

Kan navelsträngs- blod vara källa för allogena CAR-T-celler?

CAR-T-behandling blir allt viktigare för svårbehandlade patienter med akut lymfatisk leukemi, lymfom och myelom. Ett problem är att skörd och odla patientens T-celler är praktiskt omständligt med leukaferes och sen ett par veckors väntan på att de modifierade T-cellerna (CAR-T) skall komma tillbaka från speciella högrisklaboratorier, vilket tar 3–4 veckor. En del patienter har så aggressiv sjukdom att de blir för sjuka under väntetiden så CAR-T-behandling blir omöjlig att genomföra. En fördel vore om man kan ha allogena CAR-T-celler på "apotekets hylla" för direkt användning.

Flera olika förslag finns för allogena CAR-T-celler som tex genetiskt modifierade (HLA-snöpta) celler och NK/T celler allt för att patienten skall acceptera cellerna som sina egna. En annan möjlighet är att använda navelsträngsblod.

En fallrapport nyligen publicerad (Marra et al) har beskrivit sådan behandling. Det är en patient med Philadelphia positiv akut lymfatisk leukemi som efter återfall efter cytotatika, blinatumomab, ponatinib och allogen BMT får allogena CAR-T-celler från navelsträngsblod med vektorn brexucabtagen autocleucel. Patienten är följd i 6 månader och har inga tecken på återfall eller "graft-versus-host" (GVH) problem.

Navelsträngs T-celler har flera fördelar för CAR-T-cellsproduktion:

- Lätt att få tag i
- T-cellerna har bra kvalitet för CAR-T-produktion med mycket omogna T-celler och hög andel gamma/delta T-celler vilket borde ge bra behandlingsresultat
- T-cellerna har låg Il10 produktion och lågt antal T-re-

gulatoriska celler vilket borde ge låg risk för de vanliga CAR-T-biverkningarna i form av cytokinfrisättningssyndrom och immunrelaterad neurologisk biverkan

- Troligen låg risk för immunologisk avstötning/biverkningar

Eftersom navelsträngsblod har använts vid allogena benmärgstransplantationer i många år borde det inte vara så stora regulatoriska problem att börja använda navelsträngsblod för CAR-T-cell produktion.

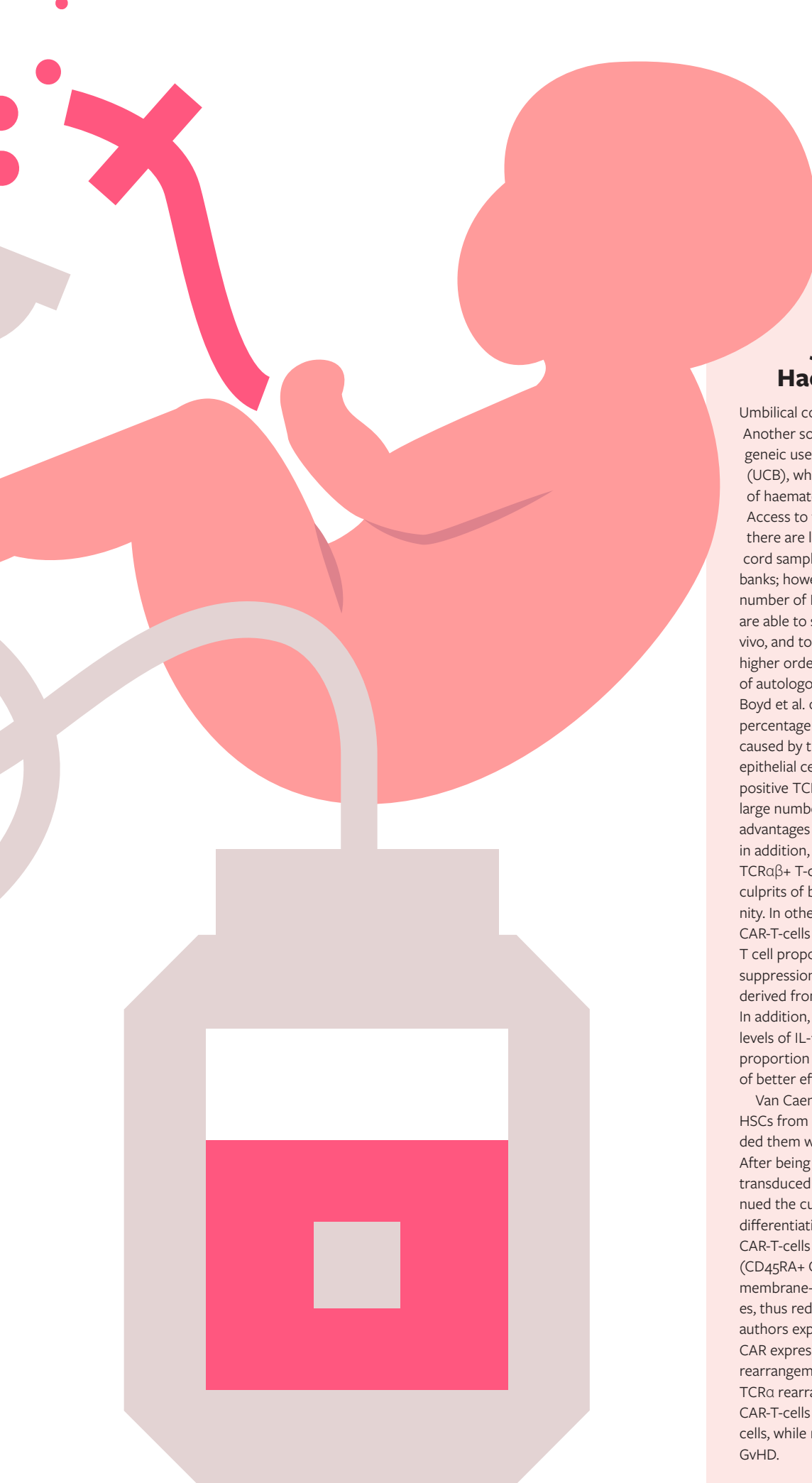
Referens

Marra et al Eur J Haematol. July 2024 (1):127-129, Yu et al Front Immunol June2023;14: 1139482



Text HANS HAGBERG

Docent, överläkare, Onkologkliniken,
Akademiska sjukhuset, Uppsala
hans.hagberg@akademiska.se



Utdrag ur European Journal of Haematology

Umbilical cord blood T-cells
Another source of T-cells for allogeneic use is umbilical cord blood (UCB), which is an enriched source of haematopoietic stem cells (HSCs). Access to this source would be easy as there are large numbers of umbilical cord samples cryopreserved in cell banks; however, there is a limited total number of HSCs in each UCB. HSCs are able to self-renew and expand *ex vivo*, and to differentiate into T-cells, at higher orders than in the manufacture of autologous T-cells. Furthermore, Boyd et al. obtained from UCB a high percentage of $\gamma\delta$ T-cells, which may be caused by the lack of thymic cortical epithelial cells, which are necessary for positive TCR $\alpha\beta$ selection. Producing large numbers of these cells has many advantages as mentioned above and, in addition, selection could eliminate TCR $\alpha\beta$ + T-cells, which are the major culprits of both GvHD and autoimmunity. In other study, Liu et al. saw that CAR-T-cells from UCB had higher naïve T cell proportions and longer tumour suppression *in vivo* than CAR-T-cells derived from patient peripheral blood. In addition, this product released lower levels of IL-10 and contained a lower proportion of Tregs, which is indicative of better efficacy.

Van Caeneghem et al. selected CD34+ HSCs from cord blood and expanded them with OP9-DL1 feeder cells. After being T-lineage committed, they transduced the CAR gene and continued the culture with OP9-DL1 cells, differentiating them into T-cells. These CAR-T-cells had a naïve cell phenotype (CD45RA+ CD62L+) and also lacked membrane-expressed TCR $\alpha\beta$ complexes, thus reducing the risk of GvHD. The authors explained that this is because CAR expression suppressed TCR β rearrangements and drastically reduced TCR α rearrangements. Therefore, these CAR-T-cells effectively eliminate tumour cells, while reducing the induction of GvHD.