

# ALVOS TERAPÊUTICOS NO MIELOMA MÚLTIPLO

O Mieloma Múltiplo é uma doença hematológica que requer abordagens terapêuticas específicas. Alvos terapêuticos desempenham um papel vital no tratamento, visando características específicas das células cancerosas.



## CD19<sup>1-3</sup>

**CARACTERÍSTICAS** Também conhecido como B4. É uma proteína transmembrana específica de células B. Expresso em quase todos os estágios do desenvolvimento de células B.

**VANTAGENS** Estudos mostraram que células CAR-T anti-CD19 podem eliminar células de mieloma positivas para CD19 in vitro.

**DESVANTAGENS** É expresso apenas em uma pequena fração de células de mieloma.

**TERAPIAS/DROGAS DIRECIONADAS** Estudos mostraram que as células CAR-T anti-CD19 podem eliminar as células do mieloma CD19-positivo in vitro. Um ensaio clínico combinando células CAR-T anti-CD19 (CTL019) com altas doses de melfalano e transplante autólogo de células-tronco para tratar pacientes com RRMM mostrou que CTL019 pode melhorar a duração da resposta da terapia padrão de mieloma múltiplo, visando e precipitando respostas imunes secundárias contra células em proliferação de mieloma múltiplo (NCT02135406).

## CD38<sup>1,4-6</sup>

**CARACTERÍSTICAS** É uma glicoproteína transmembrana de baixa expressão em linfócitos, células mielóides e alguns tecidos não hematopoiéticos.

**VANTAGENS** É altamente expresso em células de Mieloma Múltiplo (MM) de pacientes com MM.

**DESVANTAGENS** Também expressos em células tronco hemopoiéticas, precursores mielóides e tecidos sólidos, incluindo o sistema nervoso. Toxicidade fora do tumor pode limitar o uso de células Car-T.

**TERAPIAS/DROGAS DIRECIONADAS** Daratumumabe(anticorpo monoclonal) / Isatuximabe( anticorpo monoclonal)

## CD138<sup>1</sup>

**CARACTERÍSTICAS** Também denominado Syndecan-1, SDC1 e SYND1, é um proteoglicano de sulfato de heparano expresso na superfície celular e pertence à família syndecan. Está envolvido na proliferação celular, migração, adesão celular, interação com matriz celular e morfogênese.

**VANTAGENS** É abundantemente expresso em células epiteliais, plasmócitos diferenciados e células MM.

**DESVANTAGENS** Liga-se a fatores de crescimento, como fator de crescimento de hepatócitos e fator de crescimento epidérmico, promove a sobrevivência e proliferação de células malignas na medula óssea e atua sinergicamente com o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1R), e integrina  $\alpha\beta_5$  para prevenir a apoptose de células de mieloma.

**TERAPIAS/DROGAS DIRECIONADAS** Houve um ensaio clínico utilizando células CART-138 para tratar 5 pacientes com RRMM, e os resultados mostraram que 4 pacientes alcançaram doença estável (NCT01886976) / Outro ensaio clínico utilizando CAR-T anti-CD138 para tratar pacientes com RRMM está em andamento (NCT03672318).

## SLAMF7<sup>1,7</sup>

**CARACTERÍSTICAS** Também conhecido como CS1. É uma proteína glicosilada da superfície celular e pertence à família da molécula de ativação de linfócitos de sinalização (SLAM).

**VANTAGENS** Altamente expresso em células plasmáticas malignas, tanto no mieloma múltiplo recentemente diagnosticado/refratário, independente da estratificação de risco citogenético.

**DESVANTAGENS** Também expressos em células Natural Killer (NK), um subconjunto de células T. células B ativadas, células dendríticas e macrófagos. A expressão em células T pode causar morte de células T dirigida por células Car-T e limitar a proliferação de células Car-T.

**TERAPIAS/DROGAS DIRECIONADAS** Estudos mostraram que as células CAR-T anti-CD19 podem eliminar as células do mieloma CD19-positivo in vitro. Um ensaio clínico combinando células CAR-T anti-CD19 (CTL019) com altas doses de melfalano e transplante autólogo de células-tronco para tratar pacientes com RRMM mostrou que CTL019 pode melhorar a duração da resposta da terapia padrão de mieloma múltiplo, visando e precipitando respostas imunes secundárias contra células em proliferação de mieloma múltiplo (NCT02135406).

## FcRH5<sup>4,8,9</sup>

**CARACTERÍSTICAS** O receptor Fc-homólogo 5 (FcRH5, também conhecido como CD307, IRTA2) é um antígeno de diferenciação homólogo à família de receptores Fc, que é expresso exclusivamente na linhagem de células B.

**VANTAGENS** É uma proteína de membrana tipo I que é expressa em células B e células plasmáticas e é encontrada em células de mieloma com prevalência próxima de 100%. O FcRH5 pode ser detectado já em células pré-B, e sua expressão é retida em células plasmáticas normais, ao contrário de outros marcadores de superfície de células B, como CD19 e CD20 16. A expressão de FcRH5 é regulada positivamente em plasmócitos malignos no MM em comparação com plasmócitos normais.

**DESVANTAGENS** Resistência: Como acontece com muitas terapias direcionadas, as células de mieloma podem desenvolver resistência ao tratamento direcionado ao FcRH5 ao longo do tempo. Personalização Necessária: A terapia direcionada ao FcRH5 pode precisar ser personalizada para cada paciente com base em suas características específicas de mieloma, tornando-a potencialmente mais complexa.

**TERAPIAS/DROGAS DIRECIONADAS** Células CAR-T biespecíficas de FcRH5/BCMA reconheceram eficientemente células MM que expressam FcRH5 e/ou BCMA e exibiram eficácia melhorada, em comparação com células CAR-T mono-específicas in vivo. Estas descobertas sugerem que o direcionamento do FcRH5 com células CAR-T pode representar um caminho terapêutico promissor para o MM.

## CD229<sup>1</sup>

**CARACTERÍSTICAS** Também chamado de membro da família 3 da molécula de ativação de linfócitos sinalizadores (SLAMF3) e Ly9, é um membro da superfamília das imunoglobulinas.

**VANTAGENS** É expresso em células tumorais e células precursoras do MM em todos os pacientes com MM.

**DESvantagens** Desempenha um papel importante na sobrevivência das células do MM.

**TERAPIAS/DROGAS DIRECIONADAS** In vivo e in vitro, as células CAR-T anti-CD229 apresentaram forte citotoxicidade e seletividade contra células MM.

## BCMA(2)<sup>1, 3,10-14</sup>

**CARACTERÍSTICAS** BCMA (antígeno de maturação de células B, CD269, TNFRSF13C) é uma proteína transmembrana tipo III e pertence à família do receptor do fator de necrose tumoral.

**VANTAGENS** É expresso principalmente em células B normais terminalmente diferenciadas e plasmablastos e também expresso em todas as células MM na maioria dos pacientes.

**DESvantagens** O BCMA Solúvel que é clivado da superfície celular circula livremente no sangue pode interferir no direcionamento das terapias direcionadas ao BCMA para as células cancerígenas. Perda do antígeno BCMA na doença recidivante

**TERAPIAS/DROGAS DIRECIONADAS** Carvykti (Car-T) / Belantamabe mafodotin (Anticorpo com droga conjugada) / Teclistamab (anticorpo biespecífico).

## GPRC5D(3)<sup>1,4,15, 16</sup>

**CARACTERÍSTICAS** Receptor órfão acoplado à proteína G, membro D da classe C do grupo 5, é um novo receptor de superfície.

**VANTAGENS** É expressa na medula óssea de pacientes com MM.

**DESvantagens** Sua expressão em tecidos normais é limitada aos folículos capilares

**TERAPIAS / DROGAS DIRECIONADAS** Talquetamabe (anticorpo biespecífico) / CAR-T anti-GPRC5D podem eliminar células MM primárias obtidas por aspiração de medula óssea in vitro e podem erradicar células MM em modelos de xenoinxerto de mieloma múltiplo humano para aumentar sua sobrevivência in vivo (ensaios pré-clínicos)

## Ligantes NKG2D<sup>1</sup>

**CARACTERÍSTICAS** O grupo natural killer 2, membro D (NKG2D), é um importante receptor ativador que pode reconhecer uma variedade de ligantes.

**VANTAGENS** São encontrados em uma variedade de doenças malignas hematológicas, incluindo MM. / Estudos em camundongos demonstraram eficácia das células NKG2D CAR-T na erradicação do MM estabelecido e na indução de imunidade contra a recorrência do tumor.

**DESvantagens** Ensaio clínico de fase I envolvendo o tratamento de 5 pacientes RRMM com células NKG2D CAR-T, os pacientes não receberam resposta (NCT02203825).

**TERAPIAS/DROGAS DIRECIONADAS** Estudos em camundongos mostraram eficácia das células NKG2D CAR-T na erradicação do MM estabelecido e na indução de imunidade contra a recorrência tumoral. No entanto, em um ensaio clínico de fase I envolvendo o tratamento de 5 pacientes RRMM com células NKG2D CAR-T, os pacientes não receberam resposta (NCT02203825).

## CD44v6<sup>1</sup>

**CARACTERÍSTICAS** O receptor de ácido hialurônico CD44 é uma glicoproteína de membrana de classe I que é superexpressa em tumores hematológicos.

**VANTAGENS** Em particular, a isoforma variante 6 (CD44v6) que é amplamente expressa em linhas celulares de MM e pouco expressa em células normais, incluindo células T activadas, queratinócitos e monócitos.

**DESvantagens** Embora o CD44 seja expresso universalmente, o padrão de expressão das suas isoformas de splicing alternativo é relativamente restrito em tumores.

**TERAPIAS/DROGAS DIRECIONADAS** Estudos demonstraram que as células CAR-T anti-CD44v6 apresentam fortes efeitos antitumorais no mieloma múltiplo (MM) in vivo e in vitro. Esperava-se que um ensaio clínico multicêntrico de fase I/IIa, aberto e contínuo, começasse no quarto trimestre de 2018 para o tratamento de pacientes com RRMM com células CAR-T anti-CD44v6.

1. Feng D, Sun J. Overview of anti-BCMA CAR-T immunotherapy for multiple myeloma and relapsed/refractory multiple myeloma. *Scand J Immunol.* 2020;92(2):e12910. 2. Hay KA, Turtle CJ. Chimeric antigen receptor (CAR) T cells: lessons learned from targeting of CD19 in B-cell malignancies. *Drugs.* 2017;77(3):237-245; 3. Yan Z, Cao J, Cheng H, et al. A combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CART cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Hematol.* 2019;6:e521-e529. 4. Costa LJ, Hungria V, Mohy M, Mateos MV. Como eu trato o mieloma múltiplo refratário de classe tripla. *Irmão J Haematol.* 2022 Jul;198(2):244-256. DOI: 10.1111/bjh.18185. Epub 2022 Abr 3. PMID: 35373352. 5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dalinvi® (daratumumabe) - Nova Indicação. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/dalinvi-r-sc-daratumumabe-nova-indicacao-1>. Acesso em: 15 de setembro de 2023; 6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sarclisa® (isatuximabe) - Nova Indicação. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/sarclisa-r-isatuximabe-nova-indicacao>. Acesso em: 15 de setembro de 2023. 7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Emluciti® (elotuzumabe) - Nova Indicação. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/emliciti-elotuzumabe-nova-indicacao>. Acesso em: 15 de setembro de 2023. 8. Adam D, Cohen, Simon J, Harrison, Amrita Krishnan, Rafael Fonseca, Peter A Forsberg, et al. Initial Clinical Activity and Safety of BFCR4350A, a FcRH5/CD3 T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 42-43. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136985> 9. Jang D, Huang H, Qin H, et al. Chimeric antigen receptor T cells targeting FcRH5 provide robust tumour-specific responses in murine xenograft models of multiple myeloma. *Nat Commun.* 2023 Jun 20;14(1):3642. doi: 10.1038/s41467-023-39395-4. PMID: 37339964; PMCID: PMC10282100. 10. Roex G, Timmers M, Wouters K, et al. Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2020 Dec 3;13(1):164. doi: 10.1186/s13045-020-01001-1. PMID: 33272302; PMCID: PMC7713173. 11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Carta de Aprovação Carvykti®. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/CartadeAprovaoCarvykti.pdf>. Acesso em: 15 de setembro de 2023; 12. San-Miguel, J., Dhakal, B., Yong, K., Spencer, A., Anguille, S., Mateos, M. V., ... Einsele, H. (2023). Cíta-cel ou Cuidados Padrão no Mieloma Múltiplo Refratário à Lenalidomida. *New England Journal of Medicine*, 389(4), 335-347. DOI: 10.1056/NEJMoa2303379. Acesso em: 15 de setembro de 2023; 13. Food and Drug Administration (FDA). FDA Granted Accelerated Approval for Belantamab Mafodotin (Blenrep) in Multiple Myeloma. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-granted-accelerated-approval-belantamab-mafodotin-blmf-multiple-myeloma>. Acesso em: 15 de setembro de 2023; 14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Tecvayi® (teclistamabe) - Novo Registro. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/tecvayi-teclistamabe-novo-registro>. Acesso em: 15 de setembro de 2023; 15. Moreau, P., Garfall, A. L., van de Donk, N. W. C. J., Nahi, H., San-Miguel, J. F., Oriol, A., Nooka, A. K., Martin, T., Rosinol, L., Chari, A., Karlin, L., Benboubker, L., et al. (2022); 16. Food and Drug Administration (FDA). FDA concede aprovação acelerada ao talquetamab-tgvs para mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-talquetamab-tgvs-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma>. Acesso em: 15 de setembro de 2023