



ملخص البحث السادس

تحرير المحدد المستضدي "Epitope Editing" يسمح بتطوير العلاجات المناعية المستهدفة لسرطان الدم النخاعي الحاد

Gabriele Casirati^{1,2}, Andrea Cosentino^{1,3}, Adele Mucci¹, Mohammed S. Mahmoud^{1,4},
Iratxe Ugarte Zabala^{1,5}, Jing Zeng¹, Scott B. Ficarro^{6,7}, Denise Klatt¹, Christian Brendel^{1,8},
Alessandro Rambaldi³, Jerome Ritz^{1,8}, Jarrod A. Marto^{6,7}, Danilo Pellin^{1,8}, Daniel Bauer^{1,8},
Scott A. Armstrong^{1,8}, Pietro Genovese^{1,8†}

Published in: *Nature* August, 2023

ISSN: 0028-0836

على الرغم من الفعالية المذهلة التي لوحظت عند استهداف مستضد سلالة يمكن الاستغناء عنه ، مثل CD19 في B-ALL^{1,2} ، فإن التطبيق الأوسع للعلاجات المناعية بالتبني يعوقه غياب المستضدات المقيدة بالورم. تستهدف العلاجات المناعية لسرطان الدم النخاعي الحاد (AML) الجينات التي تعبر عنها الخلايا الجذعية / السلفية المكونة للدم (HSPC) أو الخلايا النخاعية المتميزة ، مما يؤدي إلى سمية لا تطاق على الهدف / خارج الورم. هنا ، نظهر أن تحرير المحدد المستضدي لـ HSPCs المانحة المستخدمة في زراعة نخاع العظم تمنح سلالات المكونة للدم مقاومة انتقائية لـ CAR-T أو الأجسام المضادة وحيدة النسيلة (mAb) ، دون التأثير على وظيفة البروتين أو تنظيمه. تسمح هذه الاستراتيجية باستهداف الجينات الضرورية للبقاء على قيد الحياة من سرطان الدم بغض النظر عن التعبير المشترك على HSPCs ، مما يقلل من خطر الهروب المناعي للورم. من خلال إجراء رسم خرائط المحددات المستضدية ومسح المكتبات ، حددنا تغييرات الأحماض الأمينية التي تلغي ارتباط mAb العلاجي الذي يستهدف FLT3 و CD123 و KIT وقمنا بتحسين نهج تحرير القاعدة base editing لإدخالها في CD34 + HSPCs ، والتي تحتفظ بقدرة تمايز طويلة الأجل ومتعددة السلالات. بعد العلاج بمستقبلات المستضدات الكيميرية CAR-T ، أكدنا مقاومة للخلايا المحررة و استئصال للخلايا المشتقة من سرطان الدم النقوي الحاد (AML). علاوة على ذلك ، أظهرنا أن التحرير المتعدد للمحددات المستضدية لـ HSPCs أمر ممكن ويسمح بعلاجات مناعية أكثر فعالية ضد أهداف متعددة دون تكبد سميات متداخلة خارج الورم. نتصور أن هذا النهج سيوفر فرصا جديدة لعلاج سرطان الدم النخاعي الحاد الانتكاسي / المقاوم والسماح بتمهيد conditioning أكثر أمانا.