

Szelektált és génmódosított immunsejtek:

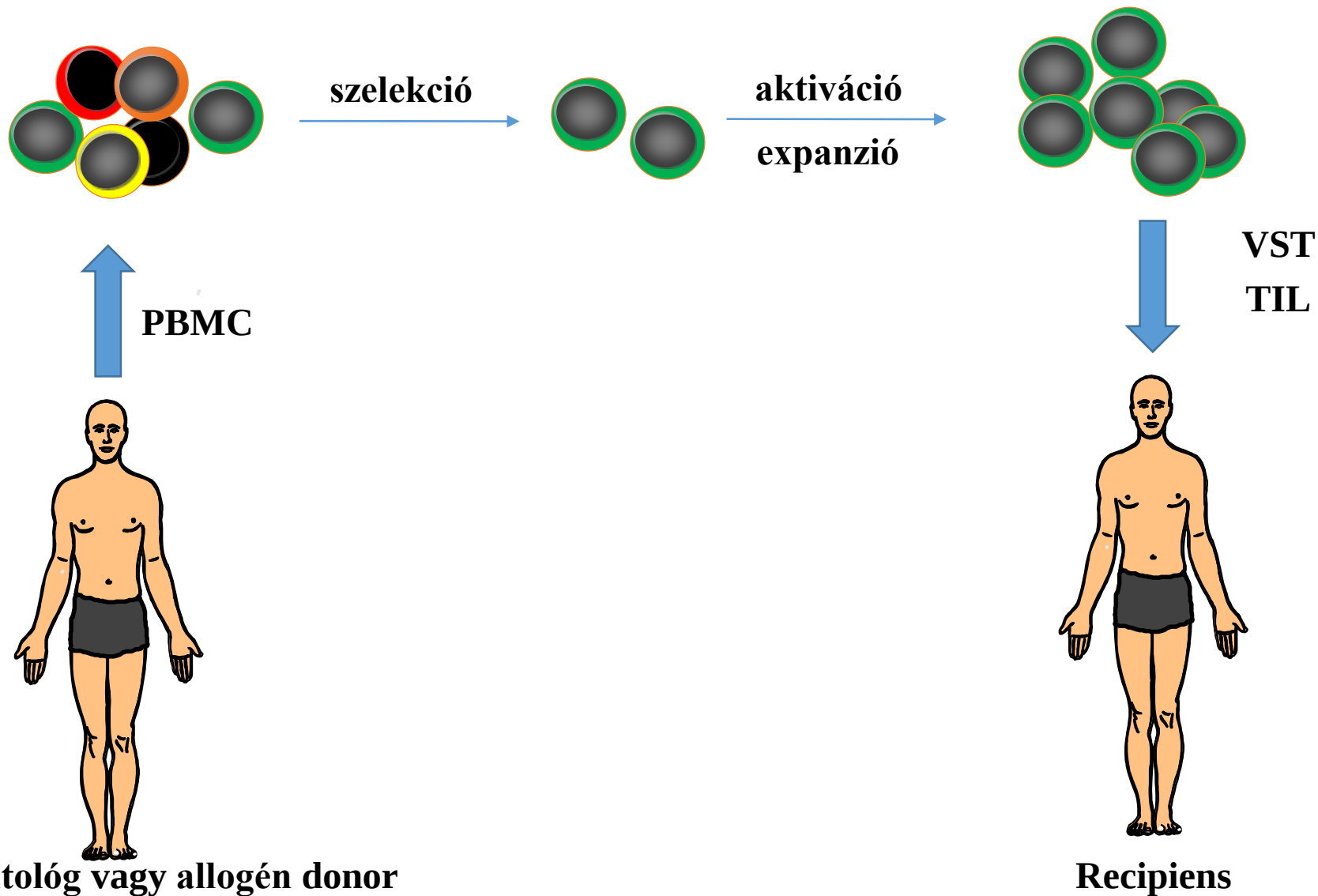
Új fegyverek „nem csak” az onkológiában

Szőőr Árpád

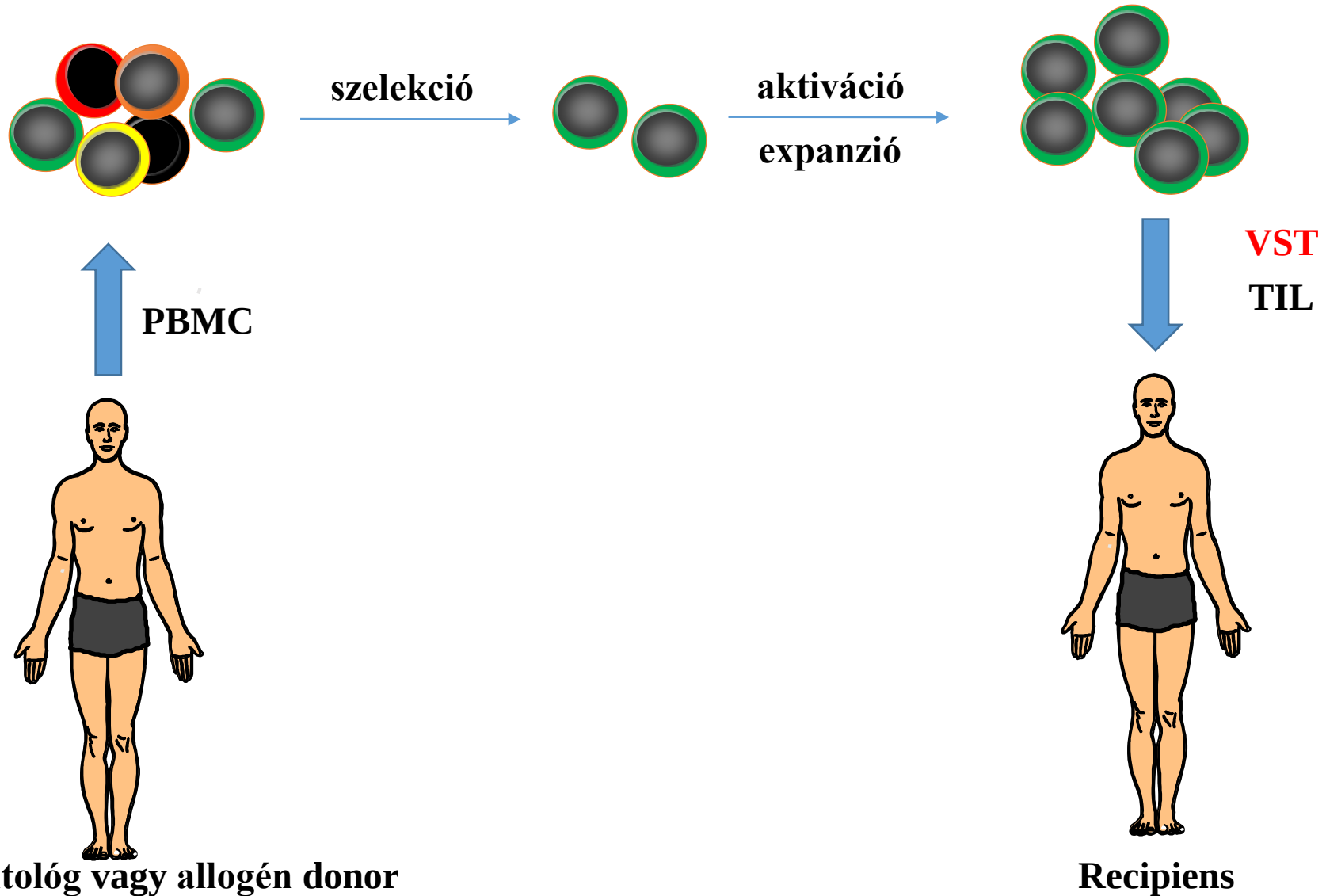
Debreceni Egyetem ÁOK Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet



Szelektált T-sejt terápia



Szelektált T-sejt terápia – VST



Probléma

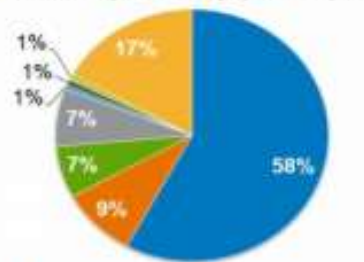
- **Fertőzőses komplikációk HSCT-t követően:**
 - Világszerte általános probléma
 - HSCT-hez kapcsolódó immunszuppresszív kezelés következménye
 - **Karakterisztika:**
 - **Opportunista fertőzések**
 - **Atipikus tünetek**
 - **Késői diagnózis**
 - **Emelkedő mortalitás**

HSCT kockázatai - fertőzések

Causes of Death after HLA-Matched Sibling HCT done in 2014-2015

Died within 100 days post-transplant

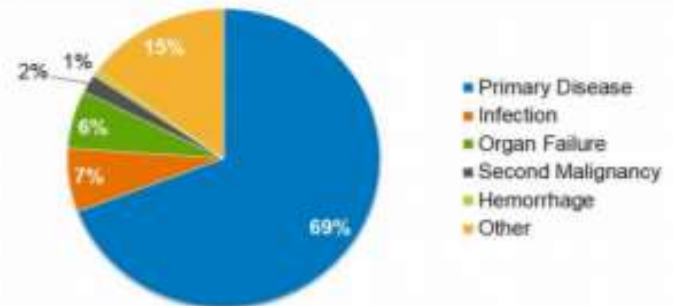
Died at or beyond 100 days post-transplant*



*Data reflects 3-year mortality

17

Causes of Death after Autologous HCT done in 2014-2015



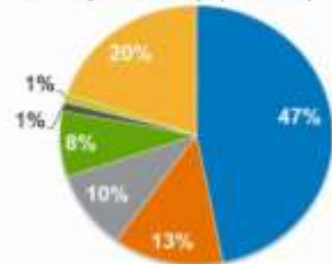
Data reflects 3-year mortality

18

Causes of Death after Unrelated Donor HCT done in 2014-2015

Died within 100 days post-transplant

Died at or beyond 100 days post-transplant*



* Data reflects 3-year mortality

19

Early mortality from infections

autoHSCT 7%
alloHSCT sibling 20%
alloHSCT UD 20%

Jellemző vírusok

Latent infections		Sporadic infections	
virus	% seropositive patients	virus	% infections
HSV 1/2	50-90%	RSV	5-15%
VZV	>90%	Parainfluenza	5-10%
CMV	45-90%	Influenza	<5%
HHV-6	>90%	Adenovirus	<5%
EBV	>90%	Rhinovirus	<5%
BKV	>90%	Metapneumovirus	5-20%

- **Vírusfertőzés – problémák:**
 - **Nincs hatékony terápia**
 - **A rendelkezésre álló terápia tovább ronthatja a beteg állapotát**
 - **Rezisztencia alakul ki**

Megoldás

Vírus Specifikus T-sejtek adoptív átültetése

VST transzfer stratégiák:

- nem manipulált limfocita infúziók HLA-match szeropozitív donoroktól:
 - Nagy rizikó – GVHD

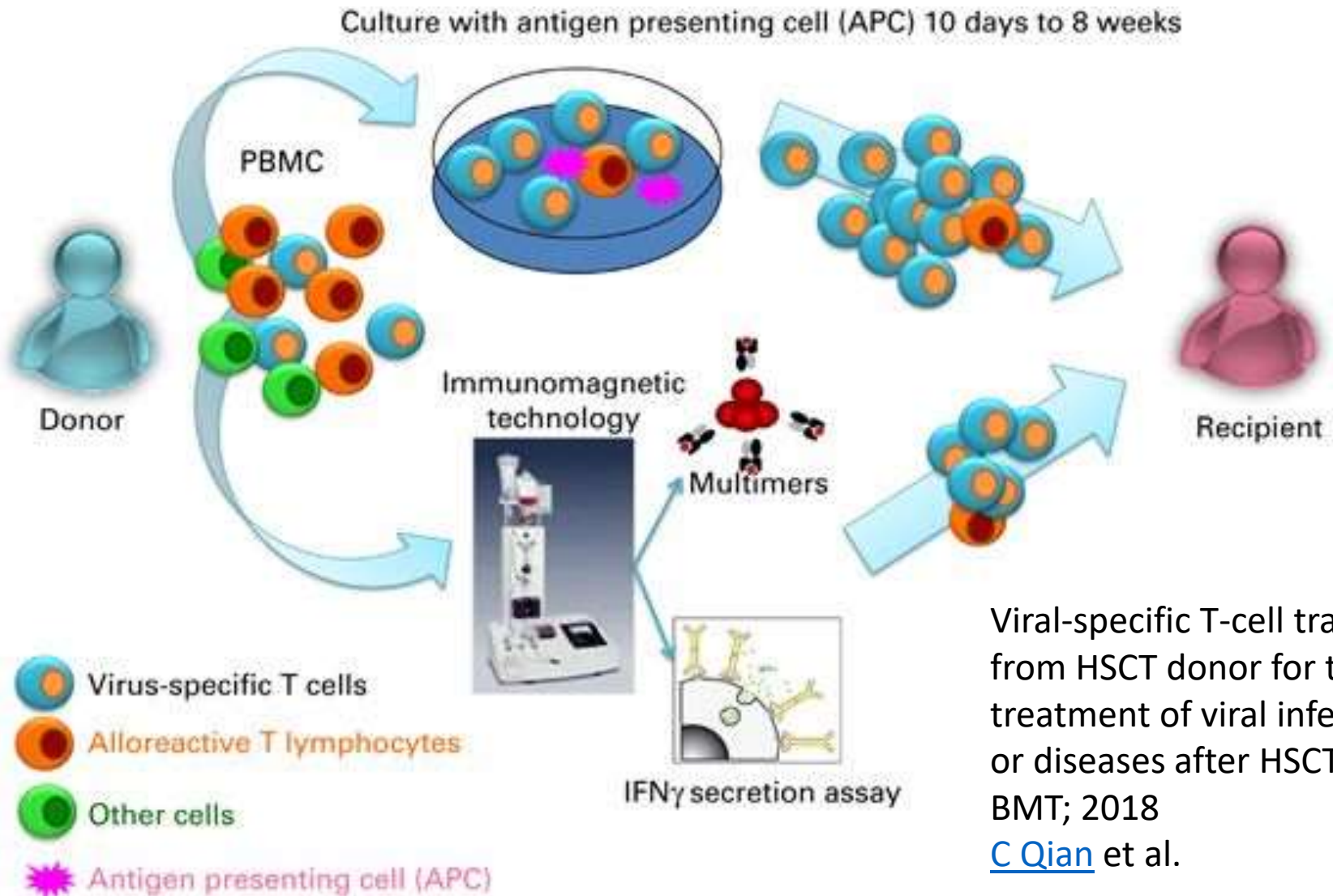
Megoldás

Vírus Specifikus T-sejtek adoptív átültetése

VST transzfer stratégiák:

- nem manipulált limfocita infúziók HLA-match szeropozitív donoroktól:
 - Nagy rizikó – GVHD
- Szelektált készítmények
 - target nagy hatásfokú felismerése
 - Relatív biztonságos
 - Profilaktikusan is alkalmazható
 - Elsősorban autológ és HLA-match sejtek
 - Nem Off-The-Shelf

Szelekció háttere



Viral-specific T-cell transfer from HSCT donor for the treatment of viral infections or diseases after HSCT BMT; 2018
[C Qian](#) et al.

Szelektálás típusai

Antigen/APC	Előny	Hátrány
Teljes vírus/vírus lizátum	Hatásos antigén	Élő vírus, hosszas előállítás
Vírus proteinek	Kész termék	Kevésbé hatásos antigén
Vírus vektorok	Reprodukálható	Hosszú előállítás
Peptid mixek	Reprodukálható, kész termékek	Megelőzően immundomináns fenotípus tesztelése
Dendritikus sejtek	Potens stimulátor	Limitált sejtszám, nehézkes
Monociták	Könnyen izolálható	Kis hatékonyság
Arteficiális APC	Könnyen expandálható, előállítható	Donorvariabilis hatásosság

Klinikai hatásosság - CMV

N	Method of T cell selection	Antigen presentation	GVHD occurrences	CMV status	Reference/institution
18	IFN- γ capture	Peptide mixes of pp65	3 patients with grade I aGVHD; 3 patients with grade II/III aGVHD; 3 patients with cGVHD	11 developed CMV reactivation, all responded to antivirals or repeat infusion of T cells	(46)/UCL ^a
7	<i>Ex vivo</i> expansion	CMV lysate and peptide mixes of pp65	No GVHD	Only 1 patient had persistent CMV viremia,	(54)/MKP ^b
14	<i>Ex vivo</i> expansion	Dendritic cells with CMV-infected fibroblasts	3 patients developed grade I/II aGVHD, all responding to steroids	No CMV disease, CMV immunity restored	(55)/FHCRC ^c
16	<i>Ex vivo</i> expansion	Dendritic cells with CMV-infected fibroblasts	3 patients with grade I aGVHD only	8 patients also required ganciclovir but subsequently cleared viremia	(10)/UCL
25	<i>Ex vivo</i> expansion	CMV antigen; only CD4 clonal population infused	1 case of GVHD	7 patients with CMV reactivation; 5 patients with clinical disease; 2 patient deaths from CMV	(56)/U of Perugia ^d
18	IFN- γ capture	pp65 protein	1 case of GVHD	4 patients died of CMV-related disease; 15 patients with <i>in vivo</i> expansion	(57)/UCH ^e
9	<i>Ex vivo</i> expansion	Dendritic cells with peptide mix (pp65)	3 patients with grade III aGVHD, with one associated death; 2 patients with cGVHD	2 patients with reactivation not requiring treatment	(59)/U of Sydney ^g
16	<i>Ex vivo</i> expansion	Dendritic cells with peptide mix (pp65)	No GVHD	14 patients cleared CMV	(60)/MSKCC ^h

Klinikai hatásosság - EBV

39	<i>Ex vivo</i> expansion	PBMCs with LCLs	No aGVHD or new cases of GVHD	EBV-specific immunity restored, clearance of viremia, no PTLT	(49)/SJCRH ^j
10	IFN- γ capture	EBNA1 overlapping peptide mixtures	1 patient with Grade I/II aGVHD	Expansion of EBV-specific T cells in 8 patients and clinical/virologic response in 7 patients	(47)/UCH
114	<i>Ex vivo</i> expansion	PBMCs with LCLs	No <i>de novo</i> GVHD; 8 patients with reactivation of Grade I/II GVHD; 11 patients with limited cGVHD; 2 patients with extensive cGVHD	No PTLT development; remission of preexisting PTLT in 11 of 13 patients	(48)/BCM ^l
19	<i>Ex vivo</i> expansion	T cells with LCLs	No GVHD	Resolution of PTLT in 13 patients;	(64)/MSKCC
36	<i>Ex vivo</i> expansion	T cells with LCLs	No aGVHD, 4 patients with limited cGVHD	No PTLT development	(65)/SJCRH
42	<i>Ex vivo</i> expansion	T cells with LCLs	No GVHD	No PTLT development, reconstitution of EBV-specific immunity	(66)/SJCRH

Klinikai hatásosság – több vírus ellen

EBV-CMV-Adeno	10	<i>Ex vivo</i> expansion	Dendritic cells nucleofected with viral plasmids: EBV (LMP1, LMP2, bzl1f), CMV (IE1, pp65), adenovirus (hexon, penton)	1 grade I/II GVHD	8 patients with CR; 1 patient with stable EBV disease without PTLD	(81)/BCM
EBV-Adeno	12	<i>Ex vivo</i> expansion	PBMCs with Ad5f35 vector and LCLs	No GVHD	Expansion of virus-specific immunity, resolution or prevention of clinical disease	(11)/BCM
EBV-CMV-Adeno	11	<i>Ex vivo</i> expansion	PBMCs with LCLs transformed with Ad5f35-CMVpp65 vector	No GVHD	Expansion of EBV- and CMV-specific immunity in all patients, adenovirus-specific immunity in patients with clinical disease; clearance of all clinical disease	(80)/BCM
EBV-CMV-Adeno-BKV-HHV6	11	<i>Ex vivo</i> expansion	PBMCs with pepmixes (LMP2, BZLF, EBNA1, penton, hexon, pp65, IE-1, VP1, large T, U11, U14, U90)	1 grade II aGVHD	No viral reactivation in 3 patients infused prophylactically; EBV—5 patients with CR, including PTLD; CMV—2 patients with CR, 1 PR; adenovirus—1CR; BKV—5 patients with CR, 1	(75)/BCM

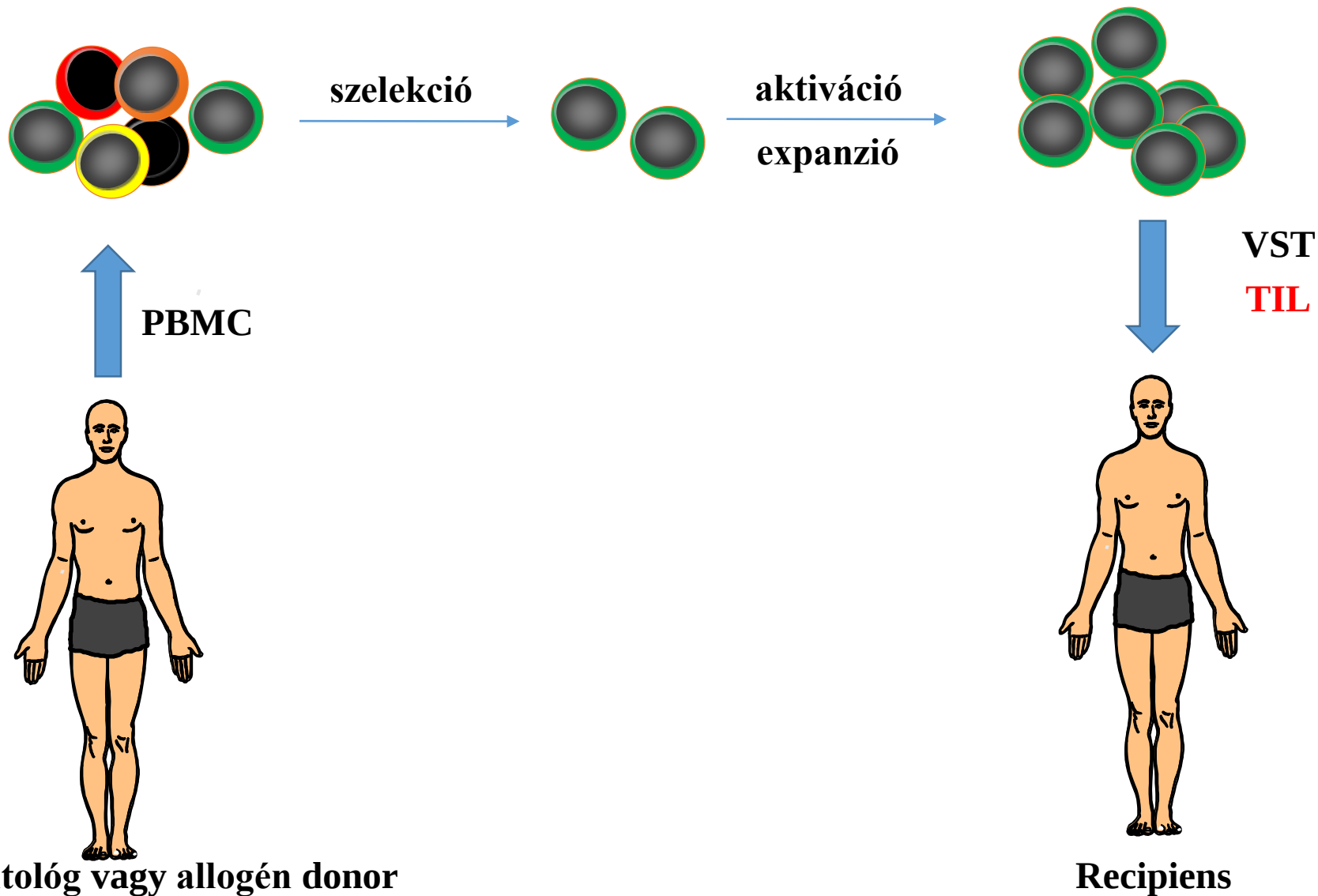
Klinikai hatásosság – 3rd party donor

EBV	8	<i>Ex vivo</i> expansion	PBMCs with LCLs	No GVHD	3 patients with CR; 1 patient with PR, subsequently refused treatment; 2 patients with no response; 2 patients passed away before evaluation (unrelated to VSTs)	(85) /U of Edinburgh ^p
EBV	33	<i>Ex vivo</i> expansion	PBMCs with LCLs	No GVHD	21 patients with CR or PR; 6 month OS 79%	(86) /U of Edinburgh
EBV-CMV-Adeno	50	<i>Ex vivo</i> expansion	PBMCs with LCLs transformed with Ad5f35-CMVpp65 vector	6 with grade I GVHD; 1 with grade II GVHD, 1 with grade III GVHD	17 of 23 with PR/CR for CMV; 14 of 18 PR/CR for adenovirus; 6 of 9 PR/CR for EBV	(22) /BCM
EBV	2	<i>Ex vivo</i> expansion	PBMCs with LCLs	No GVHD	Both with CR	(87) /MSKCC

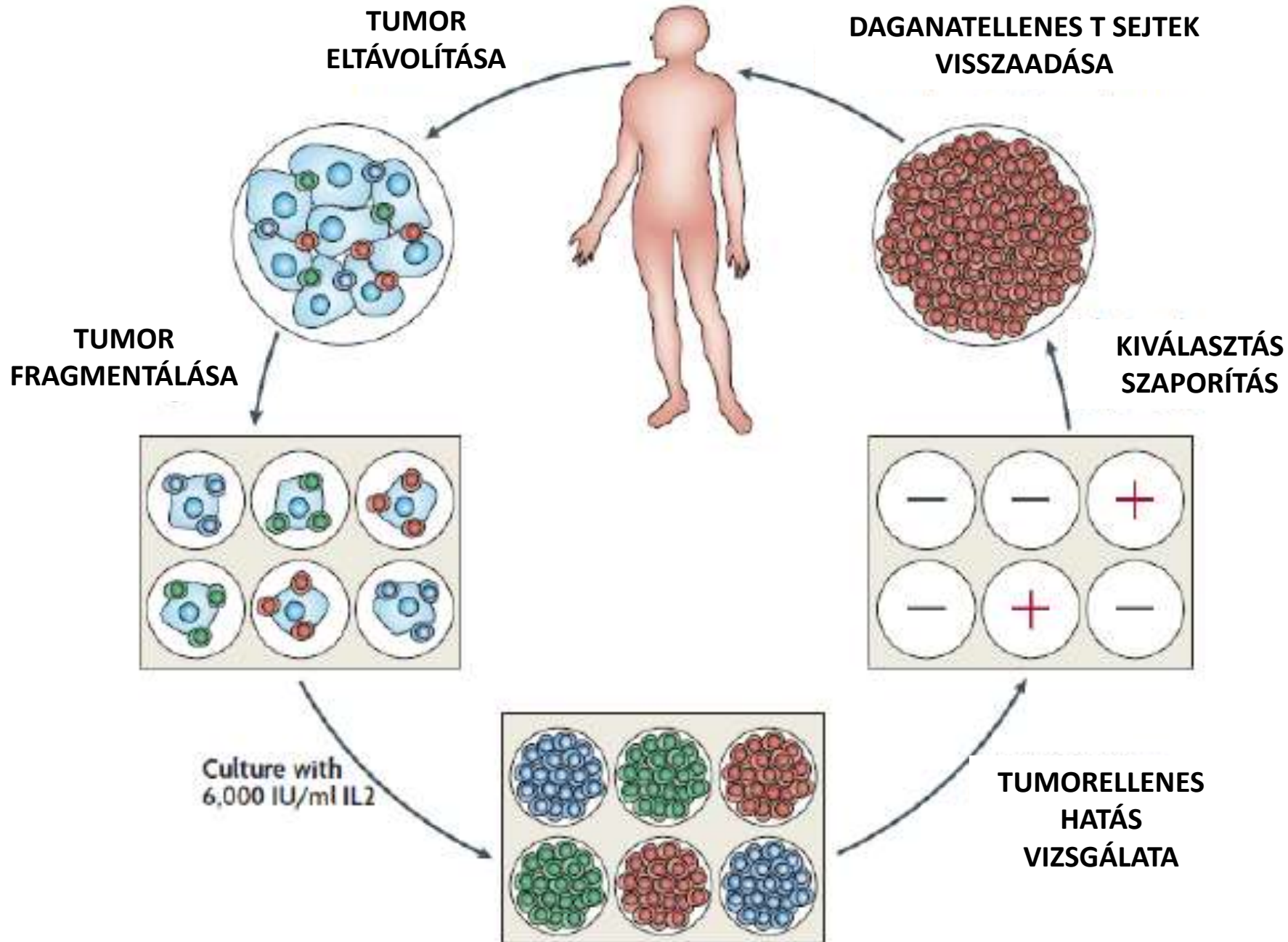
VST – hazánkban is elérhető!!!!



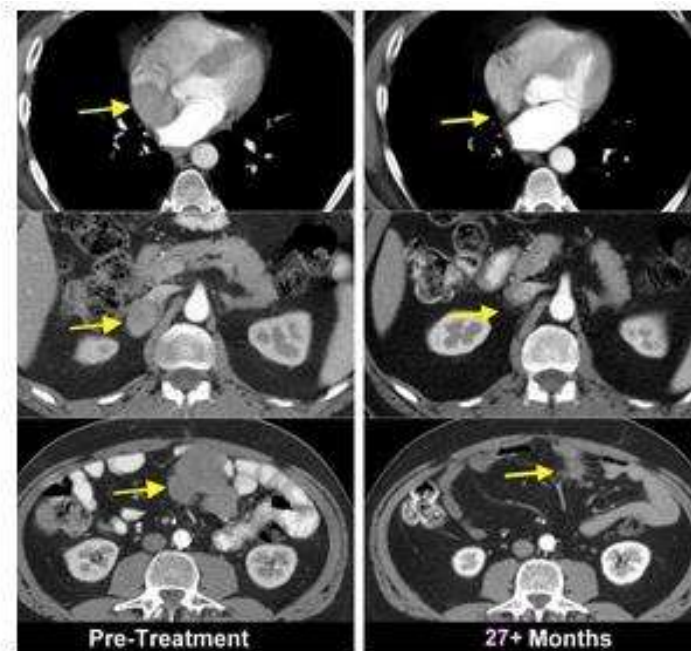
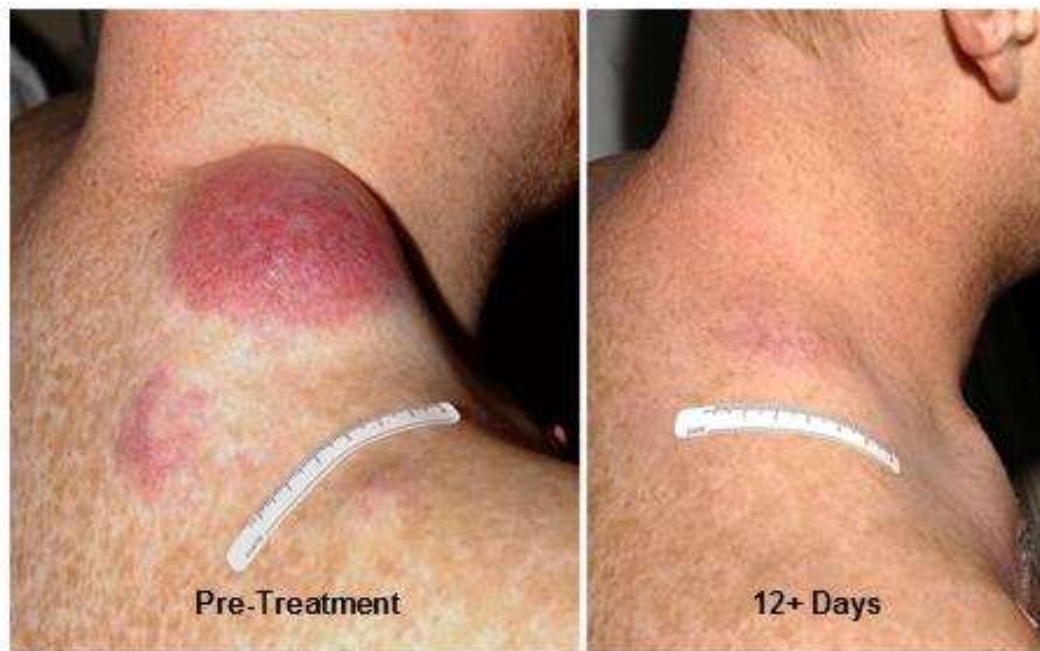
Szelektált T-sejt terápiaák - TIL



SZELEKCIÓ HÁTTERE



TIL – Áttörés metasztatikus melanómában



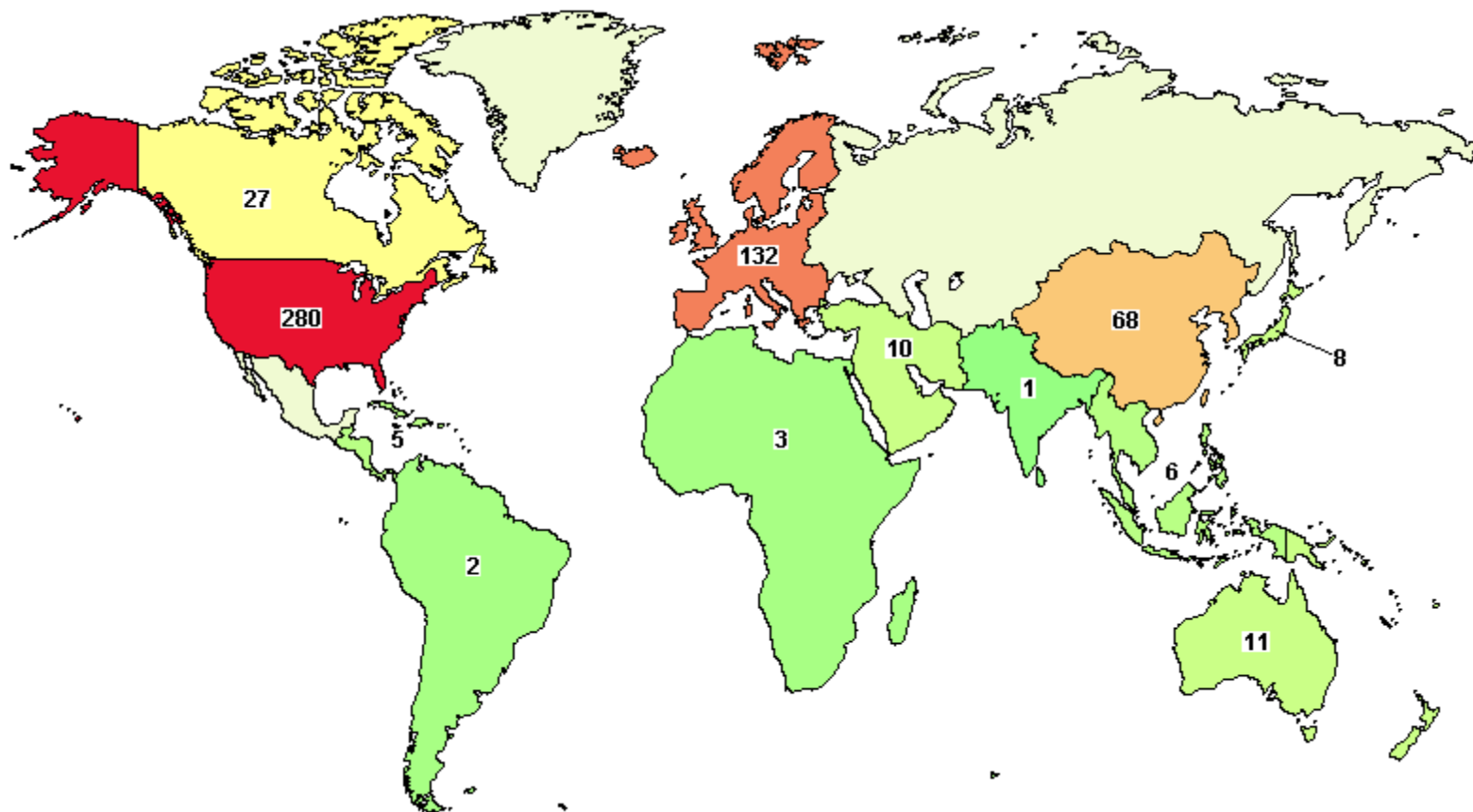
Rosenberg et al. Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma *Curr Opin Immunol*, 21(2), 233-240.



- Tipikusan melanómában hatékony^{© 2016, Lion Biotechnologies}
- A vizsgálatba bevont betegek 15-30%-ában CR
- Sok betegnek nincs tumorhoz kötött T-sejtje

	TIL Type	Precondition	No. Patients	ORR
NCI	Selected	Cy/Flu	43	49%
NCI	Selected	Cy/Flu + 2-Gy TBI	25	52%
NCI	Selected	Cy/Flu + 12-Gy TBI	25	72%
NCI	CD8 ⁺ young	Cy/Flu + 6-Gy TBI	33/23	58%/48%
NCI	CD8 ⁺ young vs young	Cy/Flu	35/34	20%/35%
Sheba	Young	Cy/Flu	57	40%
Moffitt	Selected	Cy/Flu	13	46%
MD Anderson	Selected (if possible)	Cy/Flu	31	48%
	Average			47%

TIL SEJT TERÁPIA HELYE A VILÁGBAN



**TUMOR INFILTRÁLÓ LIMFOCITÁKON ALAPULÓ AKTÍV KLINIKAI
VIZSGÁLATOK**

Forrás: clinicaltrials.gov

2024. Február 9.

SEJTTERÁPIA GÉNMÓDOSÍTOTT (DESIGNER) T-SEJTEKKEL



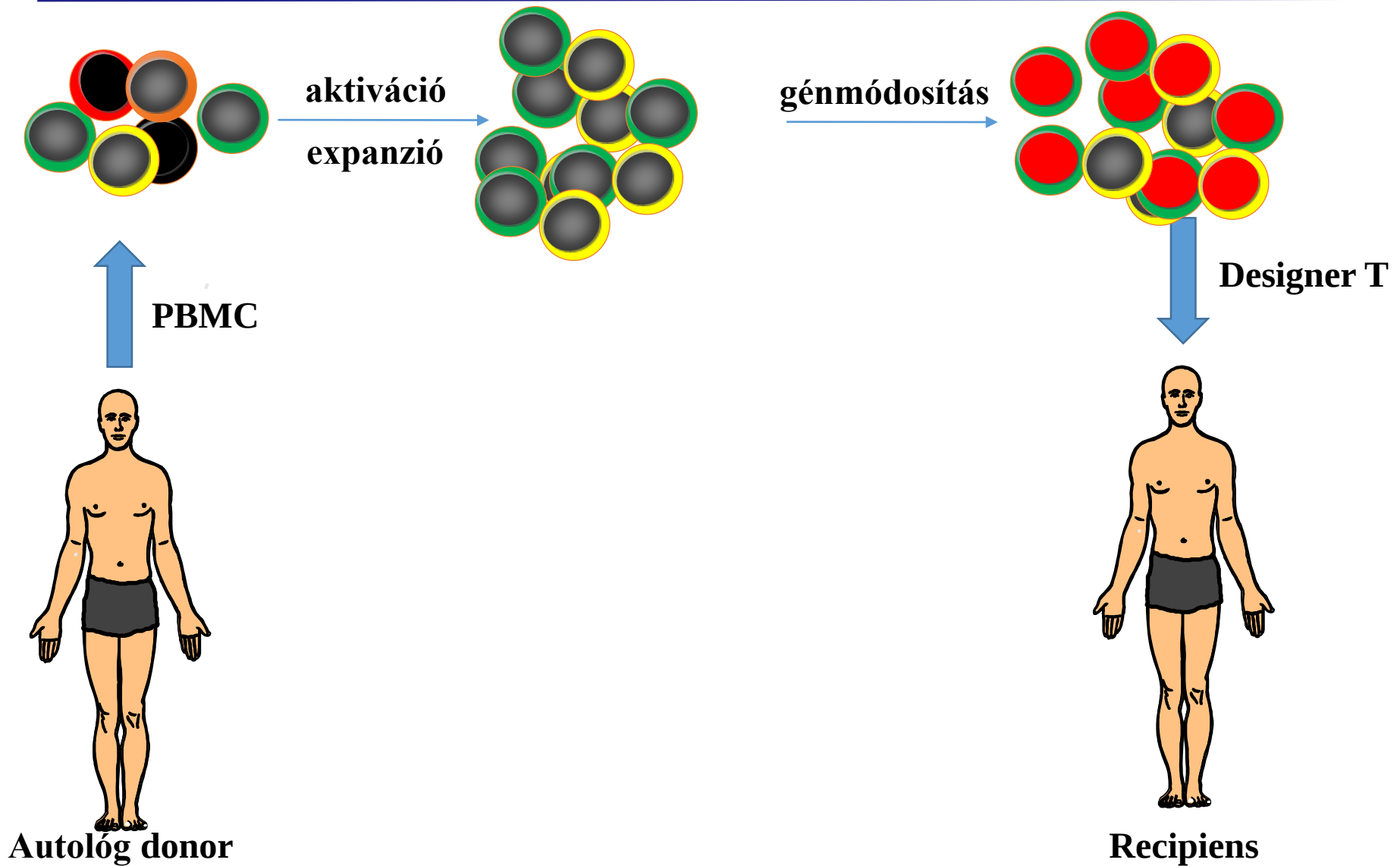
GYORS
SZABÁLYOZHATÓ
HATÉKONY
SPECIFIKUS



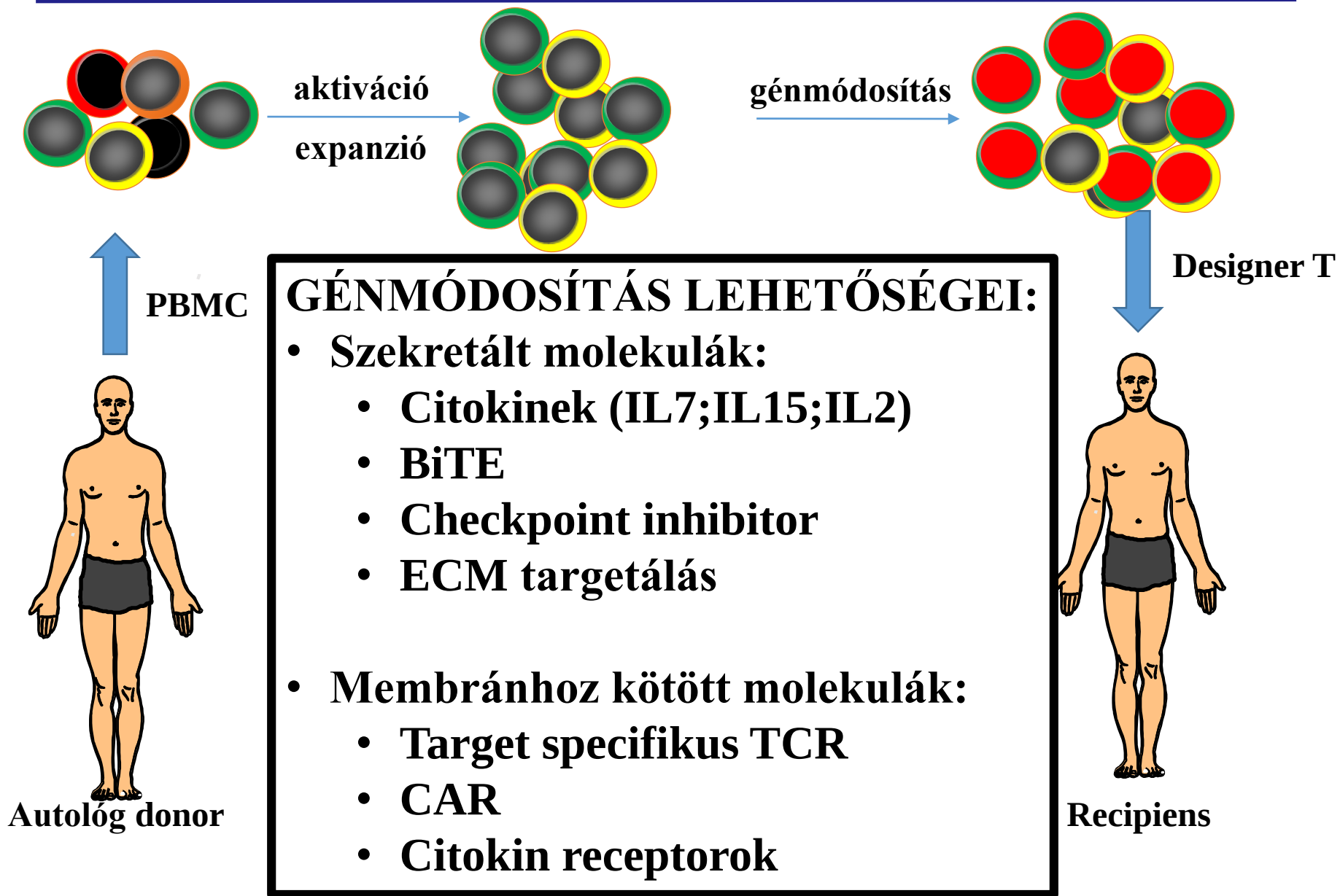
„Megpróbáljuk jobbá tenni a természet alkotását...”-Dr. Carl June



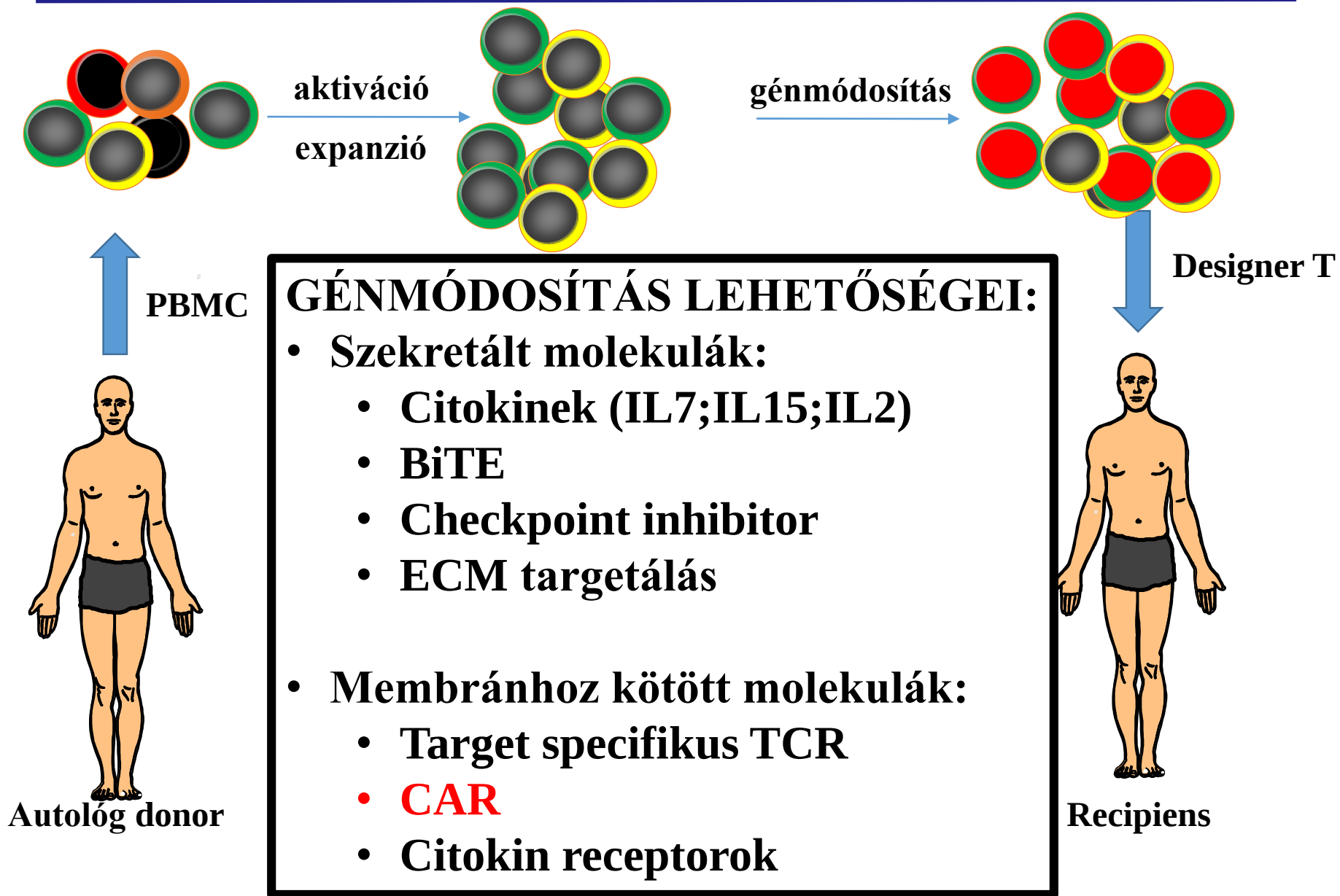
Designer T-sejt terápiák



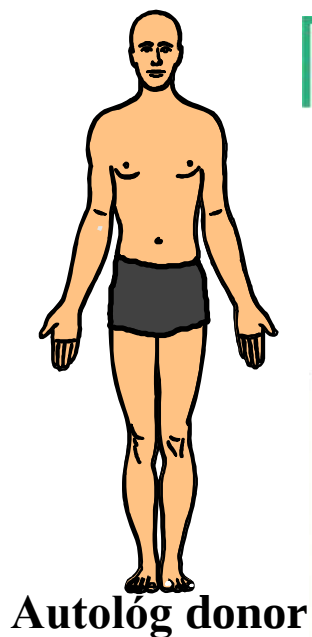
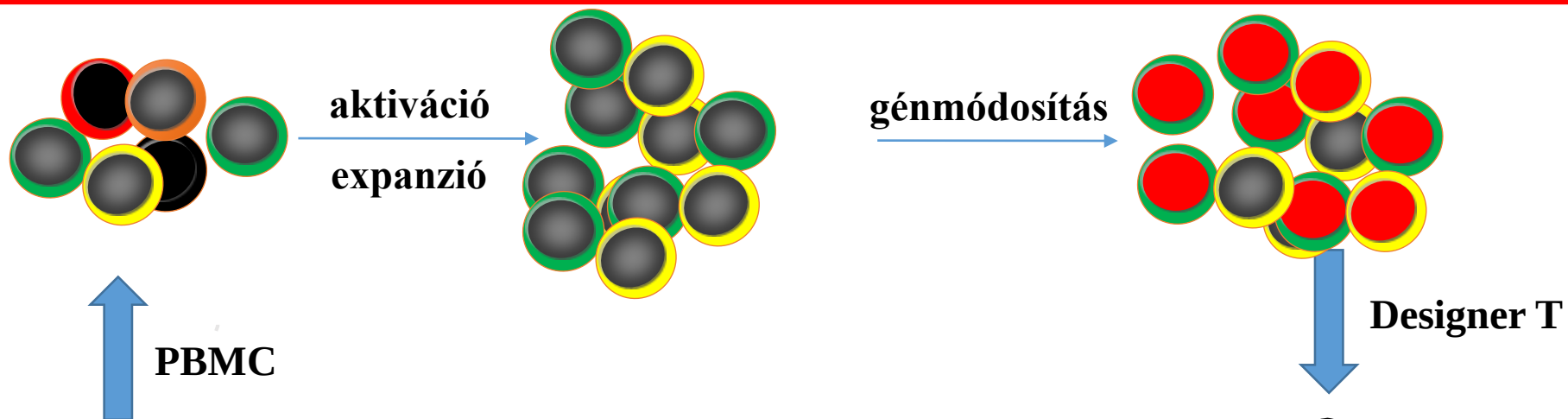
Designer T-sejt terápia



Designer T-sejt terápia



Designer T-sejt terápiák Magyarországon



Autológ donor



DÉL-PESTI CENTRUMKÓRHÁZ
ORSZÁGOS HEMATOLÓGIAI
ÉS INFECTOLÓGIAI INTÉZET

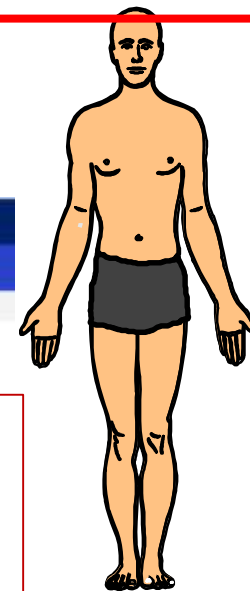
Dr. Réti Marienn



Uniós forrásból elkészült a hematológiai intézet sejterápiás központja

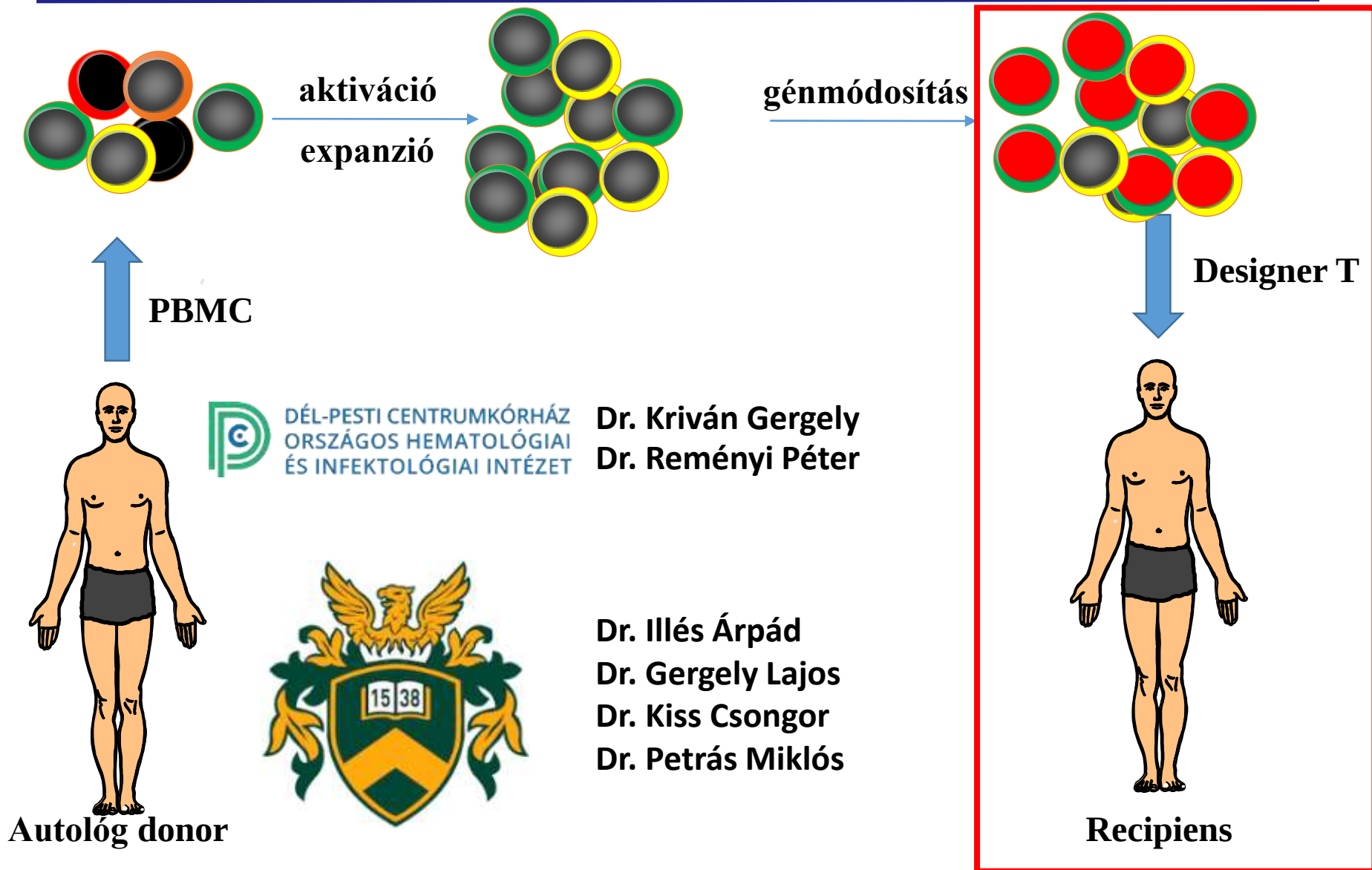


Steril szobák
20+20m²
3 pcs Prodigy,
2 pcs Elektroporator,
2 pcs CliniMacsPlus
1 pc MACSQuantTyto
1 pc Sepax II

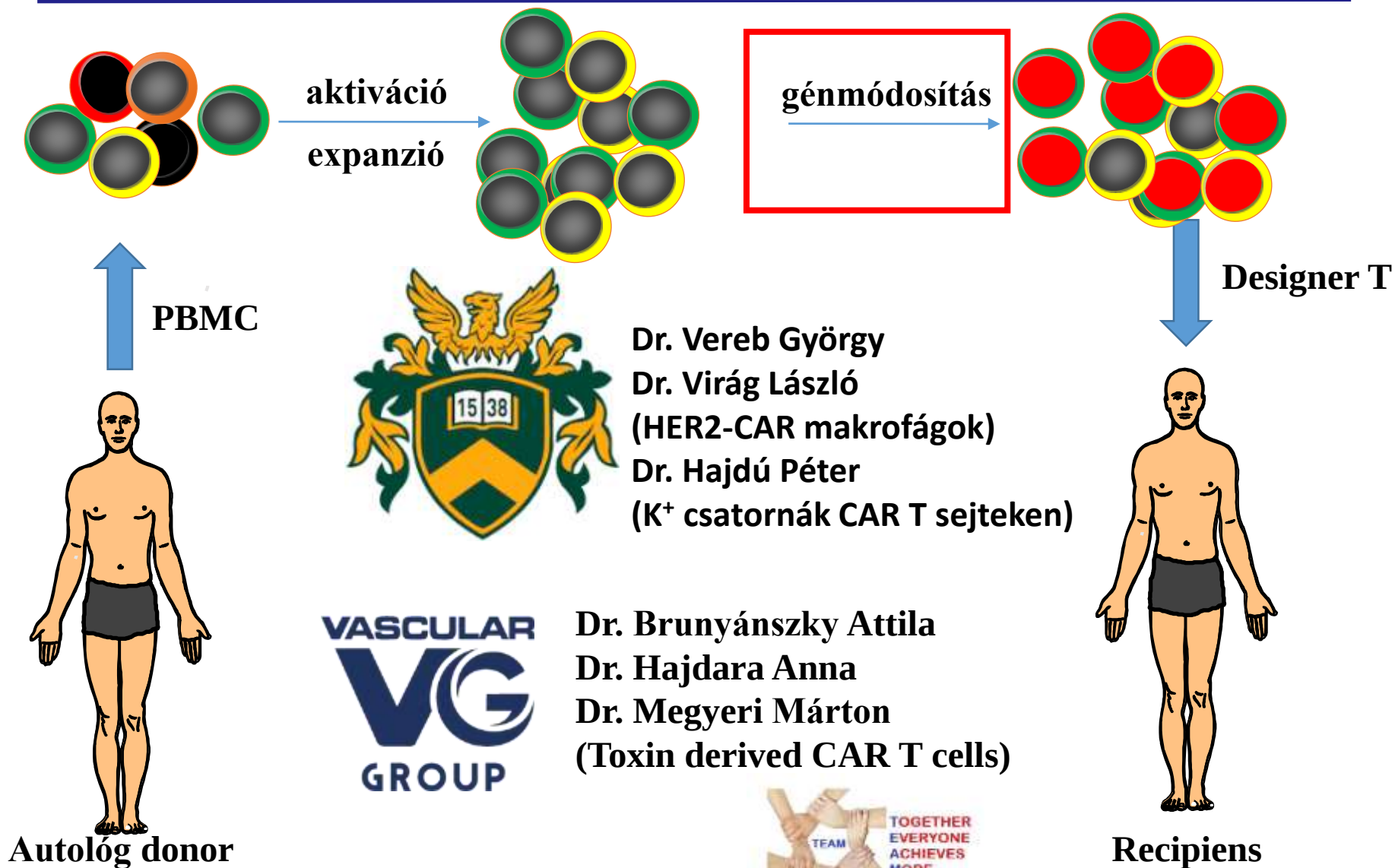


Recipiens

Designer T-sejt terápiák Magyarországon

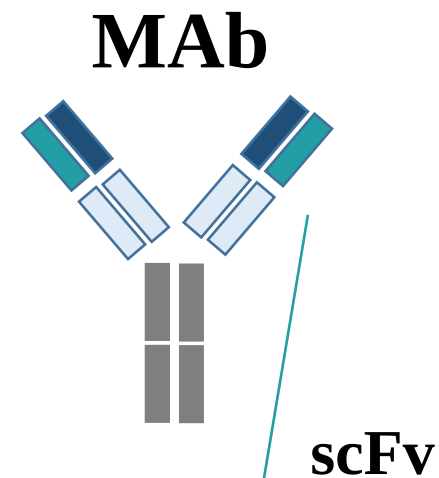
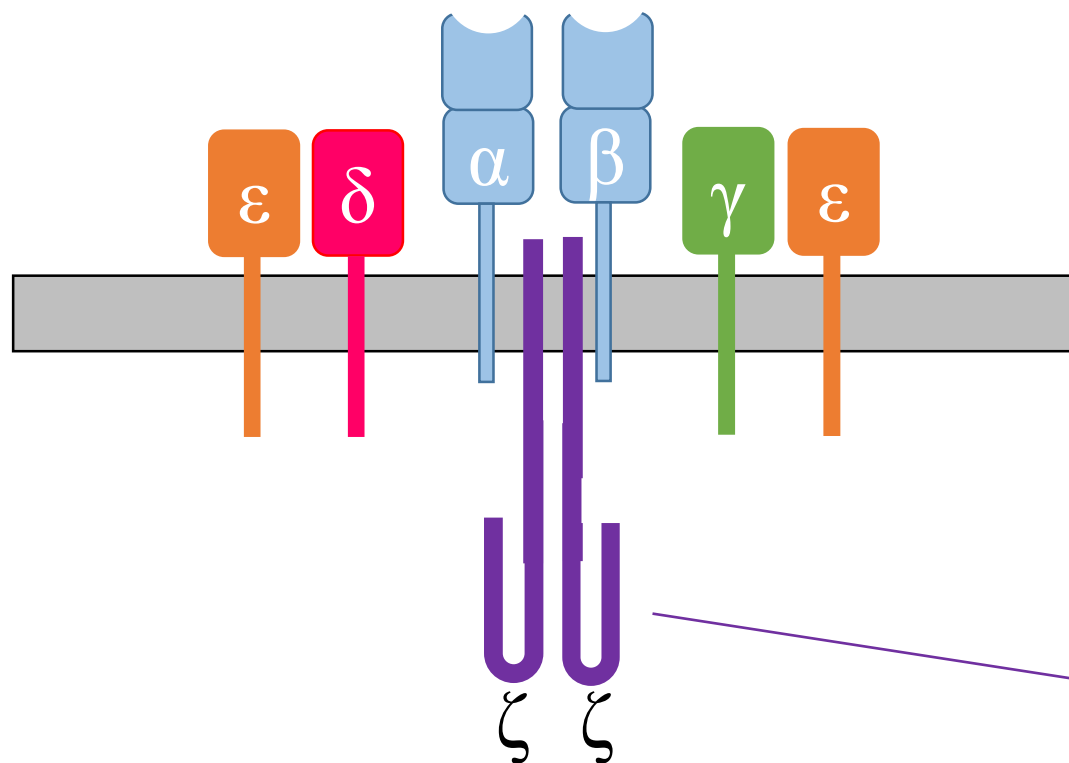


Designer T-sejt terápiák Magyarországon

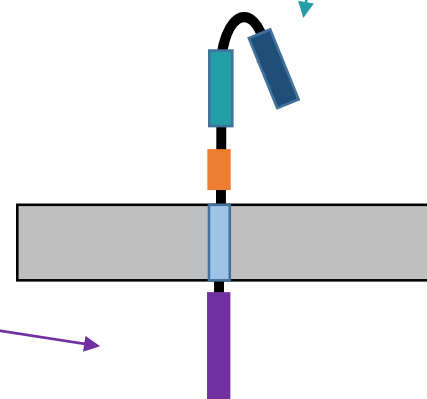


Kiméra antigén receptor (CAR)

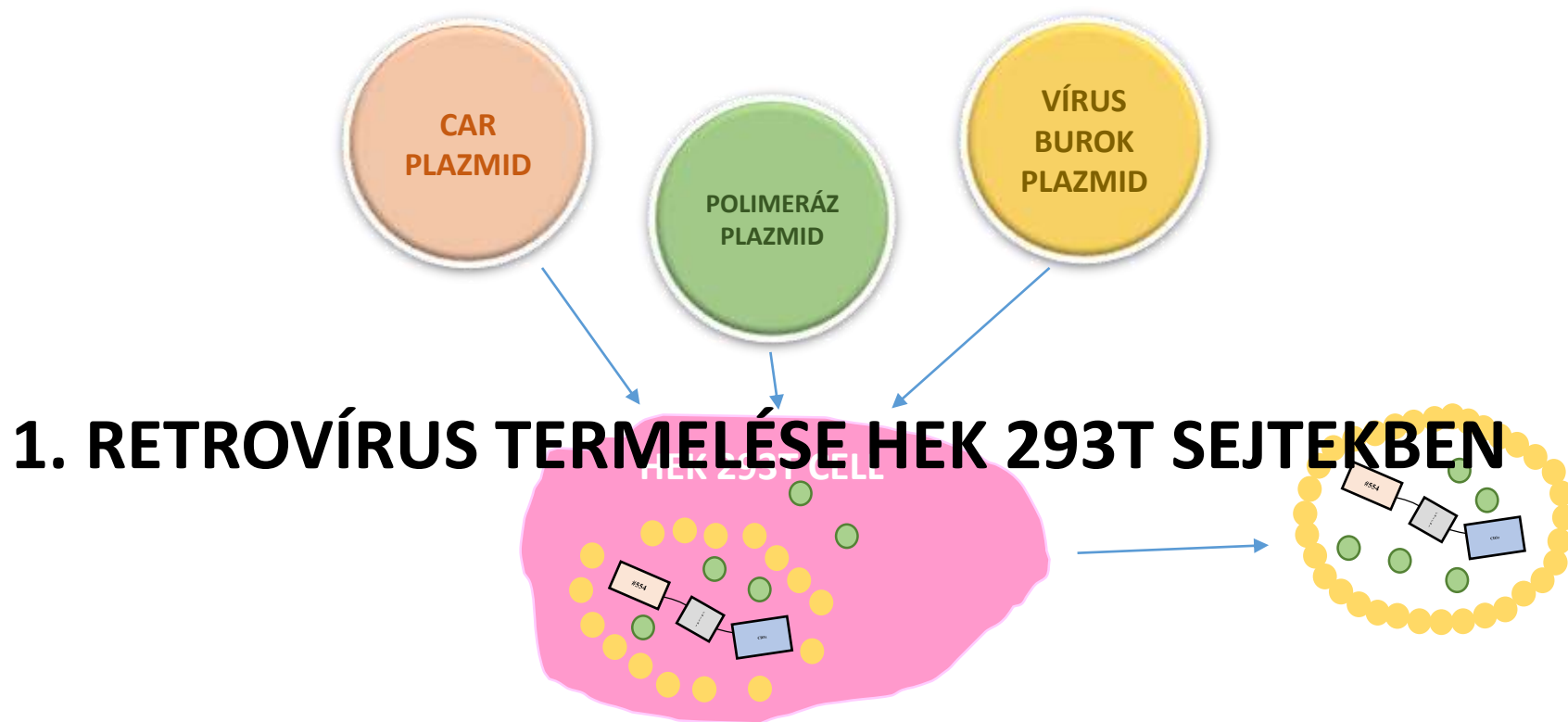
T sejt receptor komplex



Kiméra antigén receptor (CAR)

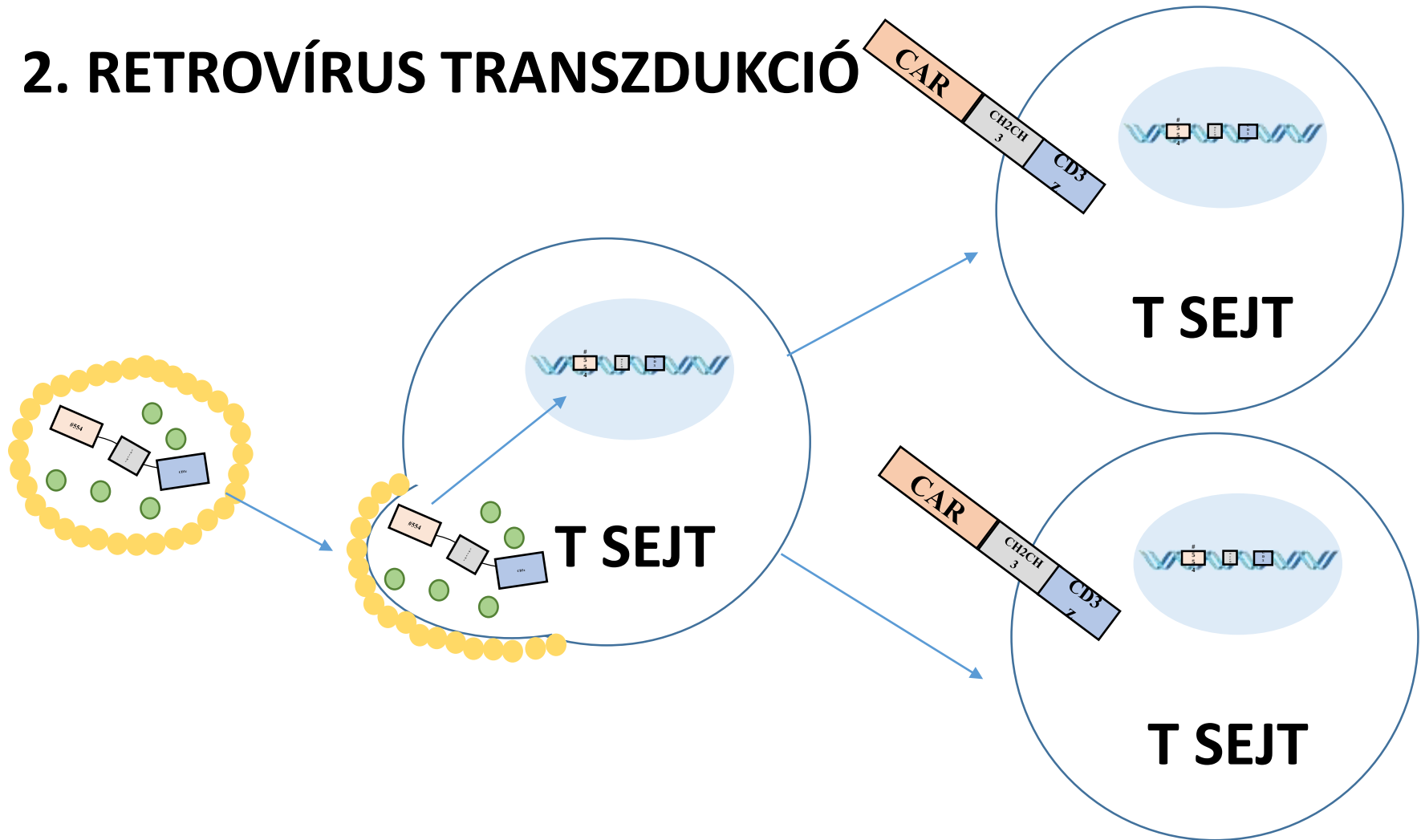


CAR T-sejtek előállítása – retrovírusok termelése

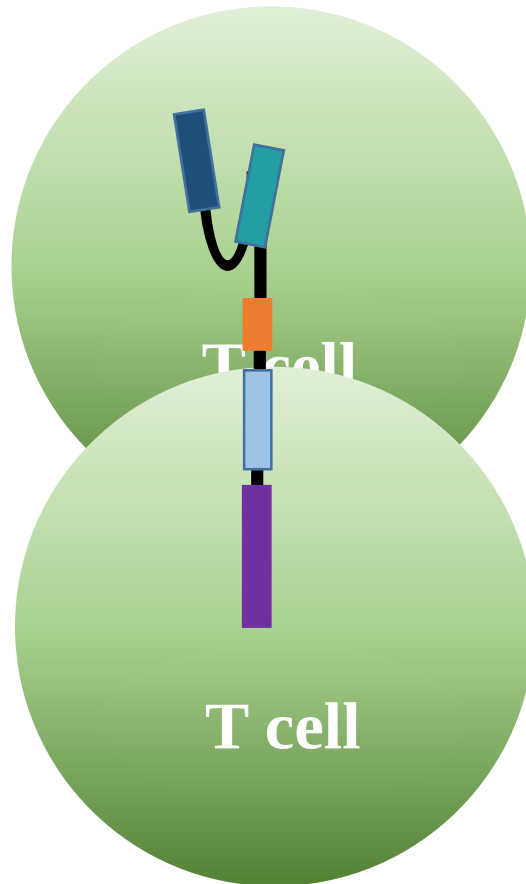
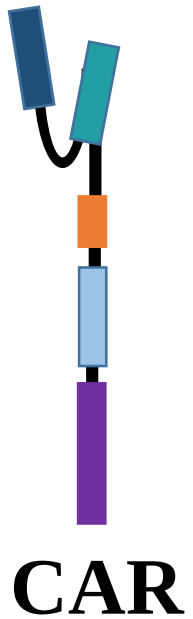


CAR T-sejtek előállítása – transzdukció

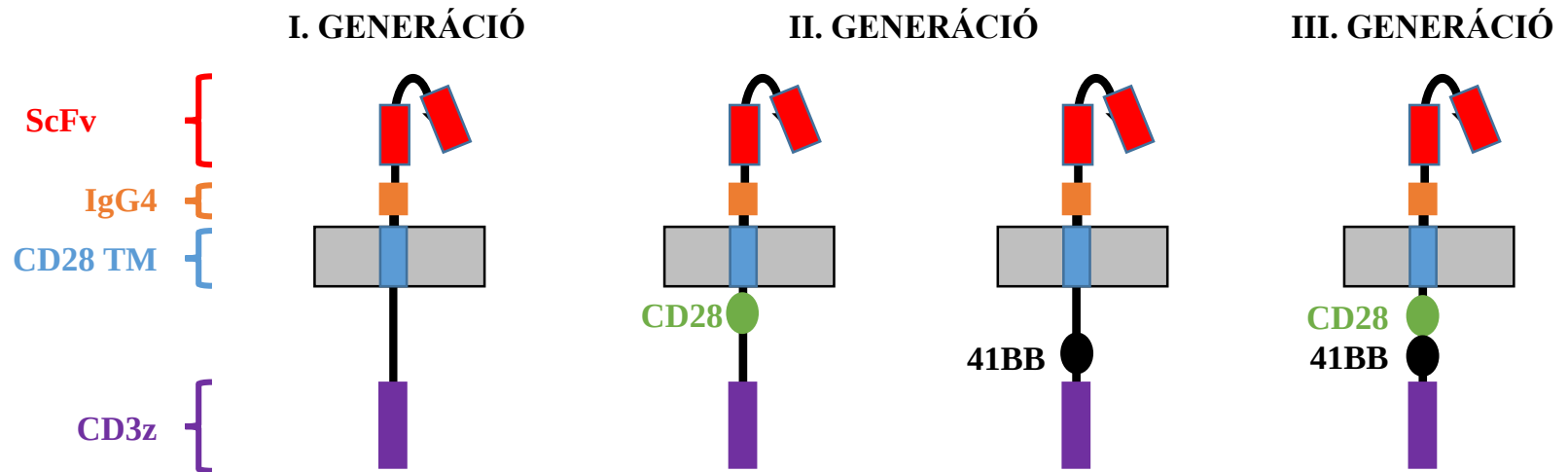
2. RETROVÍRUS TRANSZDUKCIÓ



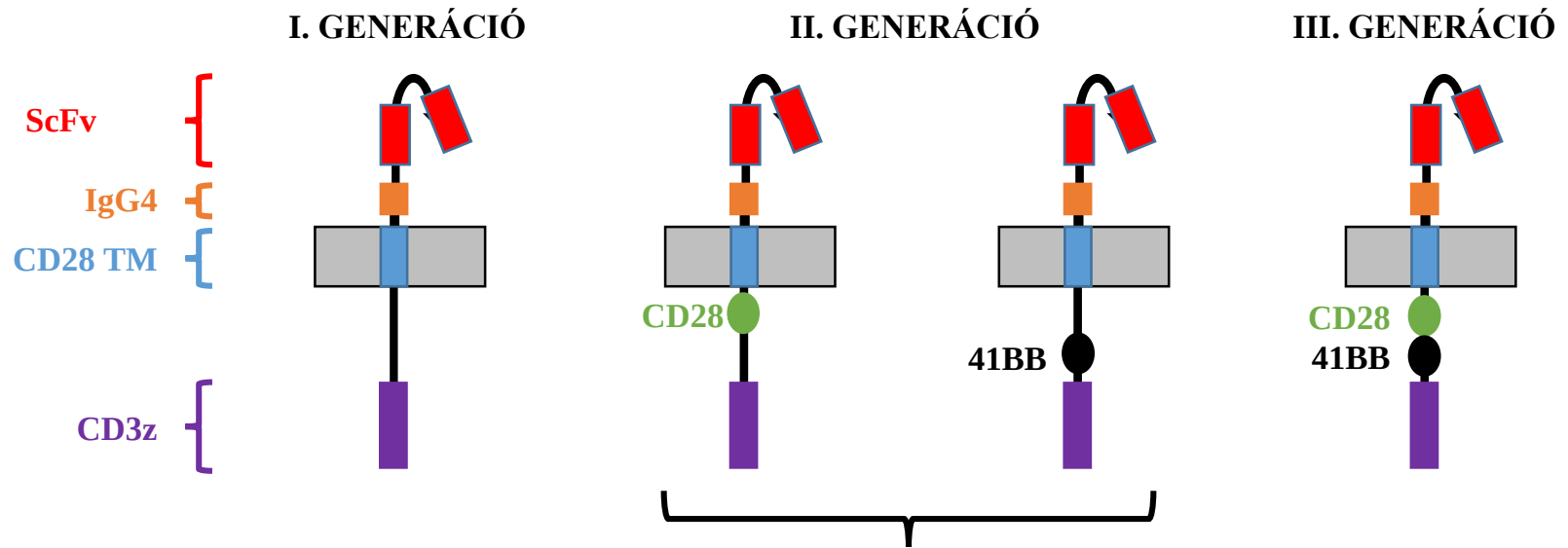
Kiméra antigén receptor (CAR)- működés



Kiméra antigén receptor (CAR)-generációk

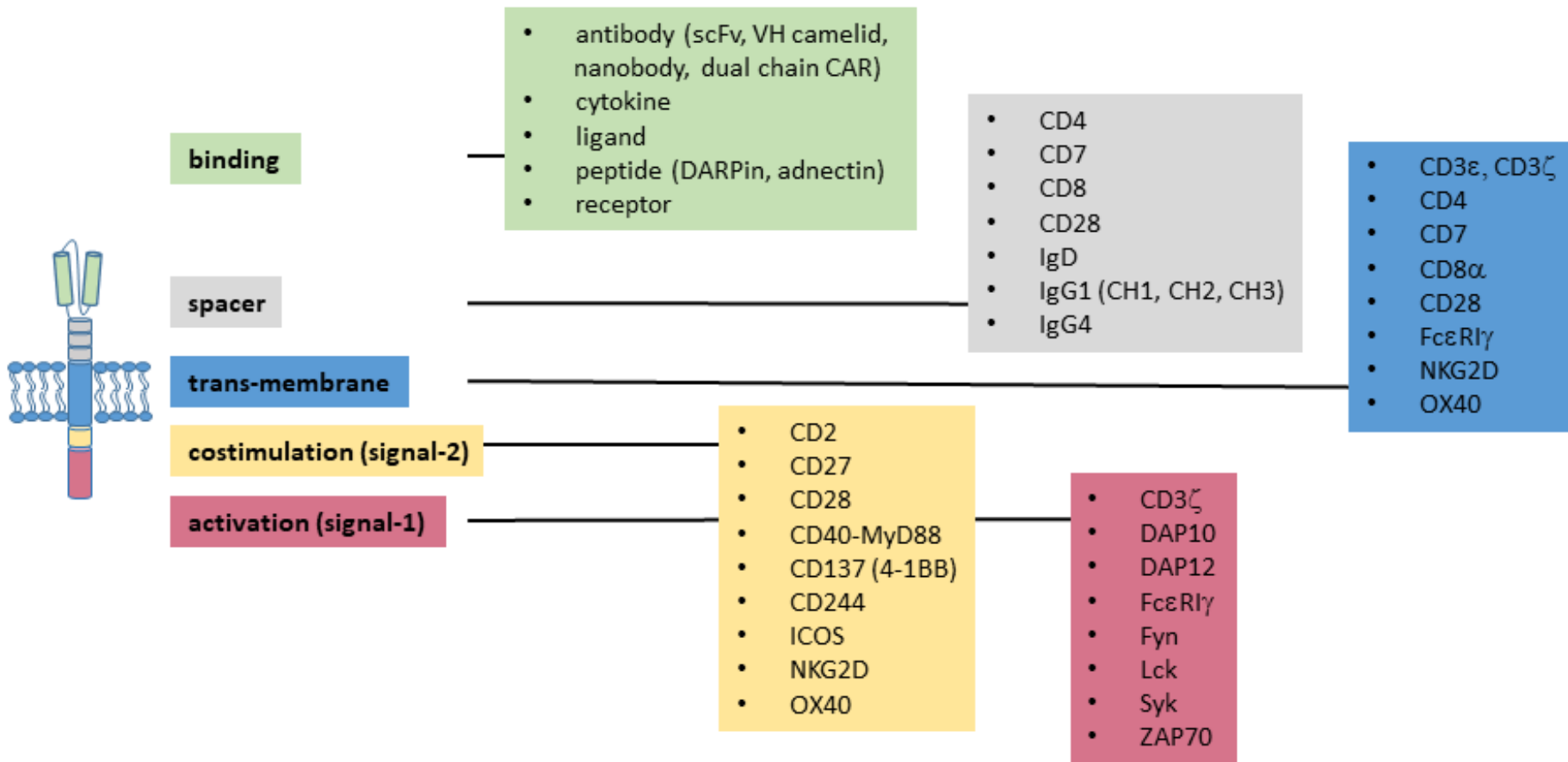


Kiméra antigén receptor (CAR)-generációk



IV. GENERÁCIÓ - TRUCK

Kiméra antigén receptor (CAR) – molekuláris téglák



Kiméra antigén receptor (CAR) – a működés sémája

p97-CAR T-sejtek

Melur (melanóma) target

Felvétel: 2011. november



CAR T SEJT TERÁPIA KLINIKAI ALKALMAZÁSA

EMILY WHITHEAD – B SEJTES LEUKÉMIA

2012



2016



EMILY WHITHEAD ÉS CSALÁDJA CARL JUNE PROFESSZORRAL

NOVARTIS: 1 milliárd USD

SEAN PARKER: 250 millió USD

FDA approved CAR készítmények

FDA-Approved CAR T-Cell Therapies

Generic Name	Brand Name	Target Antigen	Targeted Disease	Patient Population
Tisagenlecleucel	Kymriah	CD19	B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Children and young adults with refractory or relapsed B-cell ALL
			B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL)	Adults with relapsed or refractory B-cell NHL
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	CD19	B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL)	Adults with relapsed or refractory B-cell NHL
			Follicular lymphoma	Adults with relapsed or refractory follicular lymphoma
Brexucabtagene autoleucel	Tecartus	CD19	Mantle cell lymphoma (MCL)	Adults with relapsed or refractory MCL
			B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Adults with refractory or relapsed B-cell ALL
Lisocabtagene maraleucel	Breyanzi	CD19	B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL)	Adults with relapsed or refractory B-cell NHL
Idecabtagene vicleucel	Abecma	BCMA	Multiple myeloma	Adults with relapsed or refractory multiple myeloma
Ciltacabtagene autoleucel	Carvykti	BCMA	Multiple myeloma	Adults with relapsed or refractory multiple myeloma

CAR T SEJT TERÁPIA KLINIKAI ALKALMAZÁSA B SEJTES LEUKÉMIA/LIMFÓMA

Competitive Profile for CD19-directed CAR-T therapies in r/r Lymphoma and Leukemia

				
Name		Axicaptagene ciloleucel [YESCARTA]	Tisagenlecleucel [KYMRIA®]	Lisocaptagene maraleucel
Costimulatory Domain		CD28	4-1BB	4-1BB
Manufacturing		No defined cell composition	No defined cell composition	Defined cell composition
DLBCL	Status	Approved (ZUMA-1) [Oct. 2017]	Approved (JULIET) [May. 2018]	Pivotal (TRANSCEND- 001) est. 2019 approval
	N	101	81	88
	mF/U	15 months	9 months	6 months
	ORR	84 (82%)	34 (50%)	65 (74%)
	CR	59 (58%)	22 (32%)	46 (52%)
	Gr 3+ CRS	13%	23%	1%
	Gr 3+ NT	31%	18%	12%
ALL	Approval	Ph 1 (ZUMA-3/4)	Approved (ELIANA) [Aug. 2017]	
	N	24	75	-
	ORR	-	81%	-
	CR	17 (71%)	60%	-
	Gr 3+ CRS	28%	46%	-
	Gr 3+ NT	52%	13%	-
Manufacturing failures		1/111 (<1%)	11/117 (~9%)	-
Product Sales	1Q18	\$ 40 mn	\$ 12 mn	-
	2Q18	\$ 68 mn	\$ 16 mn	-

CAR T SEJT TERÁPIA KLINIKAI ALKALMAZÁSA EREDMÉNYEK KOCKÁZATOK

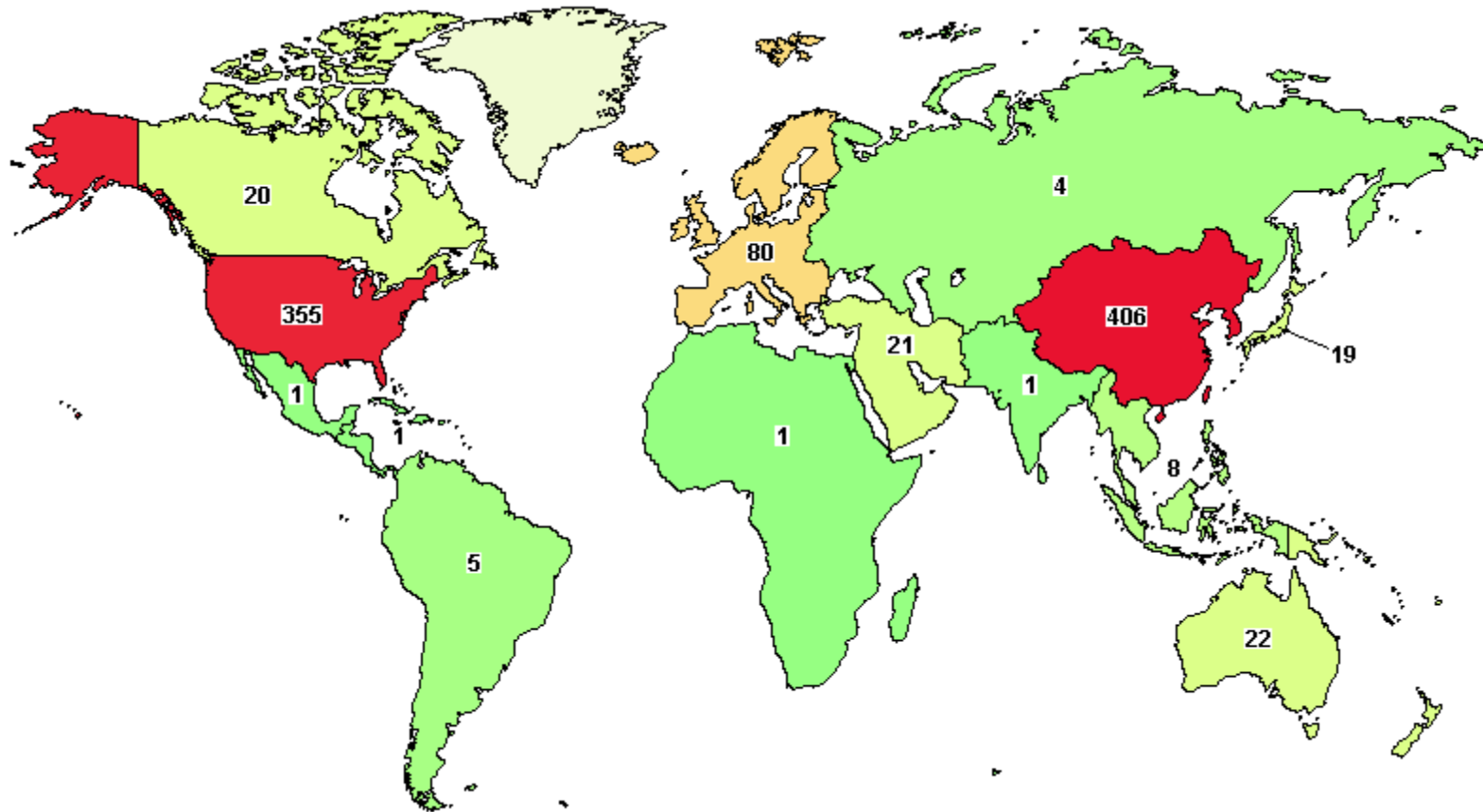
- Számos leukémiában hatékony, de szervi daganatban nem működik kielégítően
- Egy kezelés a betegek nagy részében (70-80%) gyógyulást eredményez
- Átmeneti súlyos mellékhatások – CRS - tocilizumab
- Hosszú távon a mellékhatások kérdésesek - neurotoxicitás
- Betegre kell szabni – nem univerzális
- Csak speciális központokban elérhető
- **NAGYON DRÁGA!!!**

KYMRIAH- A GYÓGYULÁS ÁRA



1 kezelés ára: 115 millió HUF

CAR T SEJT TERÁPIA HELYE A VILÁGBAN



CAR T LIMFOCITÁKON ALAPULÓ AKTÍV KLINIKAI VIZSGÁLATOK

Forrás: clinicaltrials.gov

2023. Február 9.

A map of Europe showing the distribution of the 27 member states of the European Union. The map is color-coded by region, and each region is labeled with a number indicating the number of member states in that region. The regions and their corresponding numbers are:

- 1: Ireland
- 2: Greece
- 3: Malta
- 5: Norway
- 6: Austria
- 7: Spain
- 10: Sweden
- 17: Portugal
- 19: France
- 25: United Kingdom
- 26: Germany
- 29: Italy
- 3: Finland
- 1: Czech Republic
- 1: Slovakia
- 2: Hungary
- 1: Poland
- 1: Romania
- 1: Bulgaria
- 5: Turkey

Forrás: clinicaltrials.gov


$$20+20m^2$$

2 pcs

2 pcs

CliniMacsPlus

1 pc

MACSQuantTyto

1 pc Sepax II



DÉL-PESTI CENTRUMKÓRHÁZ
ORSZÁGOS HEMATOLÓGIAI
ÉS INFÉKTOLÓGIAI INTÉZET

CAR T cells in B ALL and DLBCL – Hungarian results

Company	Location	Disease	Number	Age group	Post-transplanted	Survival
Novartis	Wien	B-ALL	5	Pediatric	4 out of 5	4 out of 5
Sheba Medical	Israel	B-ALL	1	Pediatric	No	1
Novartis	Budapest	B-ALL	4	Adult	3 out of 4	3
Miltenyi	Budapest	DLBCL	10+	Adult	RUNNING TRIAL	

Klinikai sikerek

Autoimmun megbetegedések

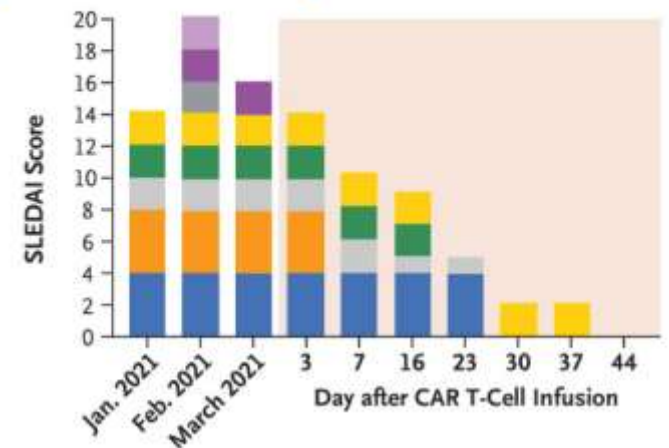
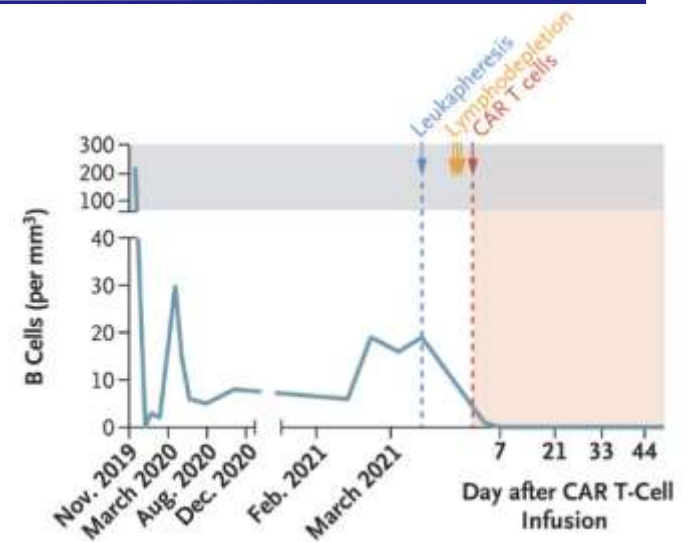
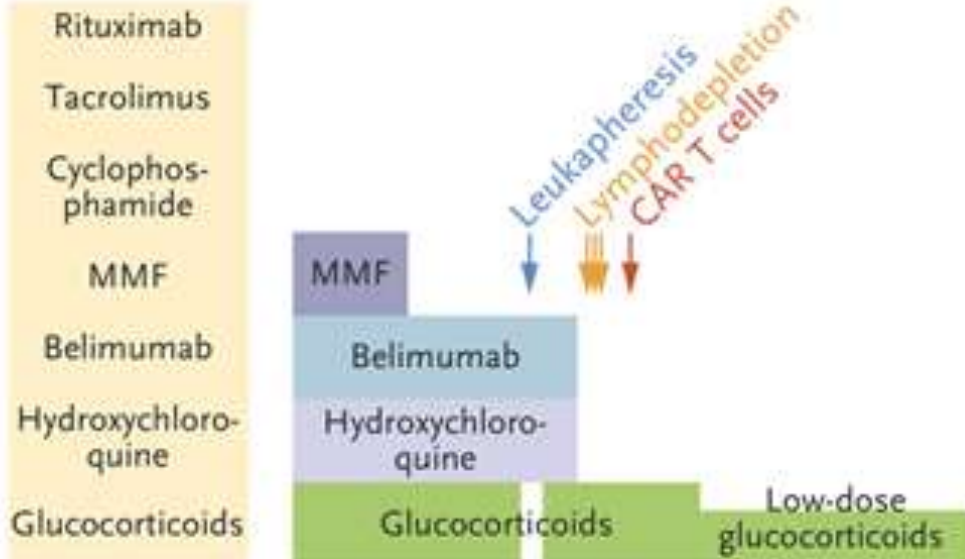
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE



CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus

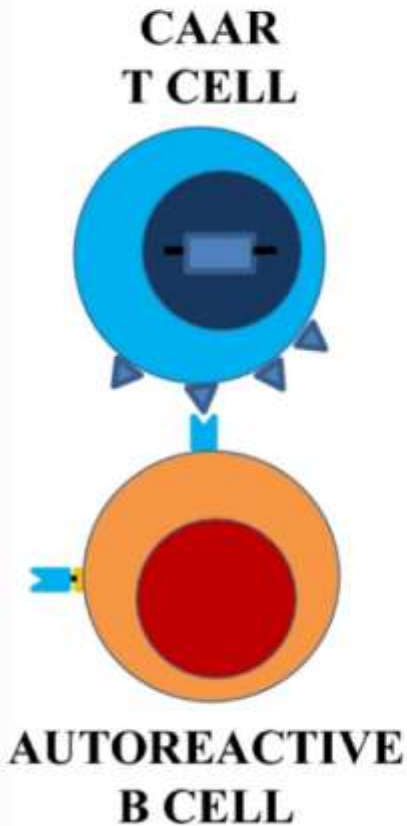
Previous Treatment



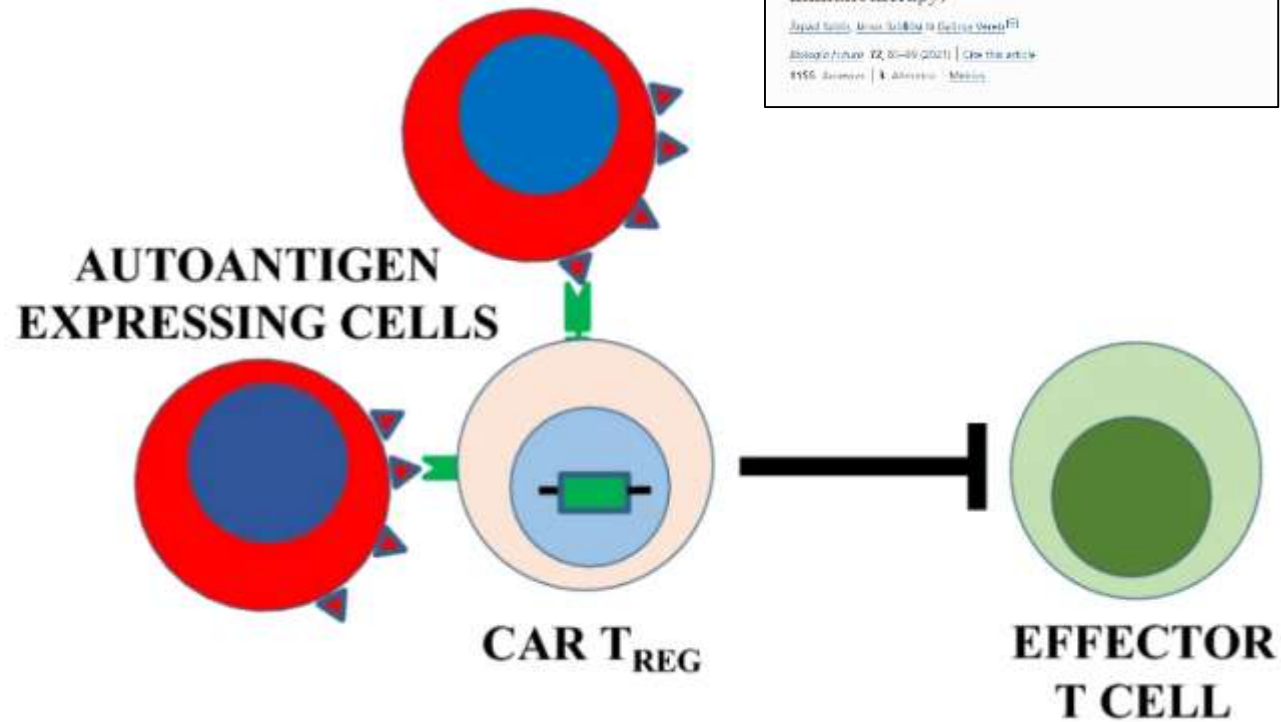
CAR T-SEJTEK AUTOIMMUN BETEGSÉGEK ELLEN

A CD19-CAR-tól eltérő koncepciók

CONCEPT I.



CONCEPT II.



Springer

Article | Open Access | Published: 01 February 2021

From antibodies to living drugs: Quo vadis cancer immunotherapy?

[David Sauter](#), [Anna Schäfer](#) & [Gerrit Weiss](#) 

Abbildung in der Zukunft 12, 86–99 (2021) | [Cite this article](#)

1155 Downloads | 4 Citations | [Metrics](#)

Klinikai sikerek

Szolid tumorok – GD2-CAR T sejtek

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

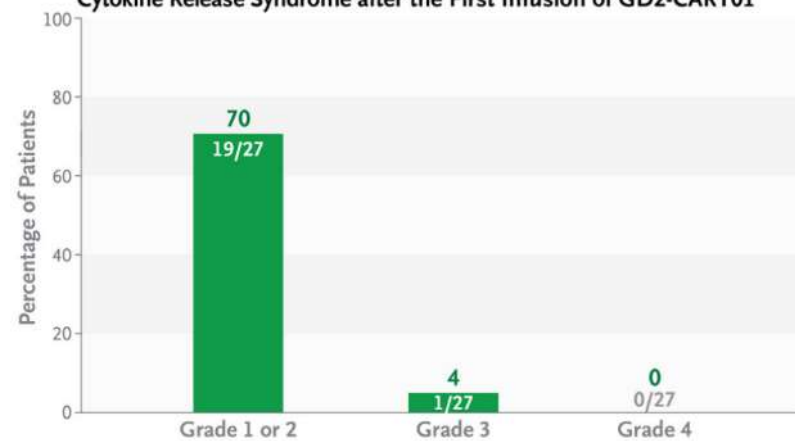
RESEARCH SUMMARY

GD2-CART01 for Relapsed or Refractory High-Risk Neuroblastoma

Del Bufalo F et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2210859



Cytokine Release Syndrome after the First Infusion of GD2-CART01



6 WEEKS

CR: 9/27

PR: 8/27

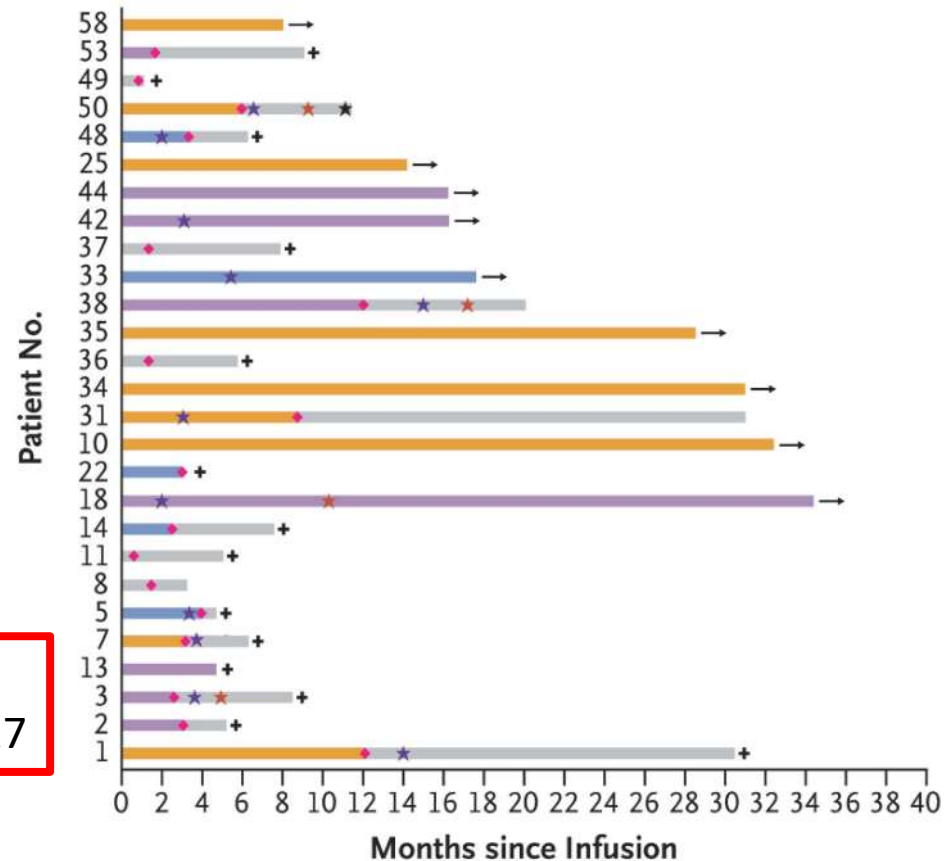
St.D: 5/27

No R: 5/27

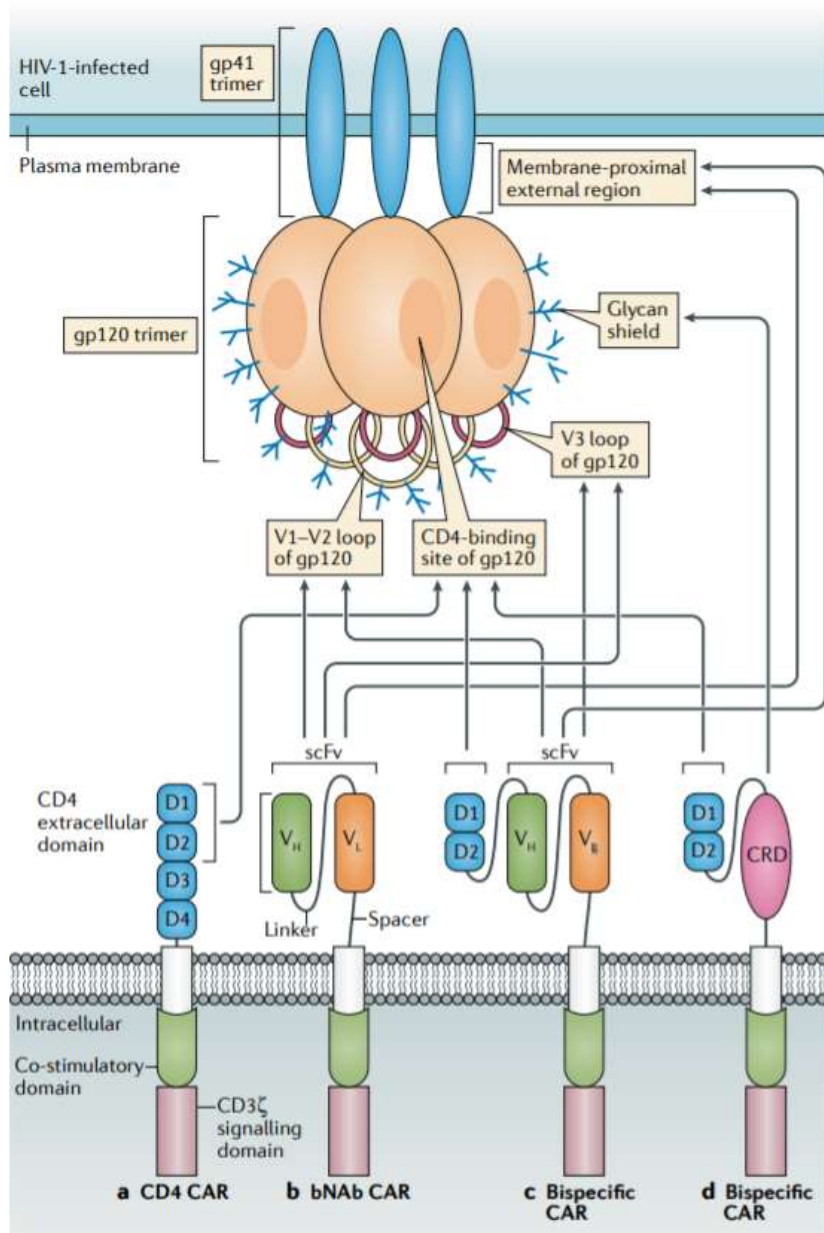
12 MONTHS

CR+PR+St.D: 9/27

■ Complete response
 ■ Partial response
 ■ Stable disease
 ■ Overall survival
★ 2nd Infusion
★ 3rd Infusion
★ 4th Infusion
♦ Relapse or progression
+ Death
→ Ongoing response



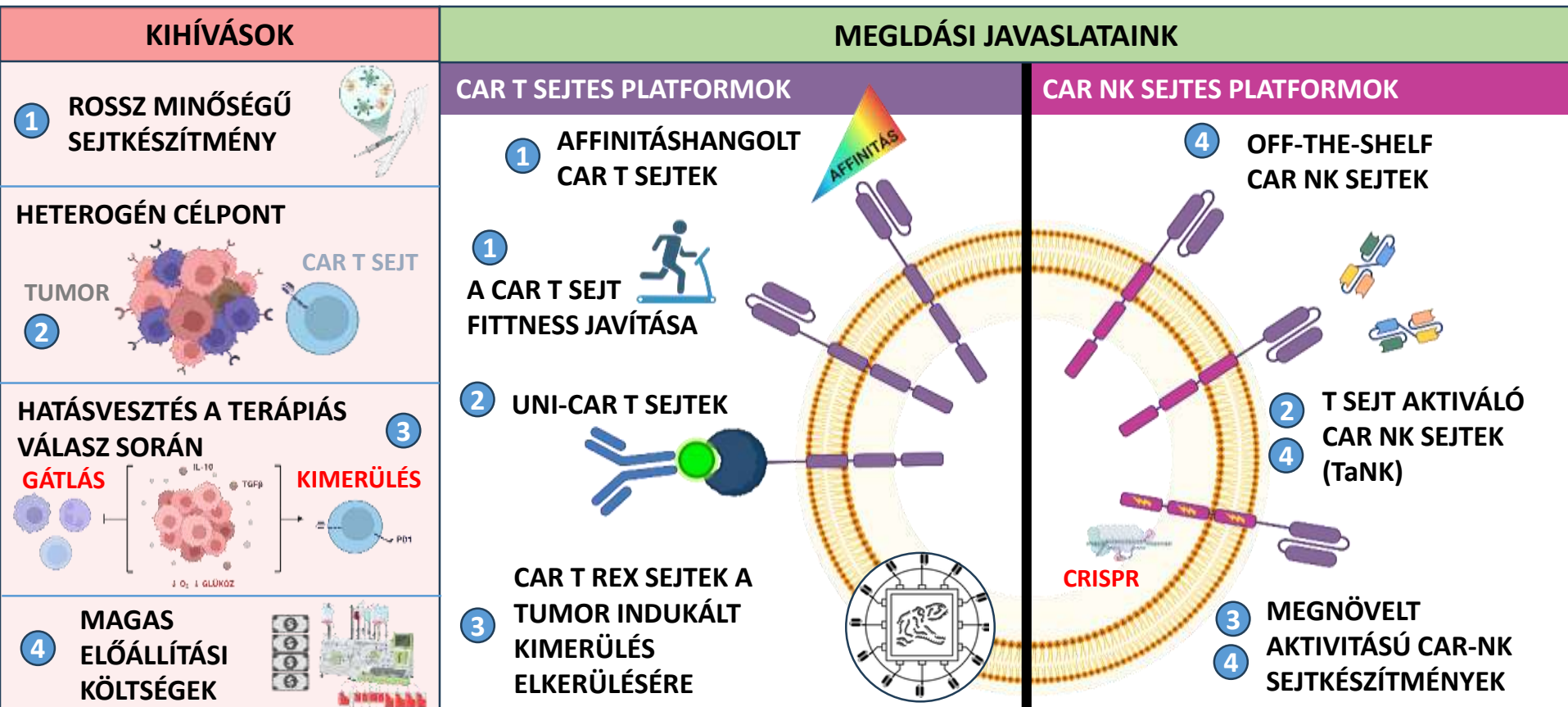
CAR T-SEJTEK AZ INFEKTOLÓGIÁBAN



Nat Rev Immunol. 2018 Oct;
CAR T cells for infection, autoimmunity and
allotransplantation.

Maldini CR1, Ellis GI1, Riley JL2.

Génmódosított immunsejteken alapuló innovatív daganatterápiák fejlesztése szolid tumorok ellen



Köszönetnyilvánítás



- Vereb György
- Csaplár Marianna
- Nagy Lőrinc
- Gergely Bence
- Szöllősi János
- Vágóné Toldi Hajnalka
- Ung Nhat Minh Tam
- Dan Le
- Vereb Márk



- Hinrich Abken
- Astrid Holzinger



- Stephen Gottschalk
- Paulina Velasquez

