijenik hedef olarak kabul edilir. Ligandların, B-hücresi Aktivasyon Faktörü (BAFF) ve A Proliferasyonu İndükleyen Ligand (APRIL), BCMA'ya bağlanması ve uyarılması ile kemik iliğinde plazma hücrelerinin büyümesi ve proliferasyonu uyarılmaktadır.[10] Her ne kadar BCMA ekspresyonu heterojen olsa da bütün MM hücrelerinde üniversal olarak bulunur ve fazla ekspresyonunun önemli bir prognostik değeri vardır.[11-13]

İlk BCMA-hedefleyen KAR bir dekattan kısa süre önce geliştirildi ve pre-klinik kanıtlar ışığında fonksiyonel olarak hedeflenebildiği gösterildi.[9] Bunu Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından yapılan ve nüks/dirençli MM'da (RRMM) etkinliğinin araştırıldığı ilk insan faz 1 klinik çalışması izledi (NCT02215967). NCI çalışmasında kullanılan en yüksek dozda ($9x10^6$ KAR-T hücreleri/kg) 16 hastanın 13'ünde (%81) (medyan önceki tedavi sayısı 10 olan) kısmi yanıt (KY) veya daha iyi yanıt (2 hastada (%13) tam yanıt (TY)) elde edilmiştir. Düşük dozlarda ($0,3x10^3$ -$3x10^6$ KAR-T hücreleri/kg) ise 10 hastanın 2'sinde (%20) KY veya daha iyi yanıt elde edilmiştir.[14,15] Bu umut vaat eden sonuçlardan sonra, birçok çalışmada BCMA-hedefleyen KAR-T hücrelerin etkinliği araştırılmıştır (Tablo 1). Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Mart 2021'de idecabtagene vicleucelin (ide-cel, Abecma ve bb2121) ve Şubat 2022'de de ciltacabtagene autoleucelin (cilta-cel, Carvykti) üç-sınıfa dirençli RRMM'de kullanımını onaylamıştır.

BCMA-HEDEFLEYEN KAR-T HÜCRELERİ

Idecabtagene vicleucel (Ide-cel)

Ide-cel, murin BCMA-hedefleyen tek-zincir değişken parçayı 4-1BB ko-stimulatuar motif ile birlikte sentezleyen KAR-T hücre ürünüdür. Faz I CRB-401 çalışmasında, 62 hastanın 47'sinde (%76) ≥KY ulaşıldığı ve bu hastaların da 24'ünde (%39) ≥TY elde edildiği görülmüştür. Yanıtlı hastalarda da ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH) negatiflik oranı ($<10^{-5}$ çekirdekli hücrede) yüksek olarak görülmüştür.[16,17] NCI çalışmasında da benzer olarak, yanıtın kalitesine dozun etkisi gösterilmiş $\geq 150x10^6$ KAR-T hücre verilen hastaların sadece çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY) ve üzeri bir yanıta ulaşabildiği görülmüş. Bütün tedavi edilen hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) 34 ay (%95 CI 19,2-NR (henüz ulaşılamamış)).[14,15] Ardışık Faz II KarMMa çalışmasında; üçlü sınıf dirençli 128 hastada idecabtagene vicleucel (hedef doz $450x10^6$ KAR-T hücre; aralık $150x10^6$- $450x10^6$) aktivitesi araştırılmıştır. Uygulanan bütün dozlar arasında; medyan 8,8 ay (%95 CI 5,6-11,6) PFS süresinde, 128 hastanın 94'ünde (%73) ≥KY (%95 CI 66-81); 42'sinde (%33) ≥TY (%95 CI 25-41) görülmüş. Tam yanıt ve üzeri yanıtı olan 42 hastanın 33'ünde (%79) ÖKH negatifliği de sağlandığı görüldü. Sonuçların $450x10^6$ hücrenin sabitlendiği grupta daha iyi sonuçlar elde edilmiş; 54 hastanın 44'ünde (%81) ≥KY, 21'inde (%39) ≥TY; medyan PFS 12,1 ay (%95 CI 8,8-12,3) ve medyan OS 19,4 ay (aralık; 18,2-NR).[18] İde-cel'in güvenirlilik ve etkinlik profili de bütün tedavi edilen popülasyonla (medyan yaş 61 yıl, aralık 33-78 yıl) ve ≥65 yaş hastalarla benzer olduğu görülmüş.[19] Yüksek sitogenetik risk profili, ekstramedüller hastalık (EMH) ve yüksek tümör yüküne sahip hastalarda da derin ve süreğen yanıtların elde edilebildiği bildirilmiştir.[20] Ancak Revize Uluslararası Evreleme Sistemi (R-ISS) evre 3 hastalığı olan hastalarda evre 1 ve 2 hastalığa göre, yanıt oranlarının daha düşük ve PFS'nin daha kısa olduğu görülmüş (≥TY: %10 (%95 CI 1,2-30) vs %39 (29-49); medyan PFS: 4,9 ay (1,8-8,2) vs 11,3 ay (%95 CI 6,1-12,2).[20]

Ciltacabtagene autoleucel

Cilta-cel, yüksek bağlanma aviditesi gösteren iki BCMA hedefleyen domaini (llama ağır-zincir antikorları) içeren 4-1BB tabanlı KAR-T hücre tedavisidir.[21] Ciltacel'in etkinliği, Amerika ve Avrupa'da yapılan ve üçlü sınıf dirençli MM hastaların dahil edildiği faz 1b/2 çalışmada (CARTITUDE-1) araştırılmıştır. Bu çalışmanın ön sonuçlarında; 97 hasta ciltacabtagebe autoleucel (hedef doz

TABLO 1: Multiple miyelom hastalarında BCMA-hedefleyen KAR-T hücrelerinin kullanıldığı klinik çalışmalar.

Çalışma Adı	Merkez/Sponsor	KAR	ScFV kaynağı	Faz	N	Antijen	Ortak sinyal alanı/ CD3z	Tasarım	Transfer yöntemi	Hücre Kaynağı	Hazırlık Rejimi	Doz (KAR T hücre/kg)	BCMA ekspresyonu	Yanıtlar	Toksisite	Sağkalım sonuçları
NCT02215967	NCI	KAR-BCMA	Fare	1	16	BCMA	CD28	2. jenerasyon	Retroviral	Otolog	CP/Flu	0.3-9.0x10^6	>%50	ORR: %81 (2 sTY, 8 ÇİKY, 3 KY)	CRS: 15 (%93.75), 2 Evre 4, 4 Evre 3, 7 Evre 2 ve 2 Evre 1	Medyan PFS: 7,2 ay
NCT03361748 (KarMMa)	Bluebird bio	bb2121/ Ide-cel	Fare	1	128	BCMA	4-1BB	2. jenerasyon	Lentiviral	Otolog	CP/Flu	150-450x10^6	>%50	ORR: %73 (%33 TY) ÖKH(<10^5 çekirdekli hücre):%26	1. CRS: %84, %5 Evre ≥3 2. Nörotoksisite: %18, %3 Evre ≥3	Medyan PFS: 8,8 ay
NCT03274219 (CRB-402)	Bluebird Bio	bb21217	Fare	1	46	BCMA	4-1BB + PI3K inhibitor alanı	2. jenerasyon	Lentiviral	Otolog	Flu/CP	15, 30, 45x10^7	>%50	ORR: 24 (%55), 8 (%18) ≥TY ve 13 (%30) ÇİKY Medyan yanıt süresi: 11.9 ay	1. CRS: %67, 14 Evre 1, 15 Evre 2, 1 Evre 3 ve 1 Evre 5 2. %22 nörotoksisite, 5 Evre 1, 2 Evre 2, 2 Evre 3, 1 Evre 4	NA
NCT03090659 (LEGEND-2)	Nanjing Legend Biotech Co	LCAR-B38M	Lama	1/2	57	BCMA için iki epitop (VHH1 ve VHH2)	4-1BB	2. jenerasyon	Lentiviral	Otolog	CP	0.5-5x10^6	Evet (üst sınır belirtilmemiş)	EMH için ORR: %82.4 Non-EMH için ORR: %90	1. CRS: %90, Evre 1 (%47), Evre 2 (%35); Evre 3 (%7) 2. Nörotoksisite: 1 (Evre 1), dozu 1.0 10^6 hücre/kg	Medyan takip: 25 ay EMD için Medyan PFS: 8.1 ay Non-EMD için Medyan PFS için non-EMD: 25 ay
NCT03090660	Nanjing Legend Biotech Co	LCAR-B38M	Fare	1	17	BCMA için iki epitop (VHH1 ve VHH2)	4-1BB	2. jenerasyon	Lentiviral	Otolog	CP	0.21-1.52x10^6	Evet (üst sınır belirtilmemiş)	ORR: %88.2 (13 sTY, 2 ÇİKY)	1. CRS:%100, 10 Evre 1/2, 6 Evre 3, ve 1 Evre 5. 2. Nörotoksisite yok	12 aylık PFS: %52.9
NCT03548207 (CARTITUDE-1)	Johnson & Johnson	JNJ-4528/ciltacel	Lama	1/2	25	BCMA için iki epitop (VHH1 ve VHH2)	4-1BB	2. jenerasyon	Lentiviral	Otolog	NA	0.75x10^6	Evet	ORR: %94.8 (sTY-%55.7, ÇİKY-%32, KY-%7.2) 6 aylık PFS: %87.4 6 aylık OS: %93.8	CRS: %44; %94.8 (%49.5 Evre 1, %39.2 Evre 2, %4.1 Evre 3 ve %1 Evre 5) Nörotoksisite: %20.6 (%10.3 Evre 3/4)	NA
NCT03430011 (EVOLVE)	Juno Therapeutics, Inc	JCARH125/orva-cel	İnsan	1/2	115	BCMA	4-1BB	2. jenerasyon	Lentiviral	Otolog	CP/Flu	50, 150, 300, 450 ve 600x10^6	NA	ORR: %82 (%27 TY)	1. CRS: %75, hepsi Evre 1 veya 2 2. Nörotoksisite: 3 (2 Evre 1, 1 Evre 3)	NA
NCT03975907 (LUMMICAR-1) China	CARsgen Therapeutics	CT053	İnsan	1	24	BCMA	4-1BB	2. jenerasyon	Lentiviral	Otolog	CP/Flu	1.0-1.5x10^8	Evet (üst sınır belirtilmemiş)	ORR: %100 (4 sTY, 1 TY, 3 ÇİKY ve 4 KY) TY/sTY sağlanan 5 hastanın ÖKH 10-5 duyarılıkta (-)	CRS: %91.7 (8 Evre 1 ve 3 Evre 2)	NA
NCT03915184 (LUMMICAR-2) North America	CARsgen Therapeutics	CT053	İnsan	1/2	20 dahil edildi 14 tedavi aldı	BCMA	4-1BB	2. jenerasyon	Lentiviral	Otolog	CP/Flu	8 hasta 1.5-1.8x10^8 6 hasta 2.5-3.0x10^8	Evet (üst sınır belirtilmemiş)	ORR: %100 (2 sTY, 2 TY, 1 ÇİKY ve 5 TY) 11 ÖKH 10-5 duyarlılıkta (-)	1. CRS: %86 Evre 1 veya 2 2. Nörotoksisite: 1 hastada evre 2	
NCT03070327	Poseida Therapeutics, Inc	MCARH171	İnsan	1	11	BCMA	4-1BB + EGFRt	2. jenerasyon	Retroviral	Otolog	CP/Flu	72-818x10^6	>%1	1. ORR: %64 2. Yüksek dozları (450x10^6) alan 5 hastada ORR %100	1. CRS: 6 (%60), 4 evre 1-2 ve 2 evre 3. 2. Evre 3 yok nörotoksisite	NA

0,75x10^6 KAR-T hücre/kg) ile tedavi edilmiş ve %97 yanıt oranı (65 hastada (%67) TY) elde edilmiş. On iki aylık PFS %77 (%95 CI 66-84) ve OS %89 (80-94).[22] Aynı KAR yapısı faz I LEGEND-2 çalışmasında daha az çok sıra tedavi kullanmış Çinli hasta popülasyonunda kullanılmıştır. Dört farklı çalışma merkezi, farklı hazırlama rejimleri ve değişen KAR-T hücre infüzyon metodları (split vs tek) kullanmışlar. Lenfodeplasyon için siklofosfamid ve 3 split KAR-T infüzyonları kullanan (n=57) bir merkezin sonuçlarında, medyan üç sıra tedavi kullanmış olan 50 hastada (%88) ≥KY elde edilmiş. Ayrıca yüksek TY (%78) ve ÖKH negatiflik (39 hastada %68) oranlarına erişile bilinmiştir. Medyan PFS 19,9 ay (%95 CI 9,6-31; TY'li hastalarda 28,2 ay (19,9-NR)) ve medyan OS 36,1 ay (%95 CI 26,4-NR; TY'li hastalarda NR (35-NR) olarak bulunmuştur.[23,24]

Diğer BCMA-hedefleyen KAR-T hücreleri

Klinikte birçok BCMA-hedefleyen KAR-T ürünleri geliştirilmekte ancak ide-cel ve ciltacel'e göre daha erken evrelerde araştırılmaktadır. Bunlardan biri orvacabtagene autoleucel (orva-cel olarak da bilinmekte), tam insan BCMA'e özel bağlanma kısmı bulunmaktadır. Üç sınıf tedaviyi de kullanan 100'den fazla hastada yapılan faz I/II EVOLVE çalışmasında, 62 hasta daha yüksek dozlarda (300x10^6-600x10^6 KAR-T hücresi) orva-cel ile tedavi edilmiştir. Bu yüksek dozlarda orva-cel oldukça etkin (≥KY %92 ve ≥TY %36) ve çok güvenilir bir profil göstermiştir.[25] Diğer umutlandırıcı KAR-T hücre ürünleri ise bb21217, CT053, CT103A, P-BCMA-101 ve ALLO-715'dir. Az hasta sayıları ve farklı hasta özellikleri nedeniyle çalışmaların karşılaştırılmasına dikkatli yaklaşılmalıdır. Ancak bütün bu klinik çalışmalarda, çoklu sıra tedavi almış hastalarda yüksek yanıt oranlarına (ilk yanıta kadar geçen süre medyan 14-30 gün) ulaşıla bilinmiştir (Tablo 2).[26]

NON-BCMA KAR-T HÜCRELERİ

Bir sonraki çığır açan molekülün ne zaman ortaya çıkacağı heyecanla beklenmektedir. Bu bağlamda değişik yüzey antijenleri araştırılmaktadır. Bu bölümde, daha iyi çalışılmış bazı miyelom antijenleri tarafından kaydedilen ilerlemeler anlatılacaktır (Tablo 3).

TABLO 2: Multiple miyelom hastalarında Non-BCMA KAR-T hücrelerinin kullanıldığı klinik çalışmalar.

Çalışma Adı	Sponsor firma	ScFV kaynağı	Faz	n	Antijen	KAR-ismi	Ortak sinyal alanı/ CD3z	Transfer metodu	Hücre kaynağı	Hazırlık Rejimi	Doz	Yanıtlar
NCT02135406	Pensilvanya Üniversitesi	Fare	1	10	CD19	CTL019/tisagenleceleucel	4-1BB	Lentiviral	Otolog	CP/Flu	1.1-6.0x10^8	ÇİKY: 6; KY: 2; PH: 2
NCT01886976	Çin PLA Hastanesi	Fare	1/2	5	CD138	CAR-T-138	4-1BB	Retroviral	Otolog	CP/Flu	0.44-1.51x10^7	SH: 4;PH: 1
NCT00881920	Baylor Medikal Koleji	Fare	1	16 (7MM)	κ hafif zincir	κ.CAR-Ts	CD28	Retroviral	Otolog	CP	2.0x10^8	7 MM hastasında 4 SH
NA	Avrupa Komisyonu ve CARAMBA	NA	1/2	25	SLAMF7	NA	NA + EGFRt	Uyuyan güzel	Otolog	NA	NA	NA
NCT03958656	Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)	NA	1	42	SLAMF7	NA	CD28 or 4-1BB/CD3z + inducible caspase 9 (iC9) cell-suicide	NA	Otolog	CP/Flu/Rimiducid	0.3-12.0x106	NA
NCT04142619	Cellectis S.A.	NA	1	18	SLAMF7 UCARTCS1 (TALENtargeted gene editing TCR and SLAMF7)	UCARTCS1	4-1BB	NA	Otolog	NA	NA	NA
NCT02203825	Celyad	İnsan	1	12	NKG2D ligand	NKG2D-CAR	DAP10	Retroviral	Otolog	Lenfosit deplesyonu yok	1–3 × 107	NA
NCT03464916	Sorrento Therapeutics, Inc.	NA	1	72	CD38	CAR2 Anti-CD38 A2	NA	NA	Otolog	NA	NA	NA
NCT03125577	Shenzhen GenoImmün Medikal Merkez	NA	1	100	CD38 + CD19	CD19 ve çeşitli CD'lerin kombinasyonu	CD28/CD137/ CD27 + inducible Casp9	Lentiviral	Otolog	Hasta bağımlı	Hasta ve hazırlık rejimi bağımlı	NA
EU-CART	EU Horizon 2020 program	NA	1/2	NA	CD44v6 (+HSV-TK suicide gene)	NA	CD28	Retroviral	Otolog	NA	NA	NA
NCT01716364	Peter MacCallum Kanser Merkezi, Avusturya	NA	1	6	Lewis Y	LeY	CD28	Retroviral	Otolog	NA	NA	NA
NCT03638206	Shenzhen BinDeBio Ltd.	NA	1/2	73	NY-ESO-1	NA	NA	NA	Otolog	CP/Flu	NA	NA

TABLO 3: KAR-T ve KAR-NK hücre tedavilerinin özellikleri.

	KAR-T Hücre tedavisi	KAR-NK Hücre Tedavisi
Verilerine ulaşılabilme	Klinik çalışma	Pre-klinik çalışma
İn-vivo devamlılık	Daha iyi	Kötü
CRS/Sitopeni	Daha sık	Daha az
Viral trandüksiyon etkinliği	Yüksek	Düşük
Allojeneik/hazır ürün kullanımı	Allojeneikte GvHH riski	GvHH riski yok
Tümörü tanıma	Yalnızca KAR'a bağlı	Nativ reseptör ve KAR'ı da içeren çoklu mekanizmalarla
KAR antijen azaltılması	Daha sık	Daha az

SLAMF7/CS1

RRMM için FDA onaylı ilk SLAMF7 insanlaştırılmış moAb olan elotuzumab'ın kullanılmaya başlanmasından sonra, sinyal veren lenfositik aktivasyon molekülü F7'nin (SLAMF7) KAR için hedeflenmesi gündeme gelmiştir.[27,28] Preklinik çalışmalarda elotuzumab'dan türetilen anti-SLAMF7 KAR-T hücreleri ile MM örneklerinde hızlı sitoliz ve ksenograftlarda ekstramedüller hücrelerin yok edilmesi sağlanmıştır.[29] Gelişmiş güvenlik ve tolere edilebilirlik için açık/kapalı intihar genini içeren SLAMF7 KAR-T hücreleri daha sonra klinik araştırmalar için geliştirildi (NCT03958656 ve NCT03710421). Bir Avrupalı grup ayrıca, Uyuyan Güzel (sleeping beauty) transpozon sisteminin viral olmayan gen transferi yaklaşımını kullanan yeni bir SLAMF7 KAR-T hücre modeli tasarladı. Tescilli ürünleri şu anda Faz I/II CARAMBA çalışmasında denenmektedir (https://www.caramba-cart.eu/patients/).[30]

En önemli dönüm noktalarından biri de allojeneik anti-SLAMF7 KAR-T hücrelerinin (UCARTCS1), FDA'nın MM'da klinik çalışmada (MELANI-01) kullanımını onayladığı ilk satın almaya hazır ürün olmasıdır. UCARTCS1, sağlıklı allojeneik T hücrelerinin TALEN gen düzenleme teknolojisi ile endojen TCR ve SLAMF7 ekspresyonunu elimine ederek graft versus host hastalığı riskini ve T-hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir.[31]

Özellikle yeni anti-SLAMF7/BCMA bispesifik KAR-T hücre ürünleri, tümörleri hedef alarak antijen kaybının üstesinden gelir ve bu mekanizmalar henüz preklinik gelişme aşamasındadır. Bu KAR-T'ler ile çift ligand bağlama kısımları (bir SLAMF7 ve diğeri BCMA için) ile tek zincir antikoru rastgele bağlanmakta ve aktivitesini bu şekilde T hücre eksprese eden bireysel KAR'lara göre daha fazla arttırdığı gösterilmiştir. PD1 kontrol noktası inhibitörler ile birlikte kullanımı ise in vivo tümör yok edilmesini hızlandırmaktadır.[32]

CD38

Anti-CD38 monoklonal antikorların (daratumumab ve isatuksimab) MM tedavisinde klinik başarısı, anti-CD28 KAR-T hücre geliştirilmesine neden olmuştur.[33-35] Preklinik anti-CD38 KAR-T hücre tedavisinin anti-miyelom etkinliğinin gösterilmesi ile de çeşitli klinik çalışmalara başlatılmıştır, bunlardan biri RRMM'de anti-CD38 KAR-T hücre monoterapisi (NCT03464916), diğerleri farklı KAR-T hücreleri ile kombinasyonunun, anti-BCMA, anti-CD19, anti-CD138, anti-CD56 ve anti-NY-ESO-1 içeren, etkinliğini araştırmaktadır.[36-38] Bir ikili-özgün anti-CD38/BCMA KAR-T hücre ürünü de değerlendirilmektedir (NCT03767751).

CD19

Olgun plazma hücresinde CD19 bulunmasa da az bir grup miyelom hücresine düşük CD19 ekspresyonu görülmektedir ve bu da ilaç direncini ve nüksü kolaylaştırabileceği için olası bir tedavi hedefi olabilir.[38,39] Anti-CD19 KAR-T hücreleri, Kymriah ile kanıt konseptli pilot çalışma planlanmıştır. On iki tedavi edilen hastanın 6'sı ÇİKY, 2'si KY ve diğer 2 hastada da PH gelişmiştir (NCT02135406). Anti-CD19/anti-BCMA KAR-T içeren bir KAR-T kokteyli ile mükemmel yanıt elde (%100 ORR) edildiği de bildirilmiştir (NCT03455972). Hastaların 1000-kat hücre ekspansiyonuna ulaştığı veri pik noktasında bile sadece hafif (Evre 1-2) CRS ve hiç nörotoksisite görülmemiştir.[40]

TACI

Transmembran aktivatör ve CAML interaktör (TACI), BCMA gibi TNF süper ailesinin bir üyesidir.[12] TACI ve BCMA ikisi de aynı aktive edici ligandları paylaşırlar; APRIL ve BAFF, reseptörlerine bağlandıkları zaman, MM gelişimini ve sağ kalımını önlerler. Bu biyolojik doğasına dayanarak, ligand temelli KAR-T hücreleri APRIL'e karşı yönlendirilmekte ve eş zamanlı olarak TACI ve BCMA sinyal yolaklarını hedef almaktadır.[41,42] Bir in vivo modelde, APRİL-yönlendirilmiş KAR-T hücreleri $BCMA^{+}TACI^{-}$ ve

$BCMA^{-}TACI^{+}$ tümörleri yok ettiği görülmüştür fakat monospesifik anti-BCMA KAR-T hücrelerinin $BCMA^{-}$ hücrelerin proliferasyonu engelleyemediği bunun da APRIL-yönlendirilmiş KAR-T hücrelerinin BCMA kaybı olan vakalardaki potansiyel uygulamalarından kaynaklandığı tahmin edilmektedir.[41] Yakın zamanda başka bir APRIL-hedefleyen KAR-T hücre ürünü ile saf moleküler tasarım bildirilmiştir.[42] Bu trimetrik APRIL-temelli KAR-T hücreleri monomerik olanlarla karşılaştırıldığında, BCMA ve TACI reseptörlerine bağlanmayı genişleterek sitolitik aktiviteyi arttırmaktadırlar.[42] Bu umut vaat edici preklinik sonuçlara rağmen sadece bir klinik çalışmada APRIL-hedefleyen KAR-T hücreleri kullanılmış ve etkisizlikten dolayı çalışma durdurulmuştur (NCT03287804).

TACI yüzey antijenini hedef alan bir KAR-T ürünü bildirilmiştir. Bispesifik TACI/BCMA KAR-T hücreleri ile hem in vivo hem de in vitro miyelom hücrelerine karşı sitotoksisite görülmüştür. Miyelom hücrelerinin yanında TACI'nin regülatör T hücre (Treg) immünsüpresyonunda da etkili olduğu bulunmuştur. TACI'yı hedefleyerek direk sitoliz üzerinden sitotoksisiteye neden olmaktadır fakat ayrıca konağın mikroçevresini de Treg'ler aracılığı ile etkileyerek iyi bir çift yönlü yaklaşım sağlanabilmektedir.[12,43]

CD138

CD138, MM hücrelerinde yüksek oranda eksprese olmaktadır ve klinikte plazma hücrelerinin seçimini sağlayan bir belirteçtir. Çin PLA Hastanesi'nde ikinci jenerasyon 4-1BB/CD3 CD138-hedeflenmiş KAR-T hücre ürünü MM'de monoterapi olarak denenmektedir, ancak sadece kısıtlı terapötik yanıt bildirilmiştir (NCT01886976). Bu veri küçük bir hasta grubundan (n=5) elde edildiği için sonuçların anlamlılığını doğrulamak gerekmektedir. Anti-CD138 KAR-T hücreleri diğer KAR-T hücre kokteyline (BCMA, CD38, CD19, SLAMF7) dahil edilebilir fakat bununla ilgili henüz elimizde bir veri bulunmamaktadır (NCT03196414).

Miyelom hücrelerinde aşırı ekspresyonuna rağmen CD138 epitel, endotel ve vasküler düz kas hücreleri gibi diğer normal dokularda da bulunabilir. Yine hedef açma/tümör kapama etkisinin önemini vurgulamak gerekmektedir. Bu sonuca, eski klinik çalışmalardaki anti-CD138 antikor-ilaç konjugatının MM tedavisinde araştırılması sırasında bazı hastalarda ciddi mukozal ve cilt toksisiteleri görülmesi sonucunda varılmıştır.[40]

G protein-coupled receptor, class C, group 5, member D (GPRC5D)-hedefleyen KAR-T hücreleri

GPRC5D, MM tanılı hastalarda immünoterapötik hedef olarak tanımlanmıştır ve BCMA antijen kaçış modelini de kapsayan bie etkinlik preklinik çalışmalarda göstermiştir. 2022'de Amerikan Hematoloji Kongresi'nde (ASH) sunulan Faz-I doz ayarlama çalışmasında; GPRC5D-hedefleyen KAR-T hücreleri tedavide, MCARH109, 17 çoklu sıra tedavi almış (BCMA tedavileri sonrası nüks eden hastalar da dahil edilmiş) myelom hastasında 4 farklı dozda kullanılmıştır. En fazla tolere edilebilen MCARH109 dozu $150x10^6$ KAR-T hücresi olmuş, $450x10^6$ doz verilen bir hastada evre 4 sitokin salınım sendromu (CRS) ve immün effektör hücreler-ilişkili nörotoksisite sendromu ve bu dozda tedavi edilen iki hastada da evre 3 tanımlanamayan nedenden kaynaklanan serebellar bozukluk gelişmiş. Değişen dozlarda ($25x10^6$-$150x10^6$ KAR-T hücreleri) tedavi edilen 12 hastada serebellar bozukluk, immün effektör hücreler-ilişkili nörotoksisite sendromu veya evre ≥3 CRS gelişmemiştir. Dahil edilen hastalarda yanıt oranı %70 olup bu oran $25x10^6$-$150x10^6$ KAR-T hücreleri alan hastaların %58'ini oluşturmaktaydı. Daha önceden BCMA tedavisi alan hastaların yanıt oranı da %70 ve $25x10^6$-$150x10^6$ KAR-T hücreleri arasında değişen dozlarda tedavi edilenlerde yanıt oranı ise %50 olarak bildirilmektedir.[44]

Diğerleri

KAR-T hücre tedavisi üzerine yoğun araştırmaların ortasında, çeşitli diğer hedef antijenler (CD56, Lewis Y, CD44v6 ve Kappa-hafif zincir) de incelenmektedir. Bu moleküller, yüzey antijenleri ve prognostik önemlerinden dolayı incelemeye alınmışlardır.[36] Bu KAR-T hücresi ürünlerinin denemelerinden elde edilen kapsamlı veriler çoğunlukla değerlendirme için henüz mevcut değil, ancak ilk sonuçları yayınlanmış olan bazıları için, orta ve düşük yanıt oranları bildirdiğinden fazla umut vadetmemektedir.[39] Plazma hücre biyolojisinde rol alan birçok farklı molekül (CD229, integrin β7, CD70 ve Cd126 (IL6R) gibi) de preklinik olarak araştırılmaktadır.[38,45]

MM'DE KAR-NK (DOĞAL ÖLDÜRÜCÜ) HÜCRE TEDAVİLERİ

Hücresel mühendislik, bireyselleştirme gereksinimini sınırlarken hastalığa özgüllüğü ve üstün güvenilirliği geliştirmek için önemlidir. NK hücreleri hücresel tedavi olarak etkilidir ve en önemli özelliği HLA uyuşumu gerektirmemesidir. NK hücreleri güçlü ve hızlı sitotoksisiteyi indükler ve bu, hücre bazlı anti-tümör tedavileri ve bu hücrelerin klinik uygulamada kullanımı için çok önemlidir. NK hücreleri tabanlı yaklaşımlar, bireysel hasta türetme gerekliliği olmaksızın hazır üretim için yüksek fizibiliteye sahip olabilir ancak bu ürünlerin in vitro ve in vivo çoğaltılmasının zor olduğu akılda tutulmalıdır.[46]

NK hücrelerinin ilk tanımlanan özelliği non-spesifik olarak tümör hücrelerini öldürmektir. Ayrıca, tümör hücrelerine bağlanan antikorların NK sitotoksik fonksiyonunu uyardığı CD16 ekspresyonu tarafından indüklenen antikora bağlı hücre aracılı sitotoksisitenin (ADCC) anahtar aracıları olduğu da bilinmektedir. KAR-T hücrelerinin hematolojik kanserler için olağanüstü başarısı ile, tümör bağışıklığı alanında NK hücrelerine de artan bir ilgi oluşmuştur (Tablo 3). NK hücreleri, doğal sitotoksisite reseptörleri (NKR'ler), doğal öldürücü grup 2D (NKG2D) ve DNAX aksesuar molekülü 1 (DNAM-1) gibi sinerjistik olarak ve en önemlisi de KAR'dan bağımsız olarak yapışabilen, sitotoksisiteye neden olan ve hedef antijen kaybını baypas edebilme potansiyeline sahiptirler.[47,48] Şu anda, NK hücreleri, NK hücre hatları (NK-92, KHYG-1, NKL, NKG, YT, vb.) ve göbek kordonu kanından NKC (UCB), periferik kandan (PB) ve uyarılmış pluripotent kök hücrelerden (iPSC'ler) elde edilebilmektedirler.[46]

NK-92MI hücrelerinin genetik modifikasyonu ile anti-CD138 KAR'a ait miyelom ksenograft modellerindeki pre-klinik sonuçlarda, etkin sitotoksisite sağlanabildiği ve insan NK-92 hücrelerinde eksprese olan CS1-özel KAR'ın viral kısmı gelişiminin belirgin şekilde baskılandığı ve sağkalımı uzattığı görülmüştür.[49] NKG2D-KAR-NK hücreleri ve BCMA-KAR-NK hücreleri pre-klinik çalışmalarda miyelom hücrelerini eradike etmekte eşit etki göstermiştir.[50]

2019'da 20 BCMA ekspresyonu olan RRMM hastasının dahil edilmesinin planlandığı Çin'de açılan bir çalışmada; hastalar Asclepius Teknoloji Şirket Grubu (NCT03940833) tarafından geliştirilen BCMA-KAR-NK-92 hücreleri ile tedavi edilmeye başlanmıştır.[49]

Günümüzde, NK immünobiyolojisinin anlaşılması, yeni anti-tümör tedaviler için bir rehber olmuştur. NK hücrelerinin benzersiz anti-tümör özellikleri vardır. Tümör antijenlerinin tanınması, hastaların NK hücre bankaları yaratmayı ve kişiselleştirilmiş KAR-NK hücreleri üretmeyi mümkün kılan HLA fenotipinden bağımsızdır.[51,52] Önümüzdeki birkaç yıl içinde klinik sonuçlar biriktikçe, KAR-NK hücre tedavileri tümör immünoterapisinde kapsamlı ilerlemelere neden olabilecektir. Ayrıca, bağışıklık kontrol noktalarının inhibisyonunu içeren ve tümör mikro ortamını hedefleyen kombine tedavi, KAR-NK hücre tabanlı immünoterapi için yeni bir yol açabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2018. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2021. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/.
2. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. Leukemia. 2019;33(9):2266-75. doi: 10.1038/s41375-019-0435-7.
3. Gagelmann N, Riecken K, Wolschke C, Berger C, Ayuk FA, Fehse B, et al. Development of CAR-T cell therapies for multiple myeloma. Leukemia. 2020;34(9):2317-32. doi: 10.1038/s41375-020-0930-x.
4. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(2):720-4. doi: 10.1073/pnas.90.2.720.
5. Long AH, Haso WM, Shern JF, Wanhainen KM, Murgai M, Ingaramo M, et al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. Nat Med. 2015;21(6):581-90. doi: 10.1038/nm.3838.
6. Milone MC, Fish JD, Carpenito C, Carroll RG, Binder GK, Teachey D, et al. Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo. Mol Ther. 2009;17(8):1453-64. doi: 10.1038/mt.2009.83. Erratum in: Mol Ther. 2015;23(7):1278.
7. Philipson BI, O'Connor RS, May MJ, June CH, Albelda SM, Milone MC. 4-1BB costimulation promotes CAR T cell survival through noncanonical NF-κB signaling. Sci Signal. 2020;13(625):eaay8248. doi: 10.1126/scisignal.aay8248.
8. Krause A, Guo HF, Latouche JB, Tan C, Cheung NK, Sadelain M. Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes. J Exp Med. 1998;188(4):619-26. doi: 10.1084/jem.188.4.619.
9. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, Rose JJ, Raffeld M, Yang S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2013;19(8):2048-60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2422.
10. Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. Blood Cancer J. 2021;11(4):84. doi: 10.1038/s41408-021-00469-5.
11. Seckinger A, Delgado JA, Moser S, Moreno L, Neuber B, Grab A, et al. Target expression, generation, preclinical activity, and pharmacokinetics of the BCMA-t cell bispecific antibody EM801 for multiple myeloma treatment. Cancer Cell. 2017;31(3):396-410. doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.002.
12. Moreaux J, Cremer FW, Reme T, Raab M, Mahtouk K, Kaukel P, et al. The level of TACI gene expression in myeloma cells is associated with a signature of microenvironment dependence versus a plasmablastic signature. Blood. 2005;106(3):1021-30. doi: 10.1182/blood-2004-11-4512.
13. Tai YT, Acharya C, An G, Moschetta M, Zhong MY, Feng X, et al. APRIL and BCMA promote human multiple myeloma growth and immunosuppression in the bone marrow microenvironment. Blood. 2016;127(25):3225-36. doi: 10.1182/blood-2016-01-691162.
14. Ali SA, Shi V, Maric I, Wang M, Stroncek DF, Rose JJ, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. Blood. 2016;128(13):1688-700. doi: 10.1182/blood-2016-04-711903.

15. Brudno JN, Maric I, Hartman SD, Rose JJ, Wang M, Lam N, et al. T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor-prognosis relapsed multiple myeloma. J Clin Oncol. 2018;36(22):2267-80. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8084.

16. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2019;380(18):1726-37. doi: 10.1056/NEJMoa1817226.

17. Lin Y, Raje N, Berdeja J, Siegel DS, Jagannath S, Madduri D, et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: updated results from phase 1 CRB-401 study. Blood. 2020;136 (suppl 1):26-7. doi: 10.1182/blood-2020-134324.

18. Munshi N, Anderson LD Jr, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel; bb2121), a BCMA-targeted CAR T-cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma(RRMM): initial KarMMa results. Proc Am Soc Clin Oncol. 2020;38:8503 (abstr).

19. Berdeja J, Raje N, Siegel D, Lin Y, Anderson LD, Rodriguez-Otero P, et al. Efficacy and safety of idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) in elderly patients with relapsed and refractory multiple myeloma: KarMMa subgroup analysis. Blood. 2020;136 (suppl 1):16-7.

20. Raje N, Siegel D, Jagannath S, Lonial S, Munshi NC, Moreau P, et al. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121) in relapsed and refractory multiple myeloma: analyses of high-risk subgroups in the KarMMa study. Blood. 2020;136 (suppl 1):3234.

21. Zhao WH, Liu J, Wang BY, Chen YX, Cao XM, Yang Y, et al. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2018;11(1):141. doi: 10.1186/s13045-018-0681-6.

22. Madduri D, Berdeja J, Usmani S, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. CARTITUDE-1: phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen- directed chimeric antigen receptor T-cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2020;136 (suppl 1):177.

23. Wang B, Zhao W, Liu J, Chen YX, Cao XM, Yang Y, et al. Long-term follow-up of a phase 1, first-in-human open-label study of LCAR-B38M, a structurally differentiated chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy targeting B-cell maturation antigen (BCMA), in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Blood. 2019;134 (suppl 1):579. doi: 10.1182/blood-2019-124953.

24. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. Lancet. 2021;398:314-24.

25. Mailankody S, Jakubowiak A, Htut M, Costa LJ, Lee K, Ganguly S, et al. Orvacabtagene autoleucel (orva-cel), a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR T cell therapy for patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): update of the phase 1/2 EVOLVE study (NCT03430011). Proc Am Soc Clin Oncol. 2020;38:8504. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8504.

26. van de Donk NWCJ, Usmani SZ, Yong K. CAR T-cell therapy for multiple myeloma: state of the art and prospects. Lancet Haematol. 2021;8(6):e446-e61. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00057-0.

27. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2018;379(19):1811-22. doi: 10.1056/NEJMoa1805762.

28. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al; ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;373(7):621-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654.

29. Gogishvili T, Danhof S, Prommersberger S, Rydzek J, Schreder M, Brede C, et al. SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7+ normal lymphocytes. Blood. 2017;130(26):2838-47. doi: 10.1182/blood-2017-04-778423.

30. Miskey C, Amberger M, Reiser M, Prommersberger S, Beckmann J, Machwirth M, et al. Genomic analyses of SLAMF7 CAR-T cells manufactured by sleeping beauty transposon gene transfer for immunotherapy of multiple myeloma. BioRxiv. 2019. doi: 10.1101/675009.

31. Mathur R, Zhang Z, He J, Galetto R, Gouble A, Chion-Sotinelet I, et al. Universal SLAMF7-specific CAR T-cells as treatment for multiple myeloma. Blood. 2017:130:502. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.502.502.

32. Zah E, Nam E, Bhuvan V, Tran U, Ji BY, Gosliner SB, et al. Systematically optimized BCMA/CS1 bispecific CAR-T cells robustly control heterogeneous multiple myeloma. Nat Commun. 2020;11(1):2283. doi: 10.1038/s41467-020-16160-5.

33. Usmani SZ, Nahi H, Plesner T, Weiss BM, Bahlis NJ, Belch A, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials. Lancet Haematol. 2020;7(6):e447-e55. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30081-8.

34. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10027):1551-60. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.

35. Martin T, Baz R, Benson DM, Lendvai N, Wolf J, Munster P, et al. A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2017;129(25):3294-303. doi: 10.1182/blood-2016-09-740787.

36. Ghosh A, Mailankody S, Giralt SA, Landgren CO, Smith EL, Brentjens RJ. CAR T cell therapy for multiple myeloma: where are we now and where are we headed? Leuk Lymphoma. 2018;59(9):2056-67. doi: 10.1080/10428194.2017.1393668.

37. Drent E, Groen RW, Noort WA, Themeli M, Lammerts van Bueren JJ, Parren PW, et al. Pre-clinical evaluation of CD38 chimeric antigen receptor engineered T cells for the treatment of multiple myeloma. Haematologica. 2016;101(5):616-25. doi: 10.3324/haematol.2015.137620.

38. Timmers M, Roex G, Wang Y, Campillo-Davo D, Van Tendeloo VFI, Chu Y, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cell therapy in multiple myeloma: beyond b cell maturation antigen. Front Immunol. 2019;10:1613. doi: 10.3389/fimmu.2019.01613.

39. Lin Q, Zhao J, Song Y, Liu D. Recent updates on CAR T clinical trials for multiple myeloma. Mol Cancer. 2019;18(1):154. doi: 10.1186/s12943-019-1092-1.

40. Ormhøj M, Bedoya F, Frigault MJ, Maus MV. CARs in the lead against multiple myeloma. Curr Hematol Malig Rep. 2017;12(2):119-25. doi: 10.1007/s11899-017-0373-2.

41. Lee L, Draper B, Chaplin N, Philip B, Chin M, Galas-Filipowicz D, et al. An APRIL-based chimeric antigen receptor for dual targeting of BCMA and TACI in multiple myeloma. Blood. 2018;131(7):746-58. doi: 10.1182/blood-2017-05-781351.

42. Schmidts A, Ormhøj M, Choi BD, Taylor AO, Bouffard AA, Scarfò I, et al. Rational design of a trimeric APRIL-based CAR-binding domain enables efficient targeting of multiple myeloma. Blood Adv. 2019;3(21):3248-60. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000703.

43. Tai YT, Lin L, Xing L, Cho SF, Yu T, Acharya C, et al. APRIL signaling via TACI mediates immunosuppression by T regulatory cells in multiple myeloma: therapeutic implications. Leukemia. 2019;33(2):426-38. doi: 10.1038/s41375-018-0242-6.

44. Bal S, Kocoglu MH, Nadeem O, Htut M, Gregory T, Anderson LD, et al. Clinical activity of BMS-986393 (CC-95266), a G protein-coupled receptor class C Group 5 member D (GPRC5D)-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in patients with relapsed and/or refractory (R/R) multiple myeloma (MM): first results from a phase 1, multicenter, open-label study. Blood 2022:138 (Supplement 1):364.

45. Mishra AK, Kemler I, Dingli D. Development of CAR-T cell constructs with broad anti-tumor tropism. Blood. 2020;136 (Supplement 1):24. doi: 10.1182/blood-2020-136704.

46. Rezvani K, Rouce R, Liu E, Shpall E. Engineering natural killer cells for cancer immunotherapy. Mol Ther. 2017;25(8):1769-81. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.06.012.

47. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. Nat Immunol. 2008;9(5):503-10. doi: 10.1038/ni1582.

48. Sivori S, Vacca P, Del Zotto G, Munari E, Mingari MC, Moretta L. Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications. Cell Mol Immunol. 2019;16(5):430-41. doi: 10.1038/s41423-019-0206-4.

49. Chu J, Deng Y, Benson DM, He S, Hughes T, Zhang J, et al. CS1-specific chimeric antigen receptor (CAR)-engineered natural killer cells enhance in vitro and in vivo antitumor activity against human multiple myeloma. Leukemia. 2014;28(4):917-27. doi: 10.1038/leu.2013.279.

50. Maroto-Martín E, Encinas J, García-Ortiz A, Alonso R, Leivas A, Paciello ML, et al. NKG2D and BCMA-CAR NK cells efficiently eliminate multiple myeloma cells. A comprehensive comparison between two clinically relevant CARs. European Hematology Association Library; 2019.

51. Wang L, Dou M, Ma Q, Yao R, Liu J. Chimeric antigen receptor (CAR)-modified NK cells against cancer: Opportunities and challenges. Int Immunopharmacol. 2019;74:105695. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105695.

52. Wang W, Jiang J, Wu C. CAR-NK for tumor immunotherapy: Clinical transformation and future prospects. Cancer Lett. 2020;472:175-80. doi: 10.1016/j.canlet.2019.11.033.