

Studi translazionali e di tossicologia per un anticorpo monoclonale per il trattamento della leucemia mieloide acuta

M. Binaschi, S. Manzini

Menarini Ricerche, Pomezia, Roma, Italia

MEN1112 è un anticorpo diretto contro un nuovo antigene di membrana CD157/Bst1 che è espresso su alcune cellule del sangue come monociti e neutrofilii. È stato dimostrato che questo antigene è espresso anche nel 100% dei blasti leucemici di pazienti con la leucemia mieloide acuta sia all'esordio che alla ricaduta.

Il MEN1112 è un anticorpo umanizzato defucosilato caratterizzato da un'elevata affinità sia per l'antigene CD157/Bst1 che per FCgammaR espressi dalle cellule effettrici NK, capace quindi di mediare potenti risposte ADCC con conseguente deplezione dei blasti leucemici.

Studi transazionali ex vivo hanno permesso di evidenziare l'espressione dell'antigene e l'effetto farmacologico ADCC di deplezione sia nel sangue periferico che in preparati midollari sia dei pazienti che nei donatori sani.

Per la selezione della specie rilevante in cui attuare la tossicologia sono stati eseguiti studi di (i) BLASTA SEARCH per omologia di sequenza dell'antigene (ii) affinità di MEN1112 (iii) espressione dell'antigene su cellule ematiche (iv) tissue cross reactivity e (v) conferma ex vivo dell'effetto farmacologico di deplezione granulocitaria.

L'insieme di questi studi ha permesso di selezionare NHP come specie rilevante. In tale specie è stato quindi disegnato un protocollo di tossicologia sub-cronica (1 mese) caratterizzato da estese valutazioni ematologiche, analisi del rilascio di citochine, valutazioni di immunogenicità e di tossicocinetica.