



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

Σε συνεργασία με την



Επιστημονική Ρευματολογική Εταιρεία Κύπρου
Scientific Rheumatology Association of Cyprus

16^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΠΕΜΥ

με διεθνή συμμετοχή

SCIENTIFIC CONFERENCE
ON THE MUSCULOSKELETAL HEALTH

3-6 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2024 Ξενοδοχείο Du Lac, ΙΩΑΝΝΙΝΑ



AFEA
CONGRESS

Anti-CD19 CAR T cell θεραπεία σε ασθενή με ανθεκτικό Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο

Καρακώστα Μαρία
Ειδικευόμενη Ρευματολογίας ΠΓΝΙ

Conflict of interest

- ▶ Δεν υπάρχει καμία σύγκρουση συμφερόντων

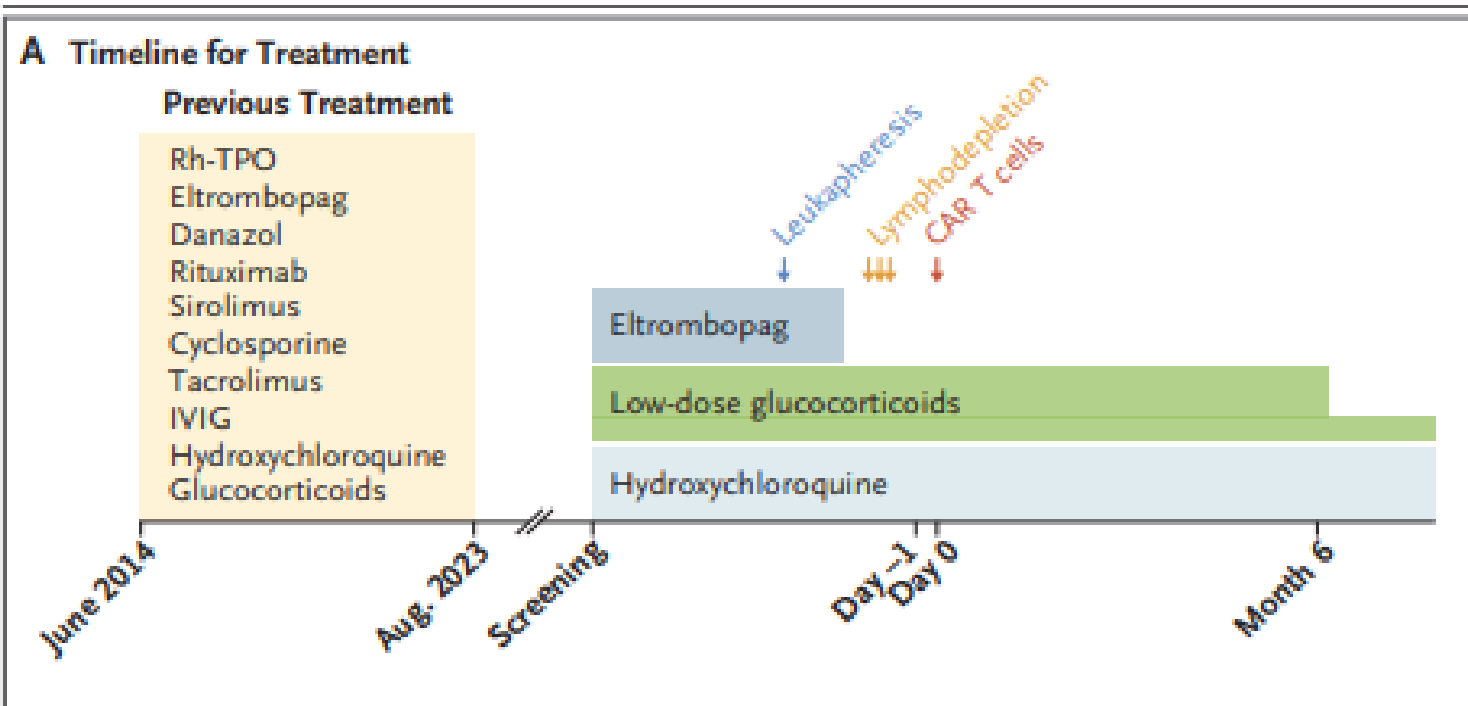


CORRESPONDENCE

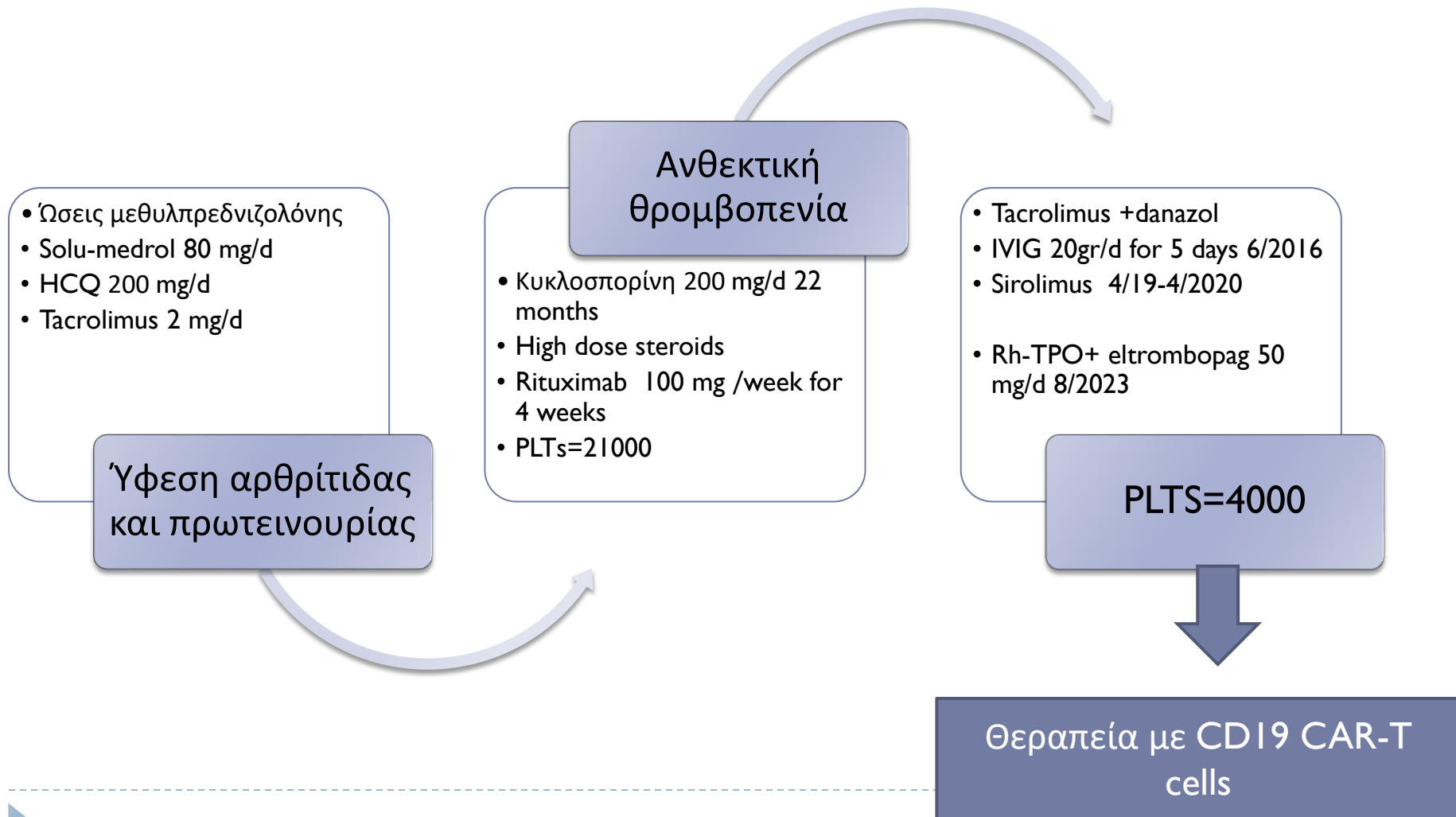


Anti-CD19 CAR T Cells in Refractory Immune Thrombocytopenia of SLE

- Θήλυ 38 ετών
- αρθρίτιδα
- πρωτεινουρία
- θρομβοπενία



Παρουσίαση περιστατικού

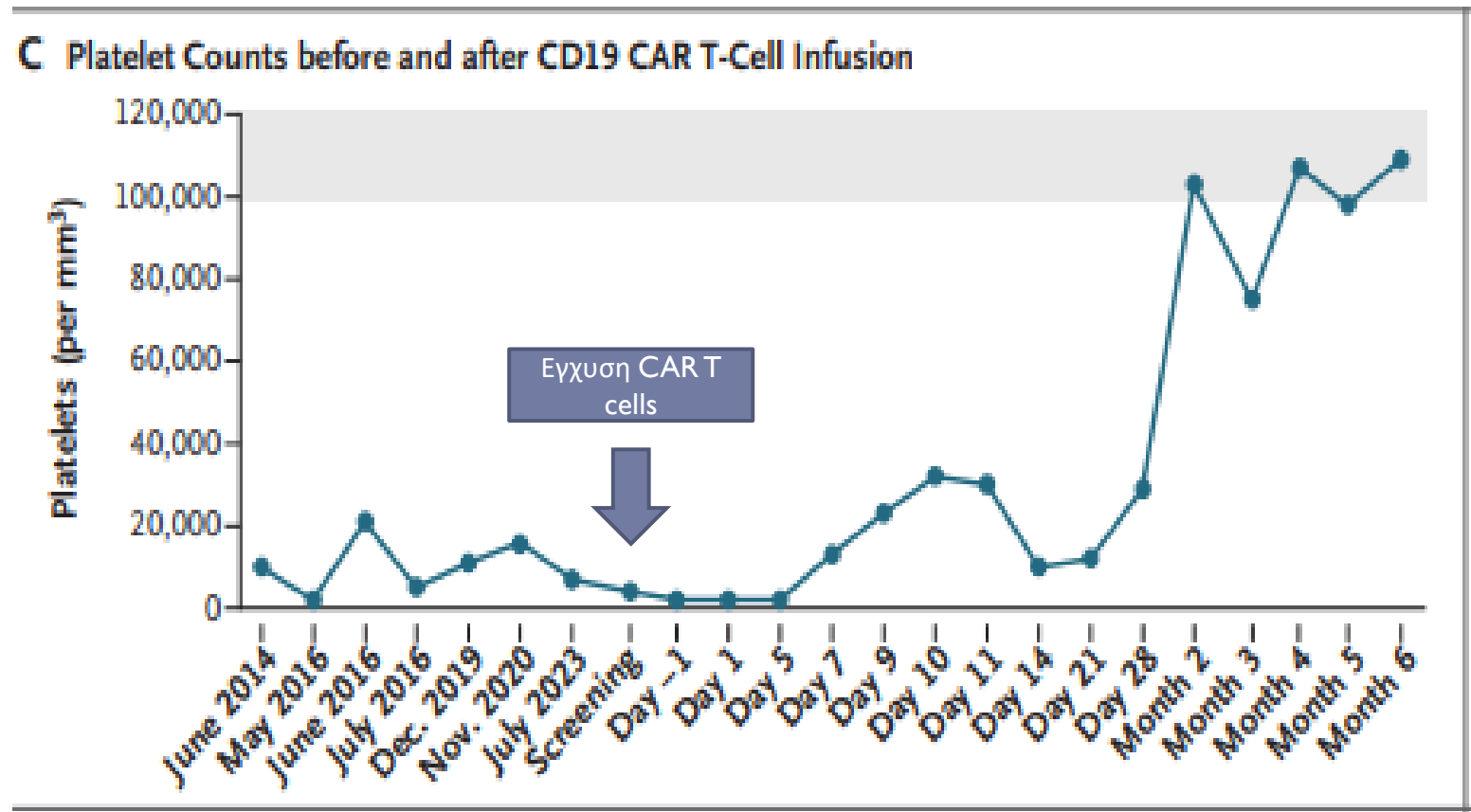


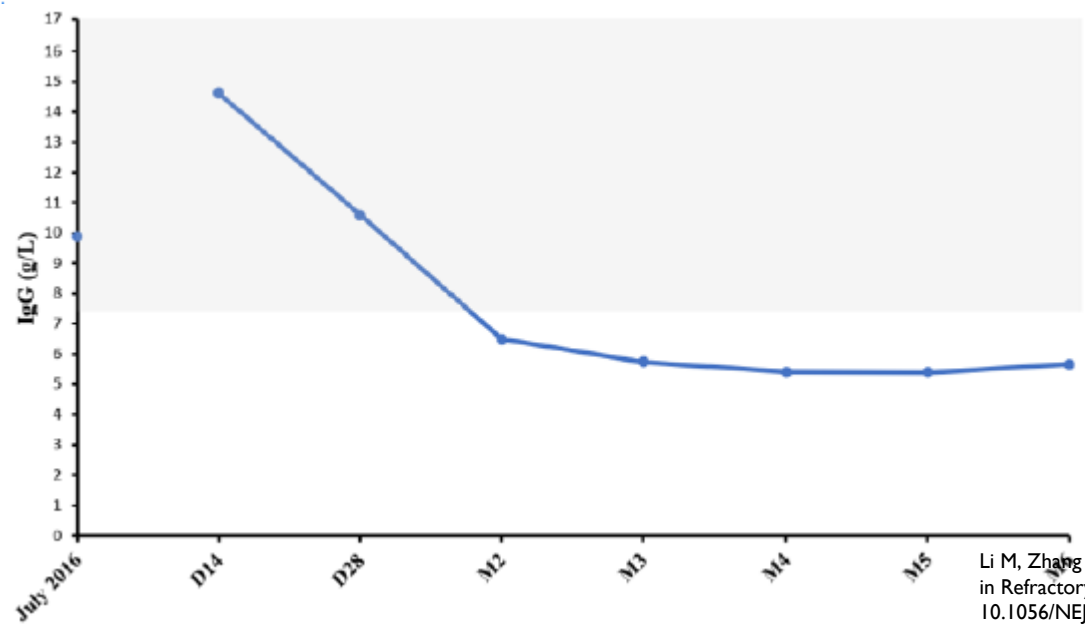
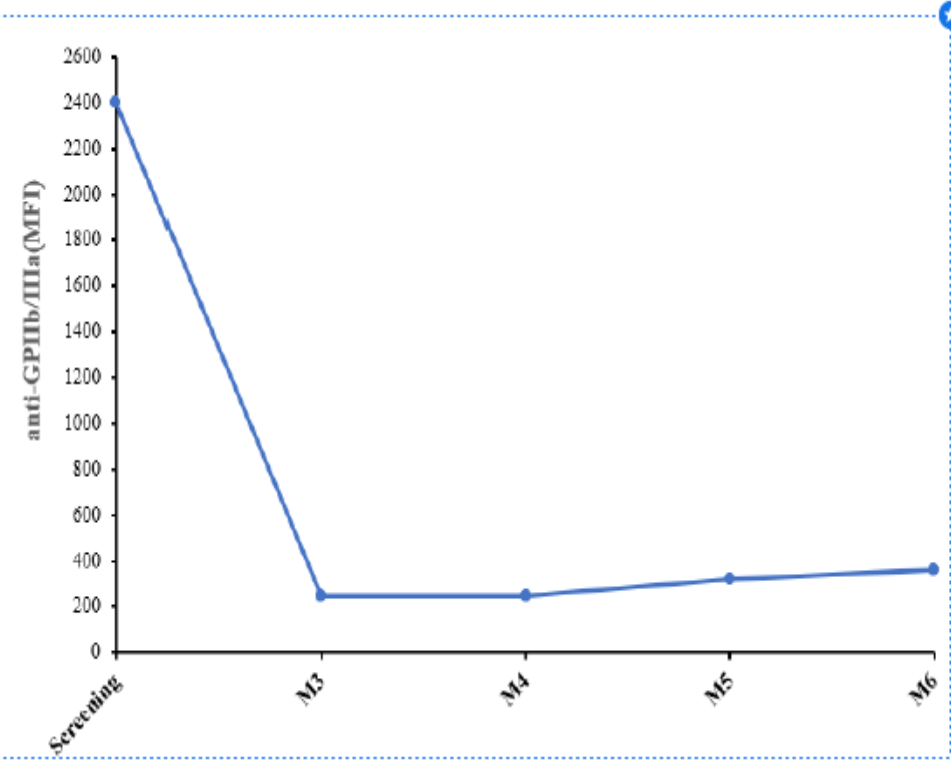
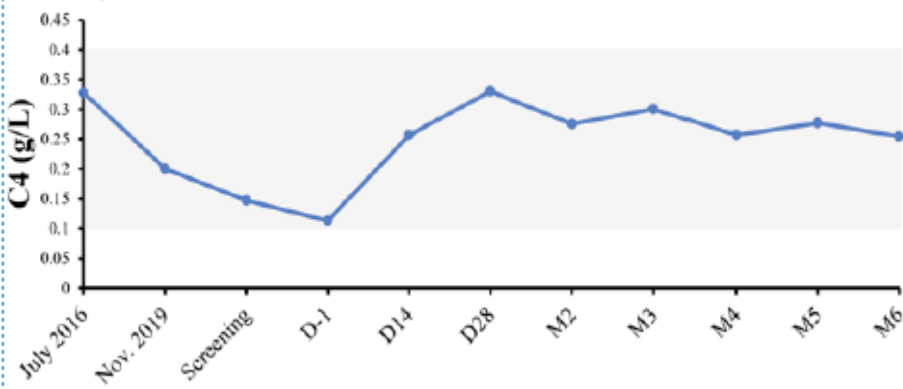
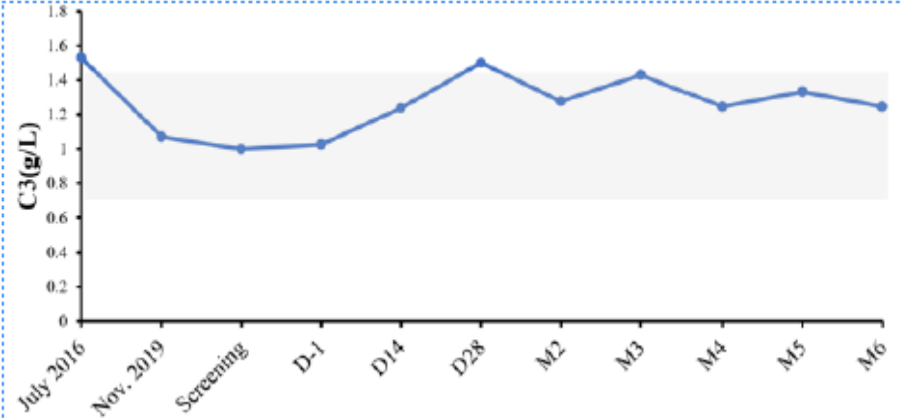
Παρουσίαση περιστατικού

- ▶ Η ασθενής υποβλήθηκε σε λευκαφαίρεση με βάση το πρωτόκολλο του νοσοκομείου
- ▶ Για την αποφυγή σοβαρής αιμορραγίας έγινε μετάγγιση αιμοπεταλίων πριν κατά τη διάρκεια και μετά την λευκαφαίρεση
- ▶ Η λευκαφαίρεση διήρκησε 6 ώρες και 20 λεπτά και το προϊόν διατήρηθηκε στους 2-8 βαθμούς μέχρι τη μεταφορά του στο εργαστήριο όπου παρασκευάστηκαν τα αυτόλογα car t cells
- ▶ GCs 5 mg/d και HCQ και διακοπή όλων των ανοσοκατασταλτικών 3 εβδομάδες πριν την λευκαφαίρεση
- ▶ lymphodepletion : Low-dose CYC (1x500 mg/m²) και low-dose fludarabine
- ▶ Έγχυση car-t cells 0.5 x10⁶/kg ΒΣ ημέρα 0 και η μέγιστη συγκέντρωση επετεύχθη την 14η ημέρα
- ▶ Η ασθενής την ημέρα 9 ανέβασε εμπύρετο έως 38.3 → ύφεση με απλά αναλγητικά όχι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες
- ▶ Στο 6μηνο follow-up πλήρης ύφεση της θρομβοπενίας, χωρίς υποτροπή πρωτεϊνουρίας και αρθρίτιδας

Παρουσίαση περιστατικού

- ▶ Θεραπεία με CD19 CAR-Tcells λόγω ανθεκτικότητας

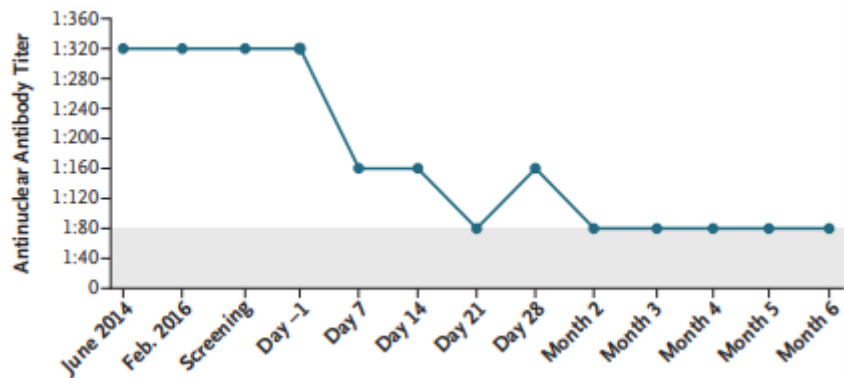




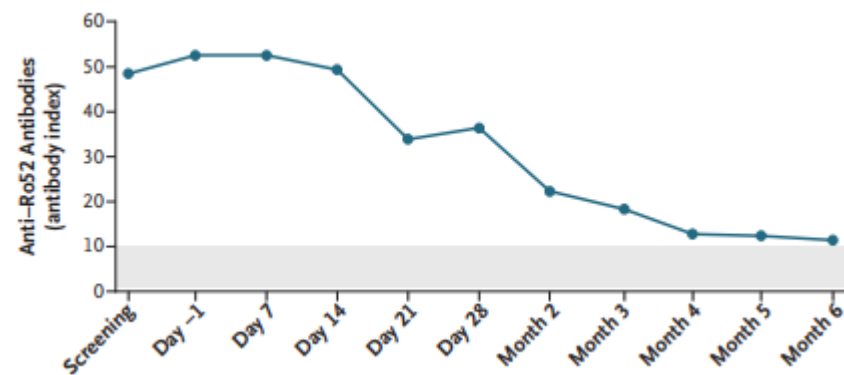
Li M, Zhang Y, Jiang N, Ning C, Wang Q, Xu D, Wang Z, Lv L, Zhou D, Zeng X. Anti-CD19 CAR T Cells in Refractory Immune Thrombocytopenia of SLE. *N Engl J Med*. 2024 Jul 25;391(4):376-378. doi: 10.1056/NEJMc2403743. PMID: 39047248.

Αυτοαντισώματα

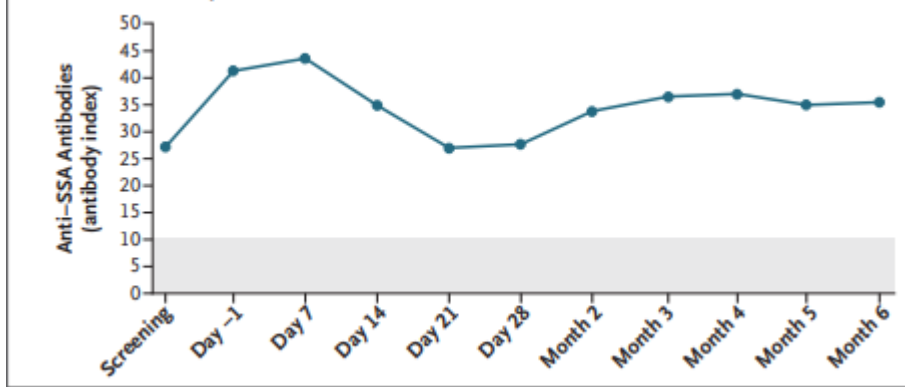
D Antinuclear Antibody Titer before and after CD19 CAR T-Cell Infusion



F Anti-Ro52 Antibody Levels before and after CD19 CAR T-Cell Infusion



E Anti-SSA Antibody Levels before and after CD19 CAR T-Cell Infusion



Παρουσίαση περιστατικού

Πρωτεινουρία και
αρθρίτιδα σε
ύφεση από 2014

Τον 6ο μήνα
παρακολούθησης
πλήρης ύφεση της
θρομβοπενίας –
χωρίς έξαρση από
αρθρώσεις και
νεφρούς

Tapering GCs σε
2.5 mg prednolone
μέρα παρά μέρα
7^ο μήνα
παρακολούθησης

Ανοσοπαθολογία στον ΣΕΛ

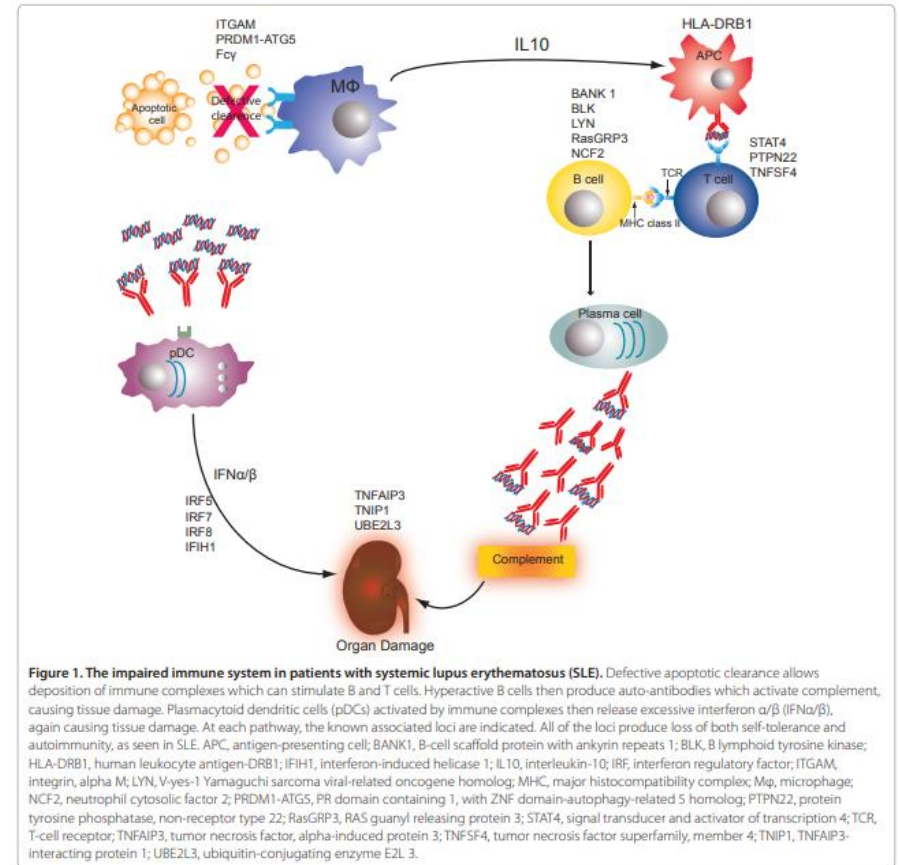
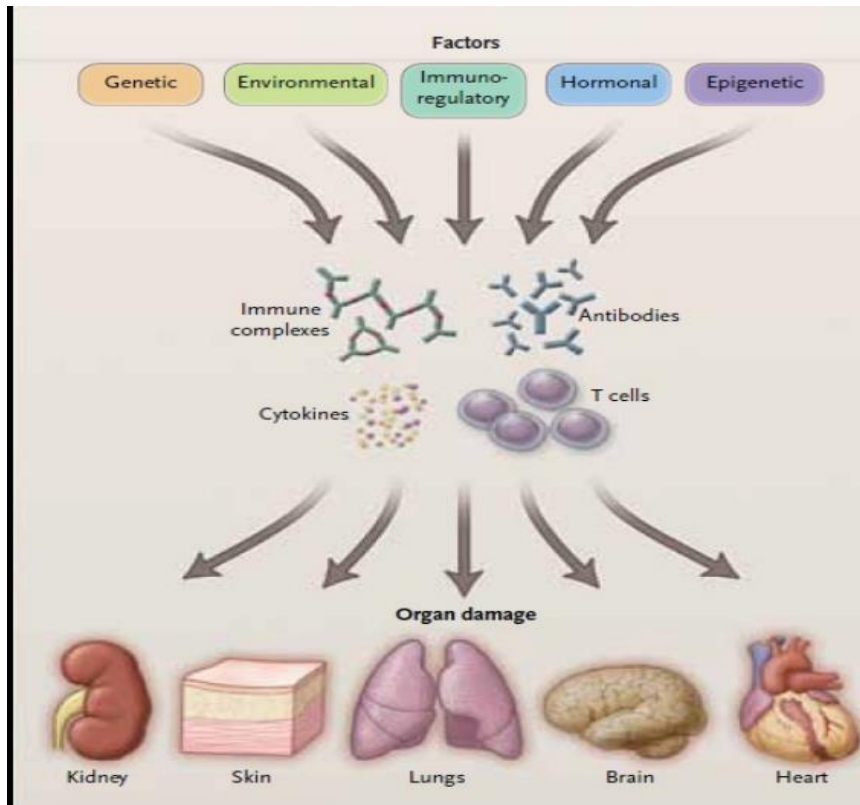


Figure 1. The impaired immune system in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Defective apoptotic clearance allows deposition of immune complexes which can stimulate B and T cells. Hyperactive B cells then produce auto-antibodies which activate complement, causing tissue damage. Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) activated by immune complexes then release excessive interferon α/β (IFN α/β), again causing tissue damage. At each pathway, the known associated loci are indicated. All of the loci produce loss of both self-tolerance and autoimmunity, as seen in SLE. APC, antigen-presenting cell; BANK1, B-cell scaffold protein with ankyrin repeats 1; BLK, B lymphoid tyrosine kinase; HLA-DRB1, human leukocyte antigen-DRB1; IFIH1, interferon-induced helicase 1; IL10, interleukin-10; IRF, interferon regulatory factor; ITGAM, integrin, alpha M; LYN, V-src-1 Yamaguchi sarcoma viral-related oncogene homolog; MHC, major histocompatibility complex; Mφ, macrophage; NCF2, neutrophil cytosolic factor 2; PRDM1-ATG5, PR domain containing 1, with ZNF domain-autophagy-related 5 homolog; PTPN22, protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22; RasGRP3, RAS guanyl releasing protein 3; STAT4, signal transducer and activator of transcription 4; TCR, T-cell receptor; TNFAIP3, tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3; TNFSF4, tumor necrosis factor superfamily, member 4; TNIP1, TNFAIP3-interacting protein 1; UBE2L3, ubiquitin-conjugating enzyme E2L 3.

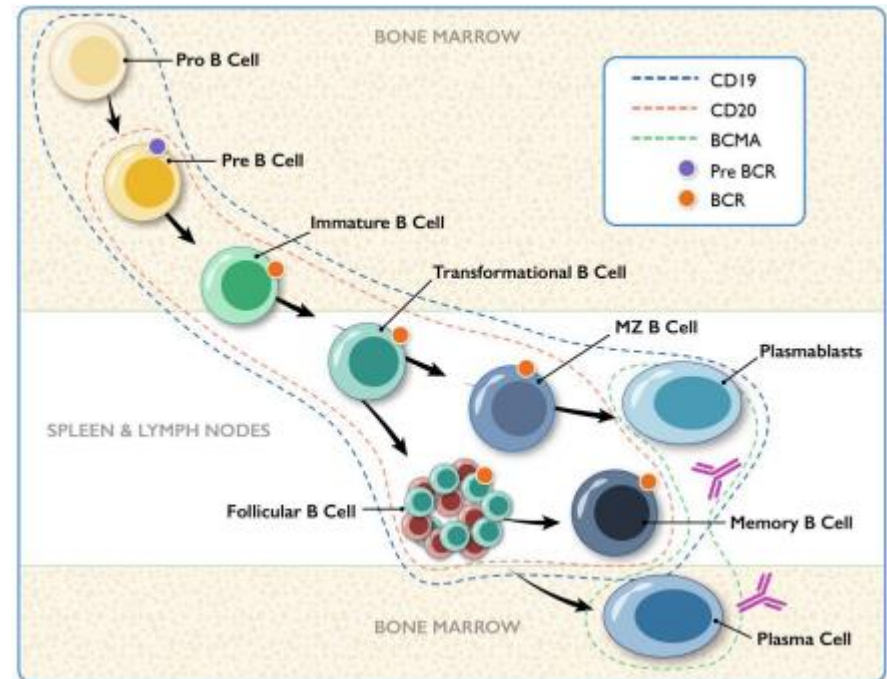
Ρόλος Β κυττάρων στον ΣΕΛ

- Κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησής τους τα Β-κύτταρα εκφράζουν μόρια στην επιφάνεια, τα οποία αποτελούν θεραπευτικούς στόχους (λέμφωμα, λευχαιμία, αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, MS, πέμφιγα, ITP)

- CD20 – κύριος στόχος – εκφράζεται στην επιφάνεια από pre-B cell state μέχρι και τα Β-κύτταρα μνήμης

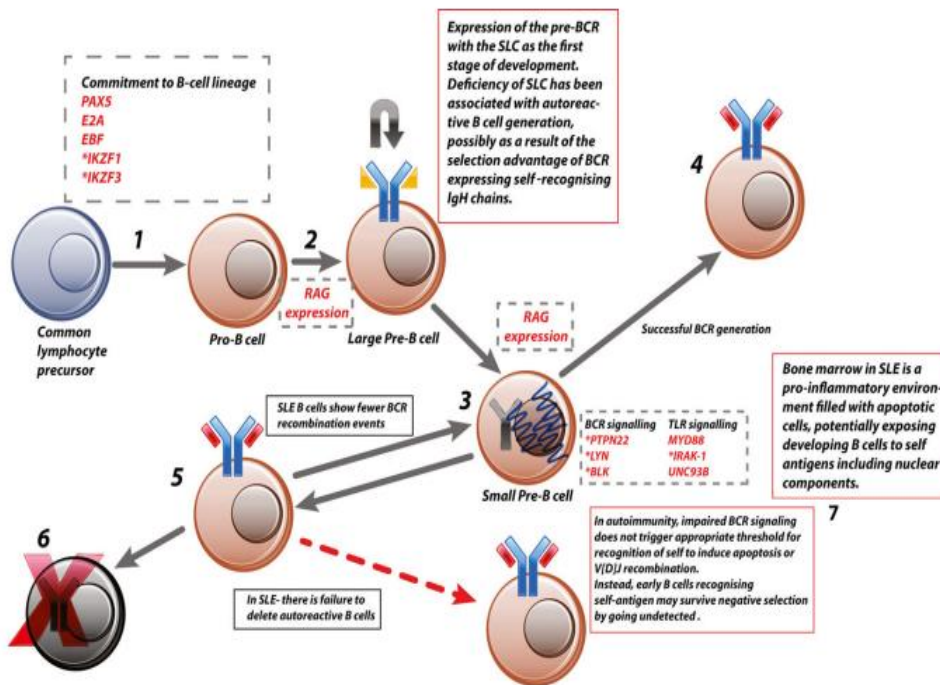
- Πλασμαβλάστες και πλασματοκύτταρα δεν εκφράζουν το CD20

- CD19, CD38, BCMA, CD138

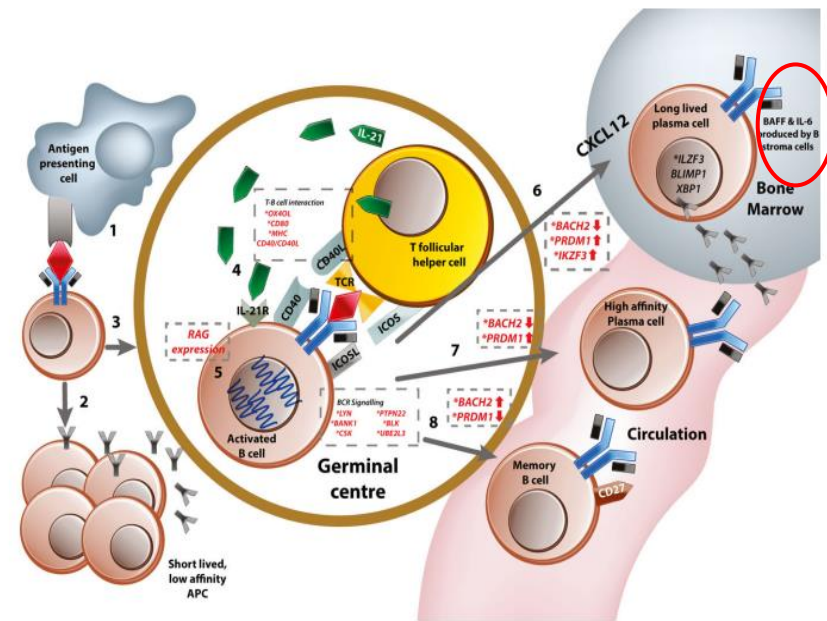


Abnormal B-cell development in SLE what the genetics tell us

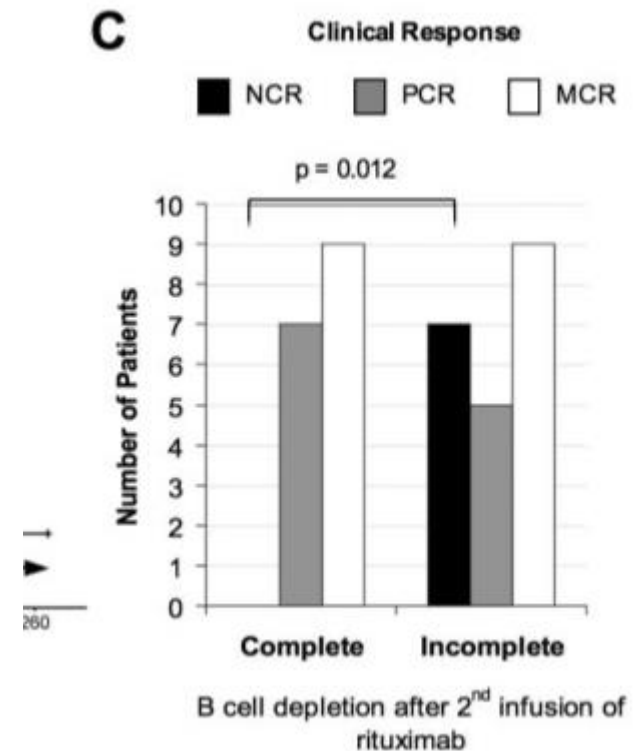
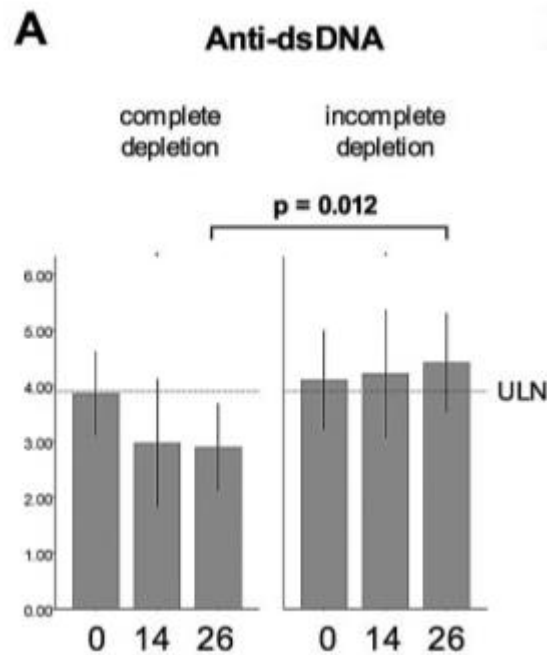
Central tolerance



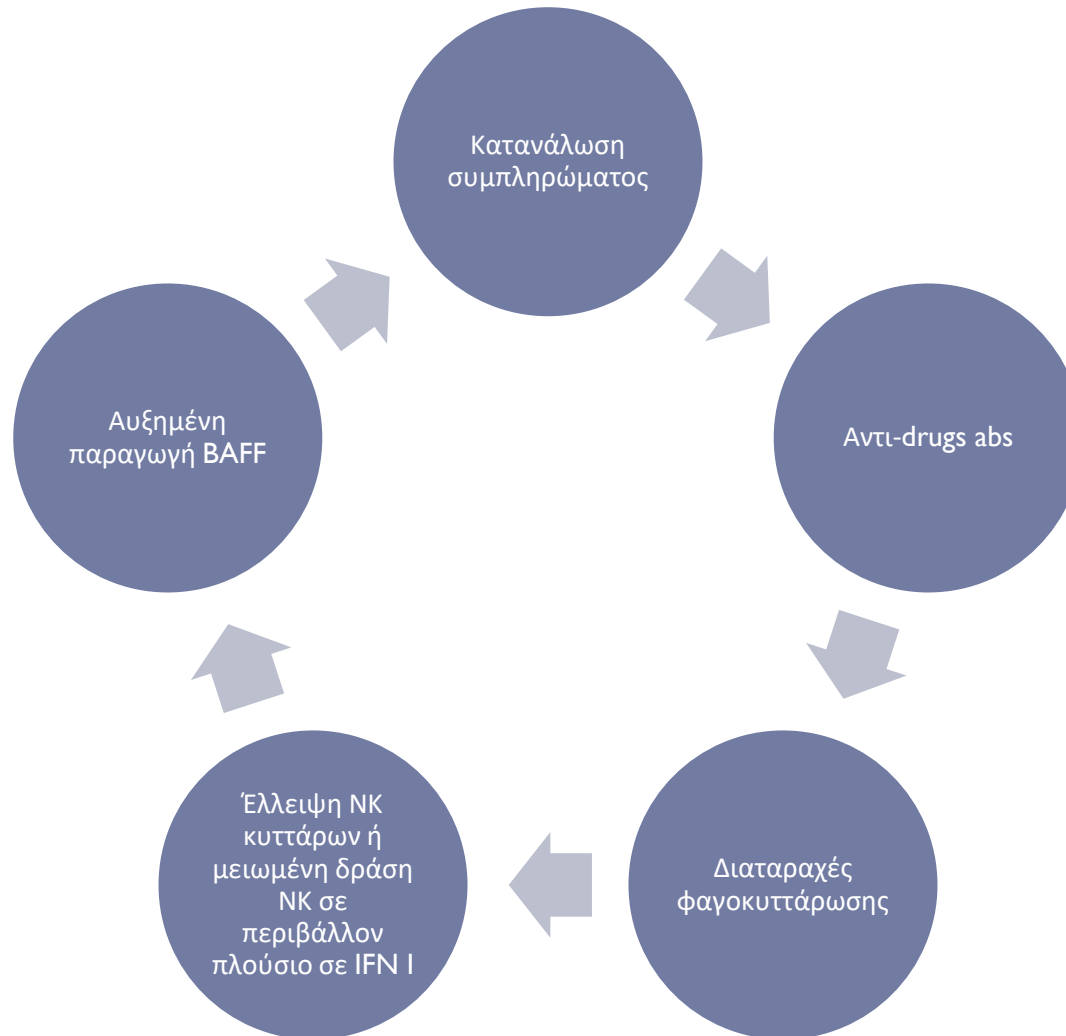
Peripheral tolerance



Complete B cell and plasmablast depletion predicts better clearance of autoantibodies and clinical response after RTX treatment



SLE-associated immune abnormalities may influence effector mechanisms of anti-CD20 mAb



CAR T cells

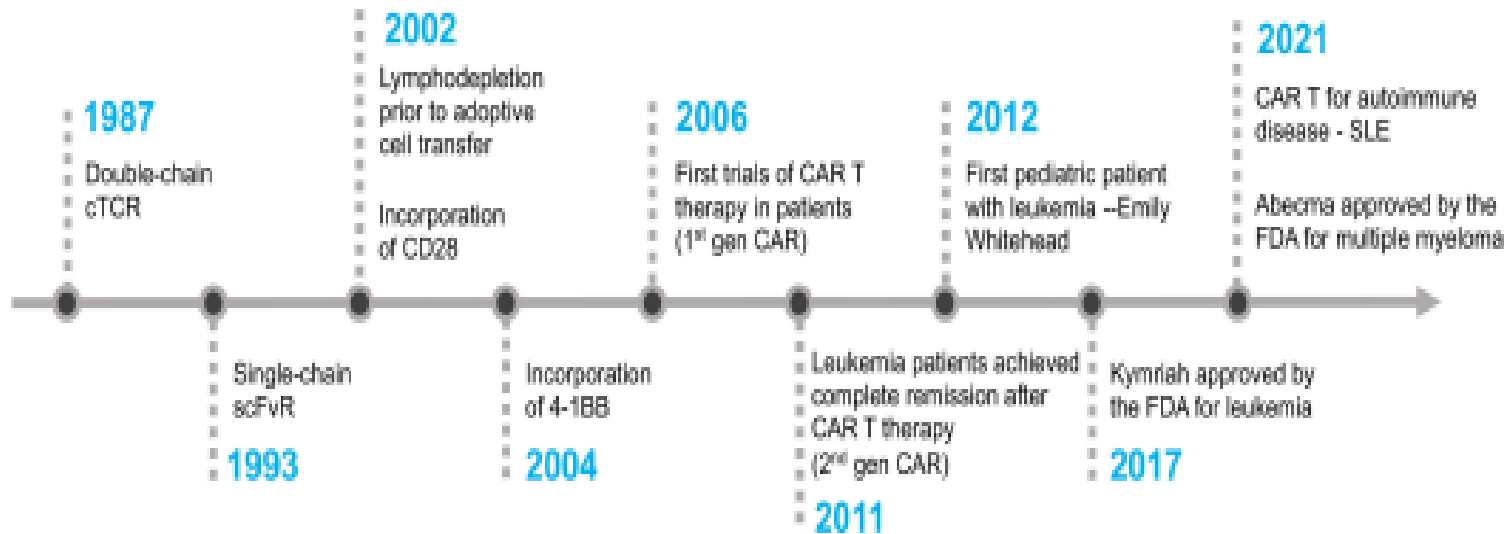
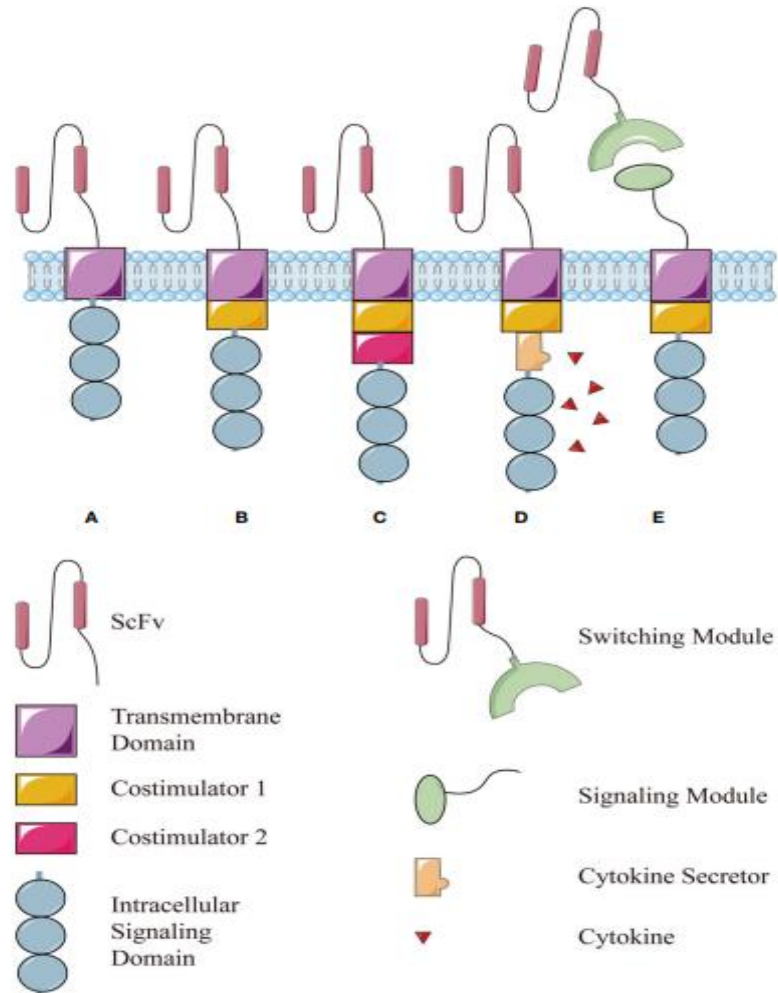


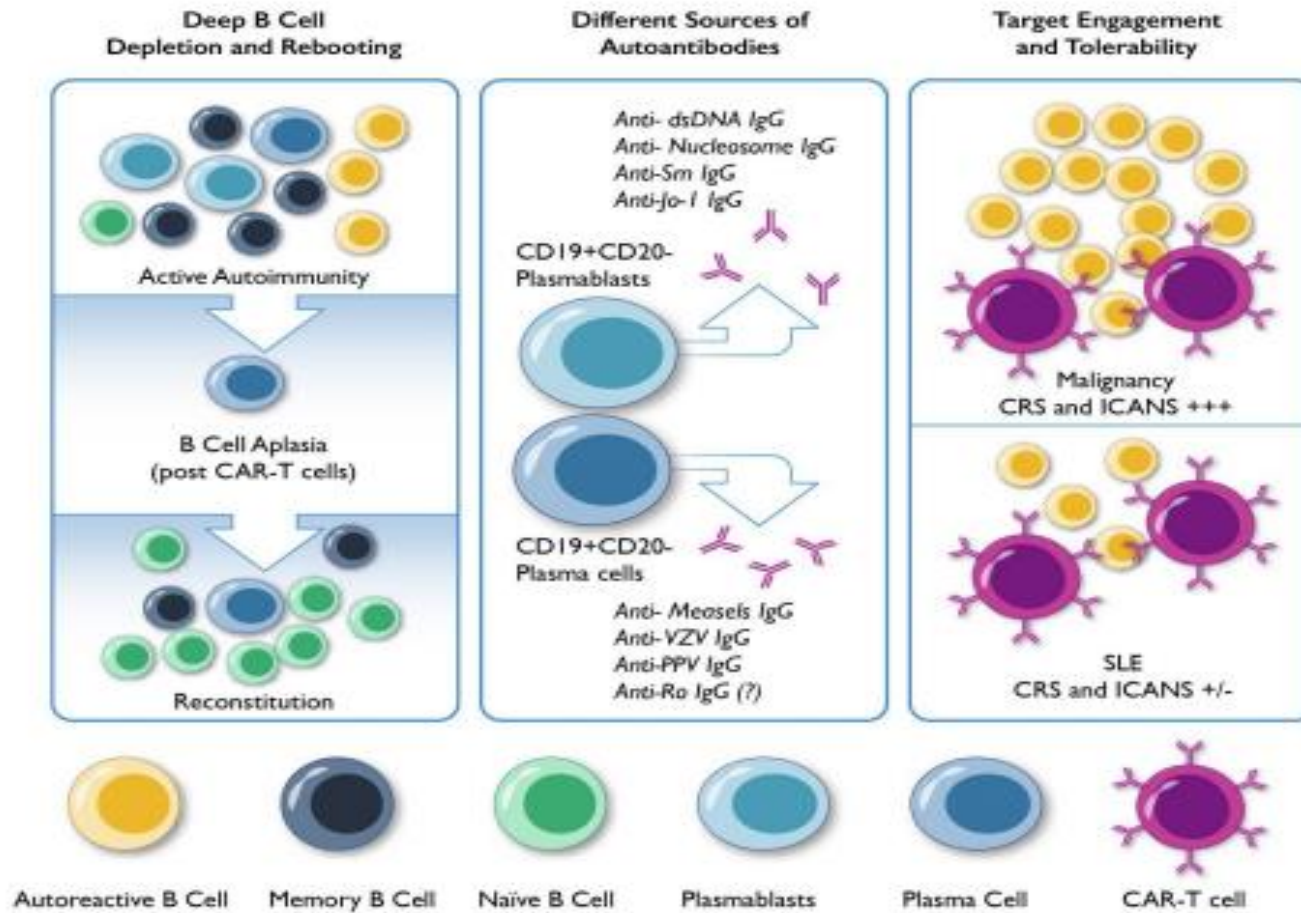
FIGURE 2

The timeline of key milestones in the development of CAR T cell therapy.

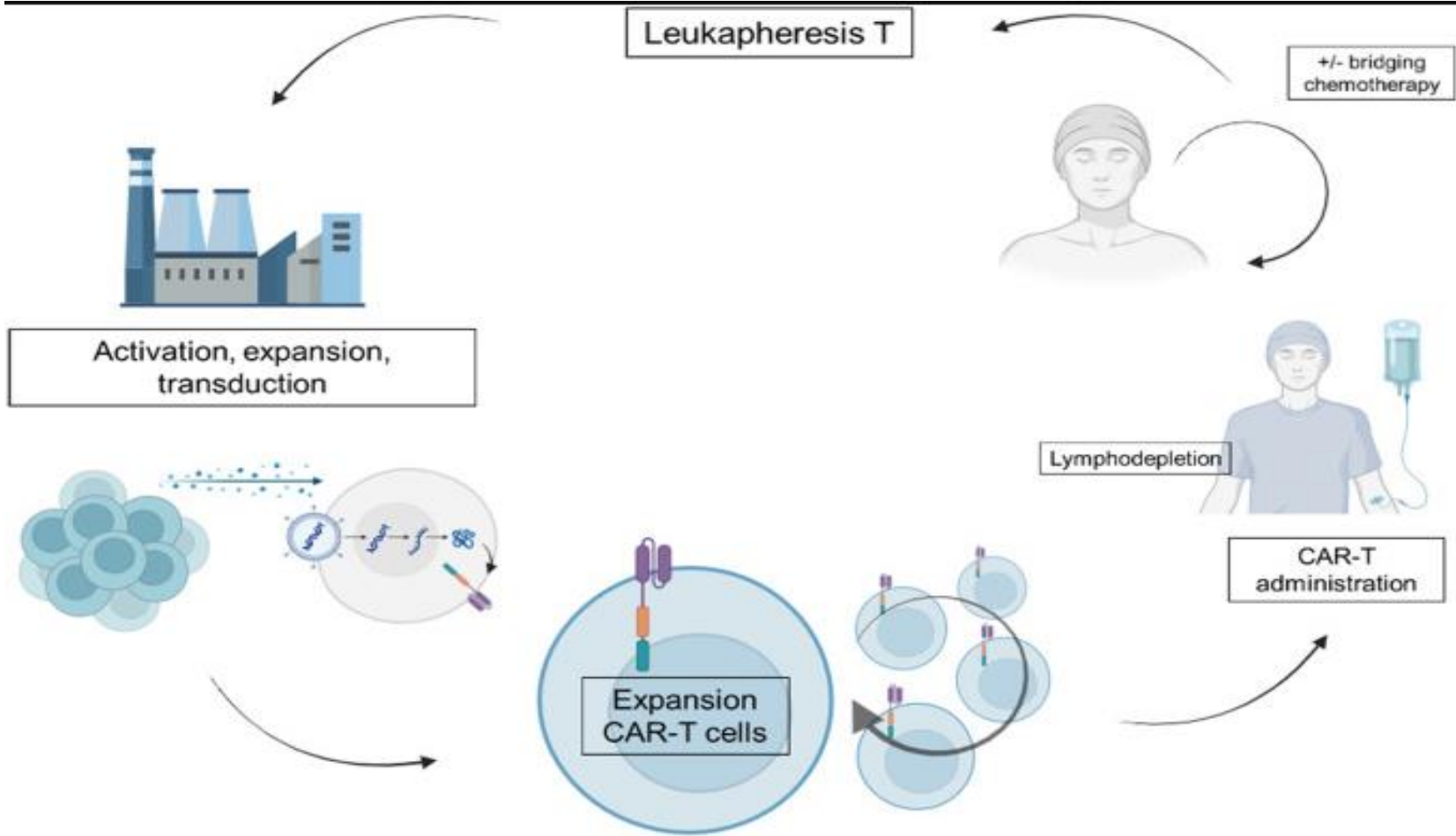
CAR-T cells



CAR Tcells



CAR T cells



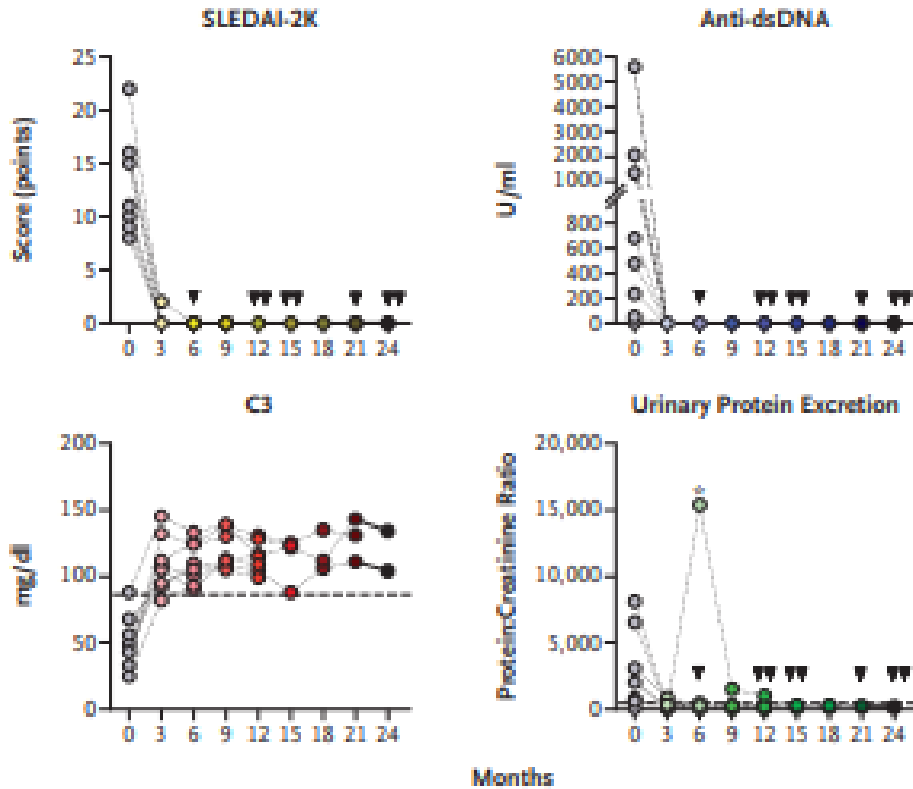
A Case series of anti-CD19 CAR-T cell therapy in autoimmune diseases

Table 1. Characteristics of 15 Patients with Autoimmune Disease at Baseline.^a

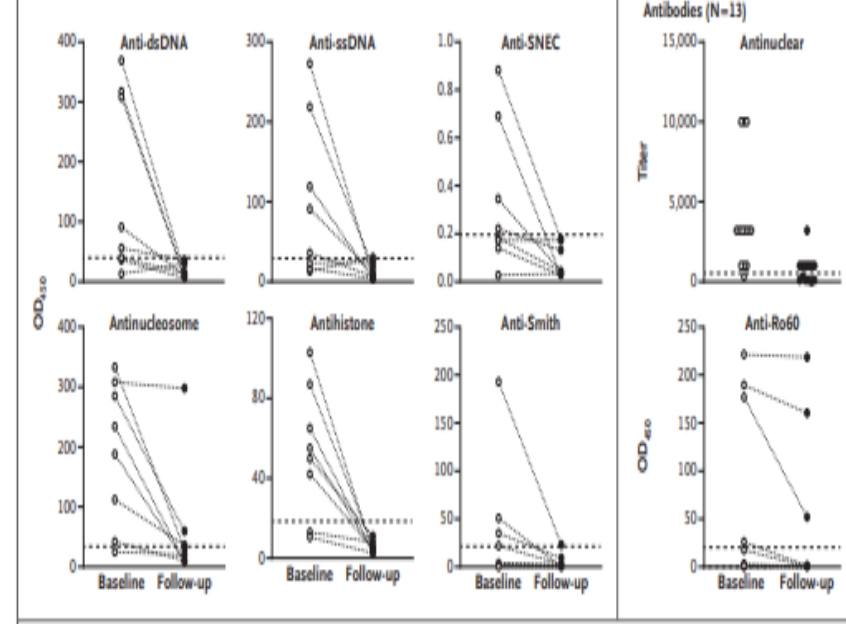
Characteristic	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11	Patient 12	Patient 13	Patient 14	Patient 15
Age (yr)	20	23	22	24	18	38	33	35	41	43	42	60	36	37	47
Sex	F	M	F	F	F	F	F	F	M	F	M	M	M	F	M
Disease	SLE	SLE	SLE	SLE	SLE	SLE	SLE	SLE	IIM	IIM	IIM	SSc	SSc	SSc	SSc
Disease duration (yr)	4	1	6	9	3	18	1	20	2	5	1	2	2	1	11
Follow-up (mo)	29	25	21	19	15	15	12	6	18	18	5	13	10	7	4
Autoantibodies															
Lead	dsDNA	dsDNA	dsDNA	Sm	dsDNA	dsDNA	dsDNA	dsDNA	Jo-1	Jo-1	PL-7	RNAP III	Sc170	Sc170	Sc170
Co-lead	—	Sm	—	—	Sm	Sm	—	—	—	Pm-Sc100	—	—	—	—	—
Other	—	—	PCNA	Ro60	Ku	Ro52/60	RNP	RNP	—	Ro52	Ro52	—	—	Ro60	—
Organ involvement															
Skin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	+
Kidney	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	+†	0
Nephritis (WHO grade)	III	III	IV	III-V	III-V	IV	IV	IV	0	0	0	0	0	0	0
Lungs	+	0	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+
Heart	+	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+	+	0	0
Bone marrow	+	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscles	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	0	0	0	0
Joints	0	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	0
Treatments															
Glucocorticoids	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	0
HCO	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	+	0	0
Mycophenolate	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	+	+	+
Methotrexate	0	0	0	+	0	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0
Azathioprine	0	0	0	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0

Long term efficacy: complete abrogation of disease symptoms

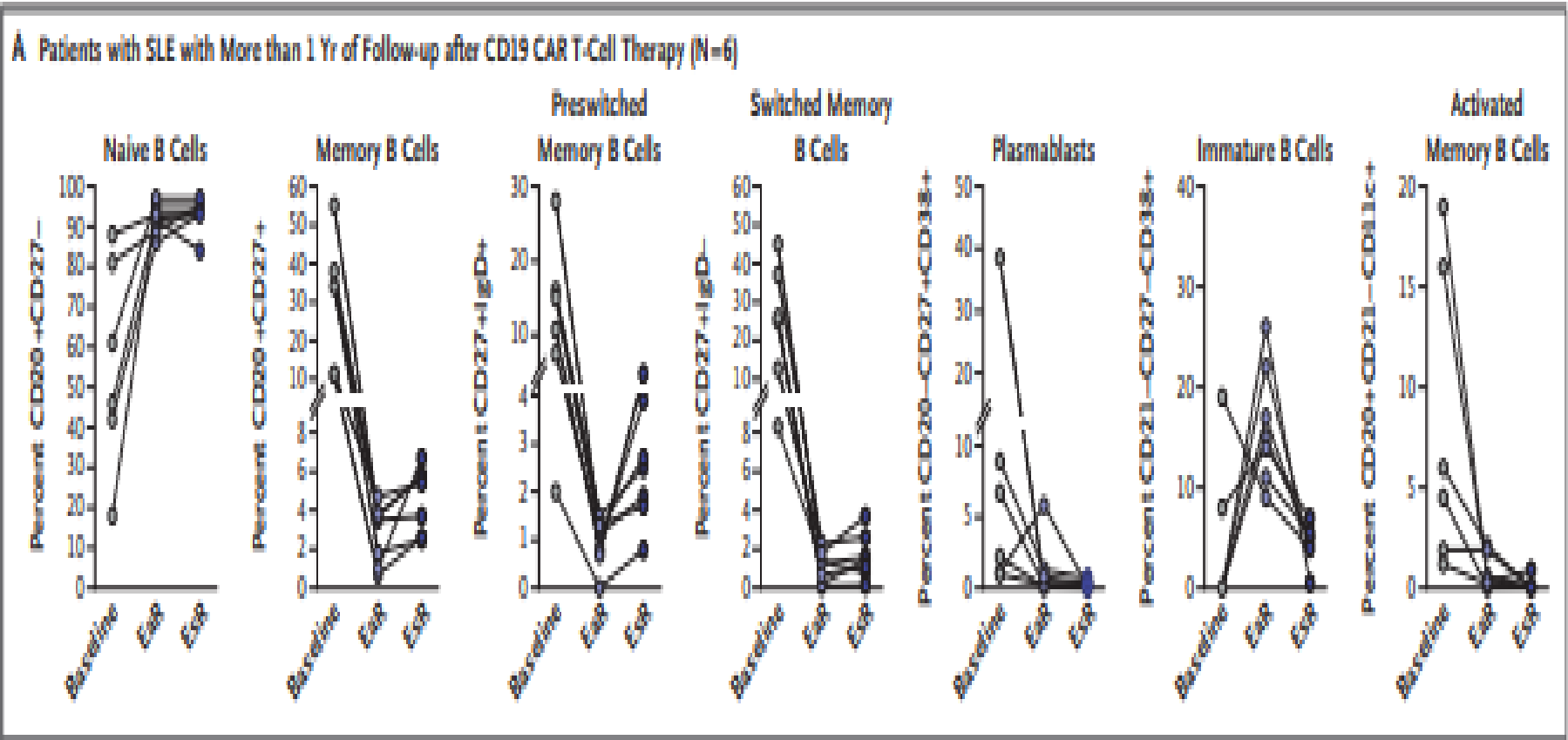
B Long-Term Outcomes in Patients with SLE (N=8)



A Serum Autoantibody Levels in Patients with SLE (N=8)



Reconstituted B cells showed a naïve phenotype, memory B cells were reduced and plasmablasts disappeared



Tolerability of B cell depletion

- ▶ Κύριες ανησυχίες η μειωμένη χυμική ανοσοαπόκριση και η υπογαμμασφαιριναιμία με αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις
- ▶ Η ανασύσταση των B κυττάρων μετά από θεραπεία με CD19CAR-T cells είναι βραχεία με μέση περίοδο 3-4 μήνες μετά την έγχυση
- ▶ Αυτή η βραχεία περίοδος B κυτταρικής απλασίας δεν επιτρέπει να αναπτυχθεί υπογαμμασφαιριναιμία και περιορίζει το χρόνο μη αποτελεσματικής απάντησης σε εμβολιασμούς



Τοξικότητα



Safety of CAR T cell therapy in SLE

Table 2. Short-Term Safety of CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease.*

Variable	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10	Patient 11	Patient 12	Patient 13	Patient 14	Patient 15
Disease	SLE	SLE	SLE	SLE	SLE	SLE	SLE	SLE	IIM	IIM	IIM	SSc	SSc	SSc	SSc
CRS (grade)	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	2	1	1	1	0
ICANS (grade)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Bone marrow toxicity†	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOC treatment	0	0	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	0	0	0
GLC treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
Low IgG	+	+	+	0	0	0	0	+‡	+‡	0	0	0	0	0	0
IgG substitution	0	+	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0

Table 3. Long-Term Safety of CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease.*

Patient No.	Disease	<3 Months	3–6 Months	6–12 Months	>12 Months
1	SLE	UTI	0	0	URTI (nonspecified)
2	SLE	0	0	URTI (SARS-CoV-2†)	URTI (nonspecified)
3	SLE	URTI (SARS-CoV-2)	0	URTI (nonspecified)	URTI (SARS-CoV-2) and herpes zoster
4	SLE	0	0	0	Otitis
5	SLE	0	URTI (SARS-CoV-2†)	0	0
6	SLE	0	URTI (SARS-CoV-2† and RSV)	URTI (SARS-CoV-2†)	URTI (nonspecified)
7	SLE	0	0	0	
8	SLE	Pneumonia	0		
9	IIM	0	Enteritis (nonspecified)	0	0
10	IIM	0	Herpes simplex	0	0
11	IIM	URTI (nonspecified)	0		
12	SSc	0	URTI (<i>Haemophilus influenzae</i>)	0	0
13	SSc	0	Cellulitis	Herpes zoster	
14	SSc	URTI (SARS-CoV-2†)	0		
15	SSc	0			

Key messages

Η χρήση CAR T cells στον ΣΕΛ είναι αποτελεσματική και ασφαλής

Οδηγεί σε μία πλήρη εξάλειψη των Β λεμφοκυττάρων → μείωση παραγωγής αυτοαντισωμάτων

Επιτυγχάνει γρήγορη και αποτελεσματική ύφεση κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων που διατηρείται

Τα Β κύτταρα επιστρέφουν σε όλους τους ασθενείς αλλά δεν παρατηρούνται υποτροπές της νόσου





Ευχαριστώ για την προσοχή σας!!!