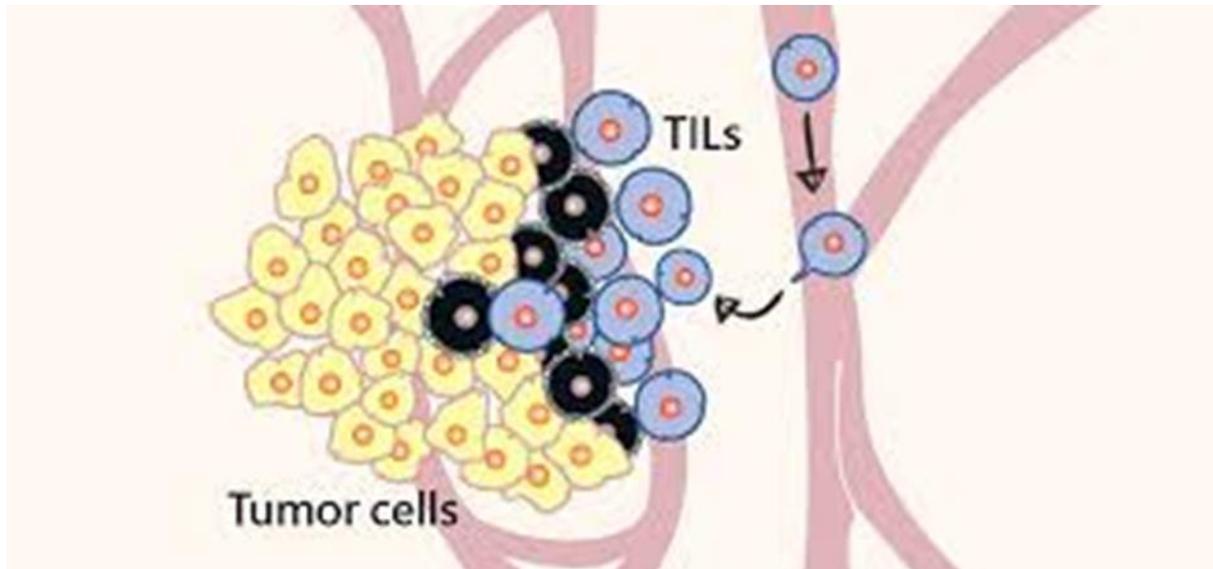


Trasplante de progenitores hematopoyéticos y las nuevas terapias celulares adoptivas. a)TILs, b) Third party VST (Virus specific T cells)

Dr Joan Garcia Lopez

INMUNOTERAPIA ADOPTIVA

LINFOCITOS INFILTRANTES DEL TUMOR (TIL)



- El tratamiento con TIL es un tipo de terapia celular adoptiva que aprovecha el sistema inmunitario del paciente para tratar tumores.
- En ésta, las TIL se aíslan del tejido tumoral, se estimulan y amplifican “ex vivo” hasta obtener dosis terapéuticas e infundirlas de nuevo al paciente

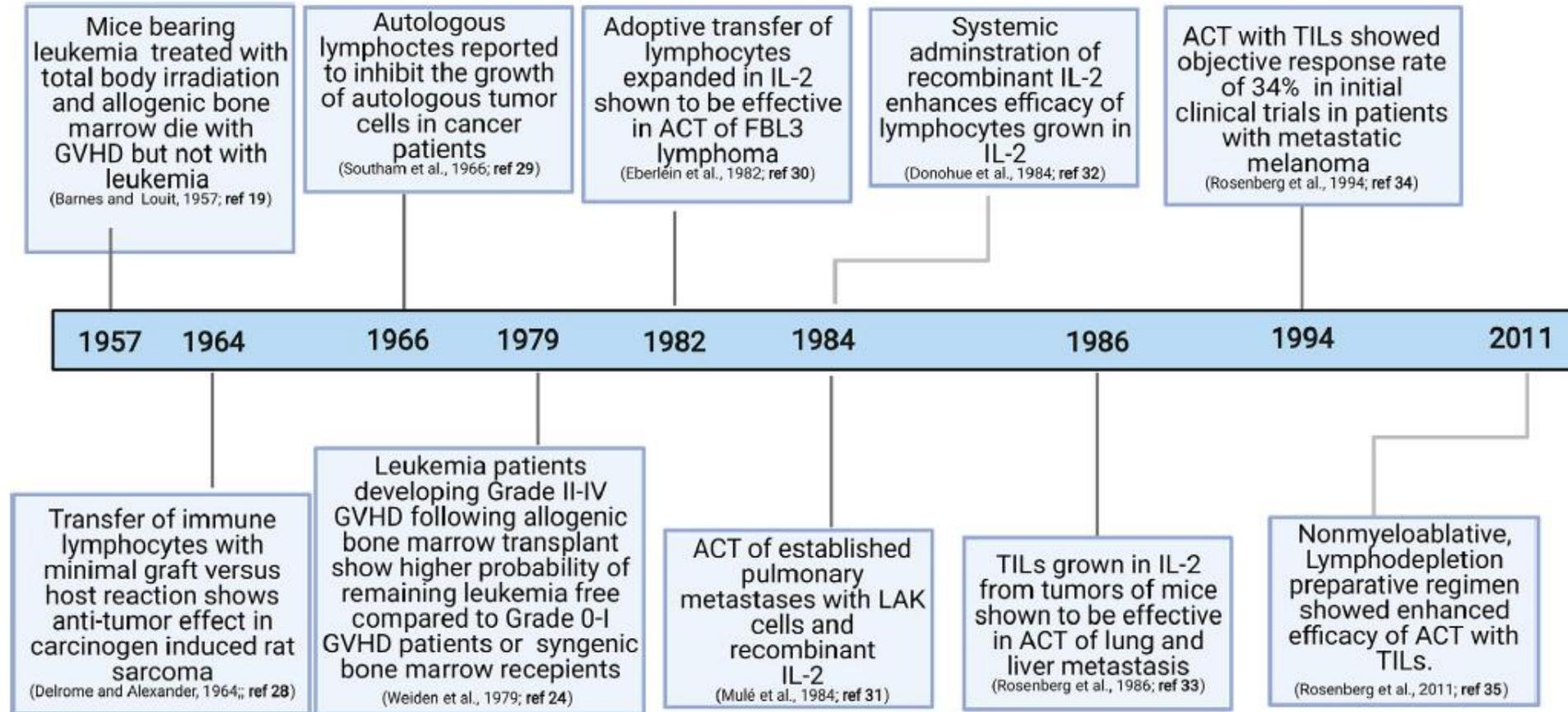
HISTORIA



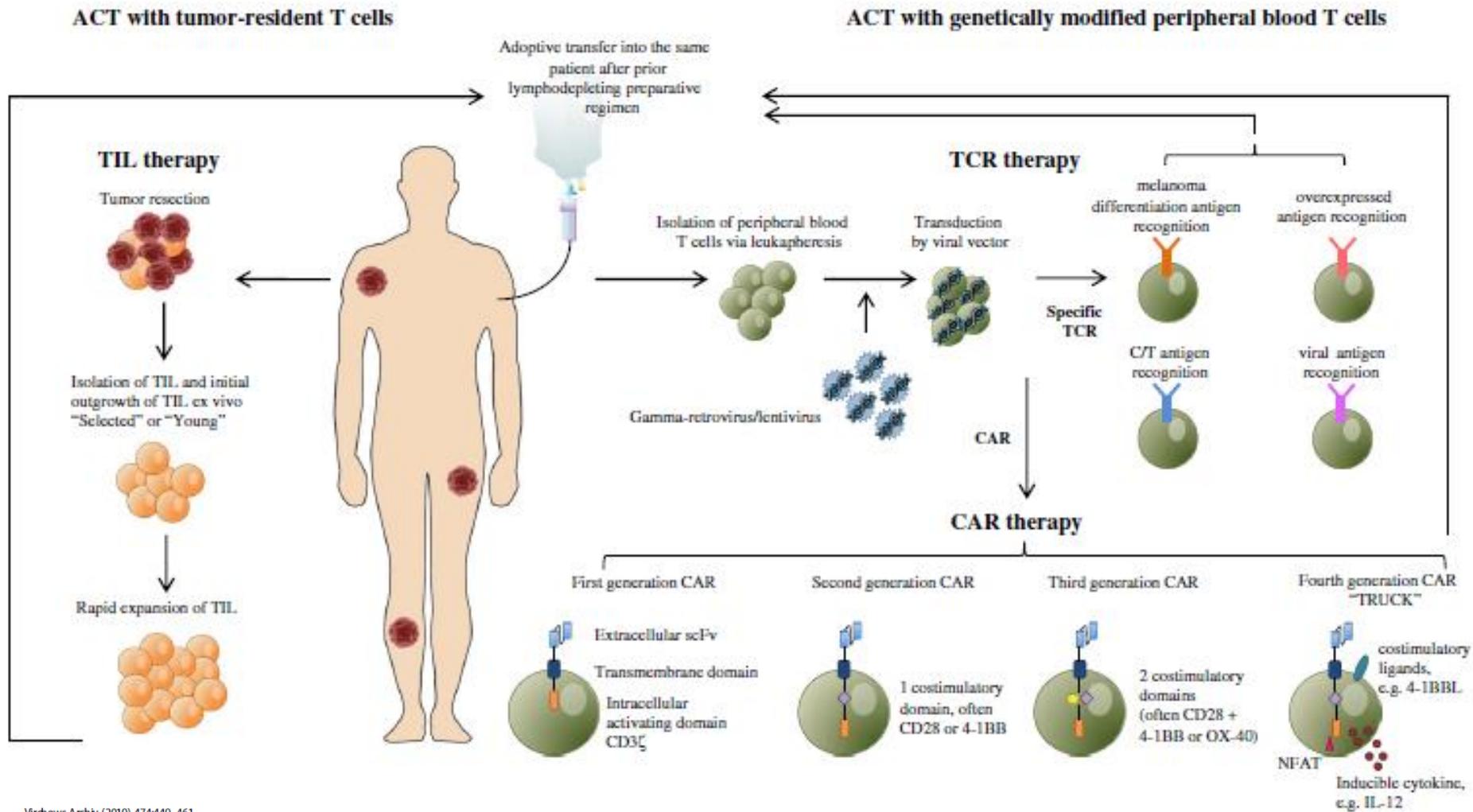
- En 1982, Dr. Steven Rosenberg y colegas del NIH por primera vez aislaron TIL de múltiples modelos tumorales murinos
- En 1986 demostraron que la administración de TIL mas tratamiento con IL-2 era capaz de rescatar ratones con metástasis hepáticas y pulmonares de adenocarcinoma de colon.
- En 1988 demostró que esta estrategia podía ser efectiva en melanoma metastásico, obteniendo hasta un 60% de respuestas objetivas.

31. Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al. Use of tumor infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. Preliminary report. N Engl J Med. 1988; 319:1676-1680. [PubMed: 3264384]

HISTORIA



Amrendra Kumar, Reese Watkins and Anna E. Vilgelm:
Cell Therapy With TILs: Training and Taming T Cells to Fight Cancer.
Frontiers in Immunology. June 2021 | Volume 12



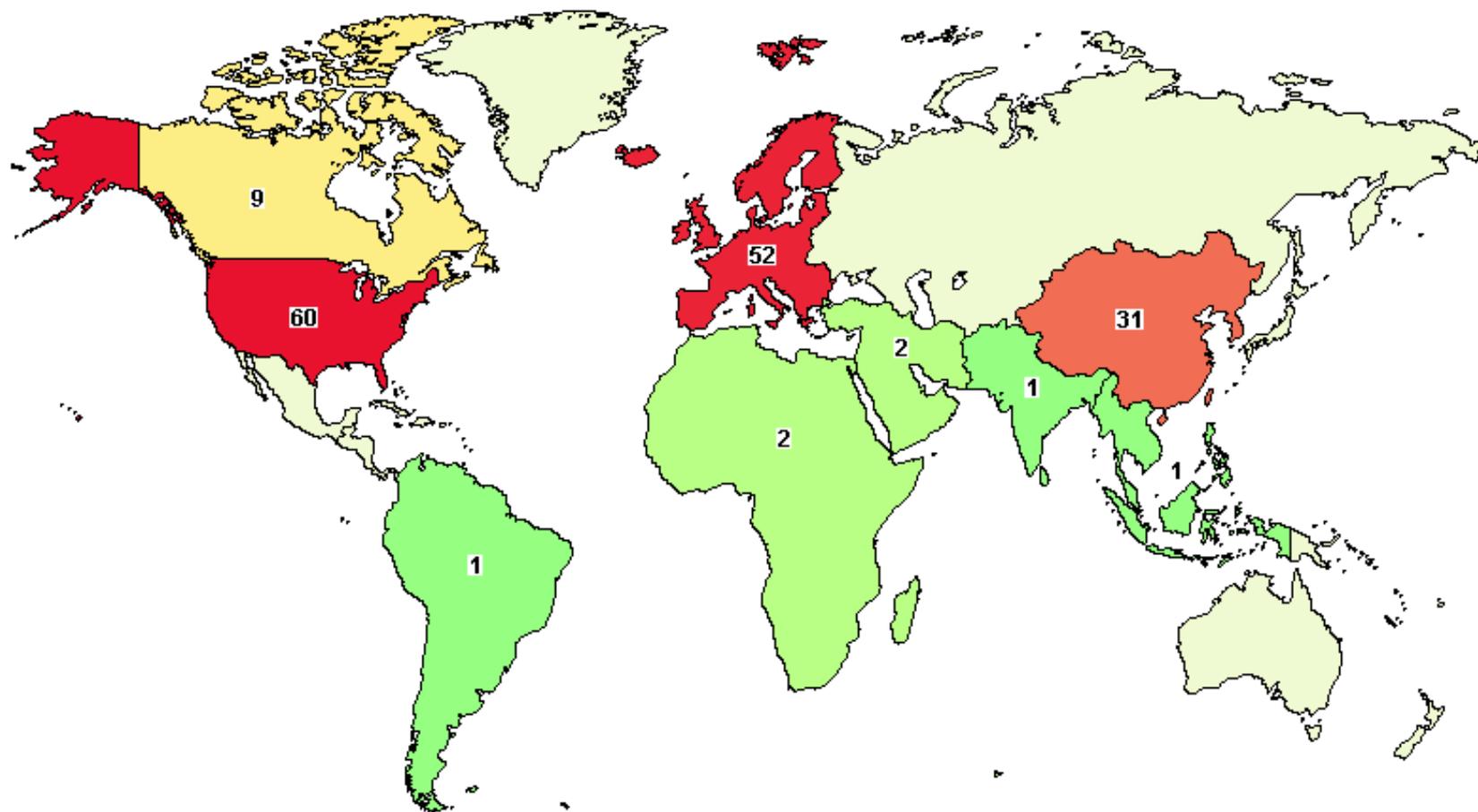
Virchows Archiv (2019) 474:449–461
<https://doi.org/10.1007/s00428-018-2484-0>

REVIEW ARTICLE

Adoptive cellular therapies: the current landscape

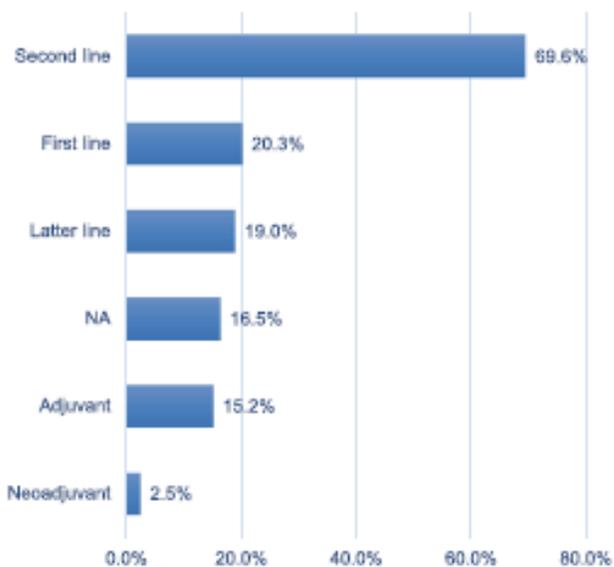
Maartje W. Rohaan¹ · Sofie Wilgenhof¹ · John B. A. G. Haanen¹

ENSAYOS CLINICOS CON "TIL"

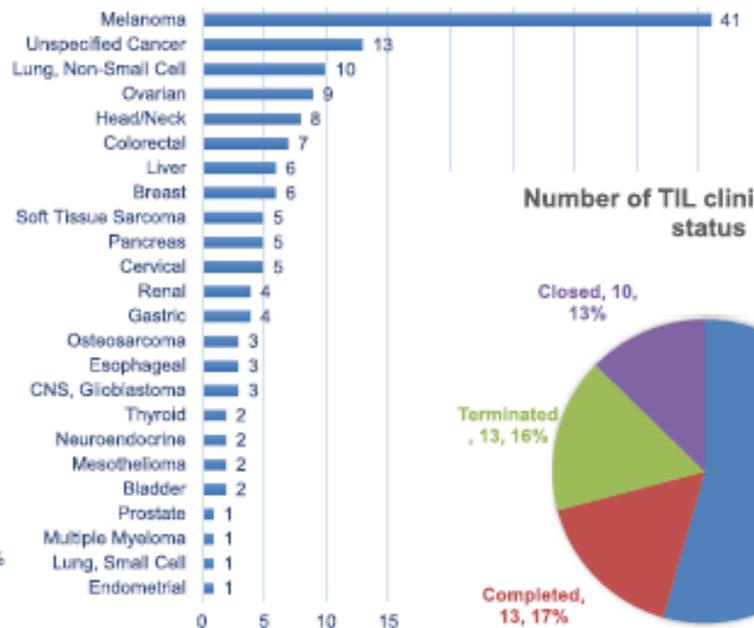


ENSAYOS CLINICOS CON “TIL”

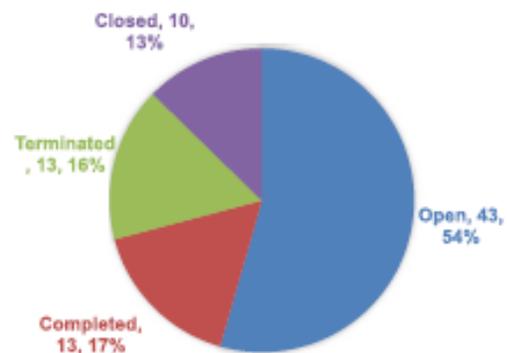
TIL clinical trials by treatment line



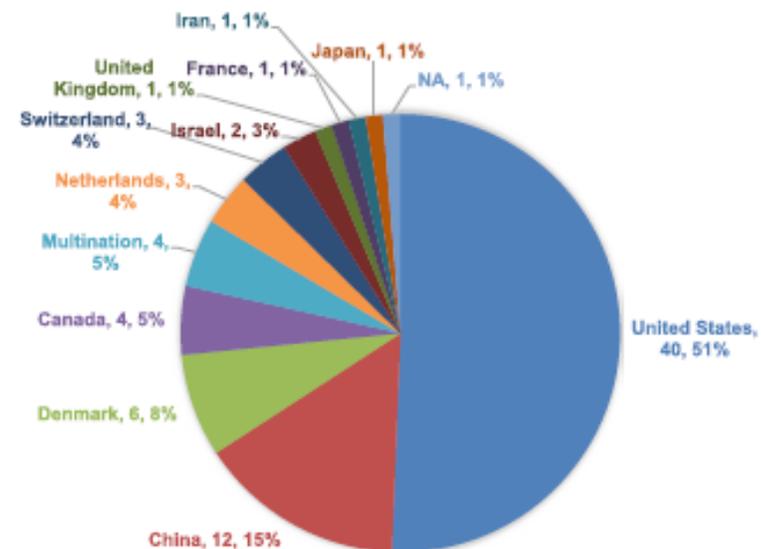
TIL clinical trials by tumor type



Number of TIL clinical trials by status



Number of TIL clinical trials by country



Wang et al. BMC Medicine (2021) 19:140
<https://doi.org/10.1186/s12916-021-02006-4>

BMC Medicine

REVIEW

Open Access

Perspectives of tumor-infiltrating lymphocyte treatment in solid tumors



Shuhang Wang^{1†}, Jingwei Sun^{2†}, Kun Chen^{3†}, Peiwen Ma¹, Qi Lei¹, Shujun Xing¹, Zhongzheng Cao², Shujun Sun⁴, Zicheng Yu⁵, Yarong Liu^{2*} and Ning Li^{1*}

Durable Complete Responses in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Melanoma Using T Cell Transfer Immunotherapy

Steven A. Rosenberg, James C. Yang, Richard M. Sherry, Udai S. Kammula, Marybeth S. Hughes, Giao Q. Phan, Deborah E. Citrin*, Nicholas P. Restifo, Paul F. Robbins, John R. Wunderlich, Kathleen E. Morton, Carolyn M. Laurencot, Seth M. Steinberg**, Donald E. White, and Mark E. Dudley

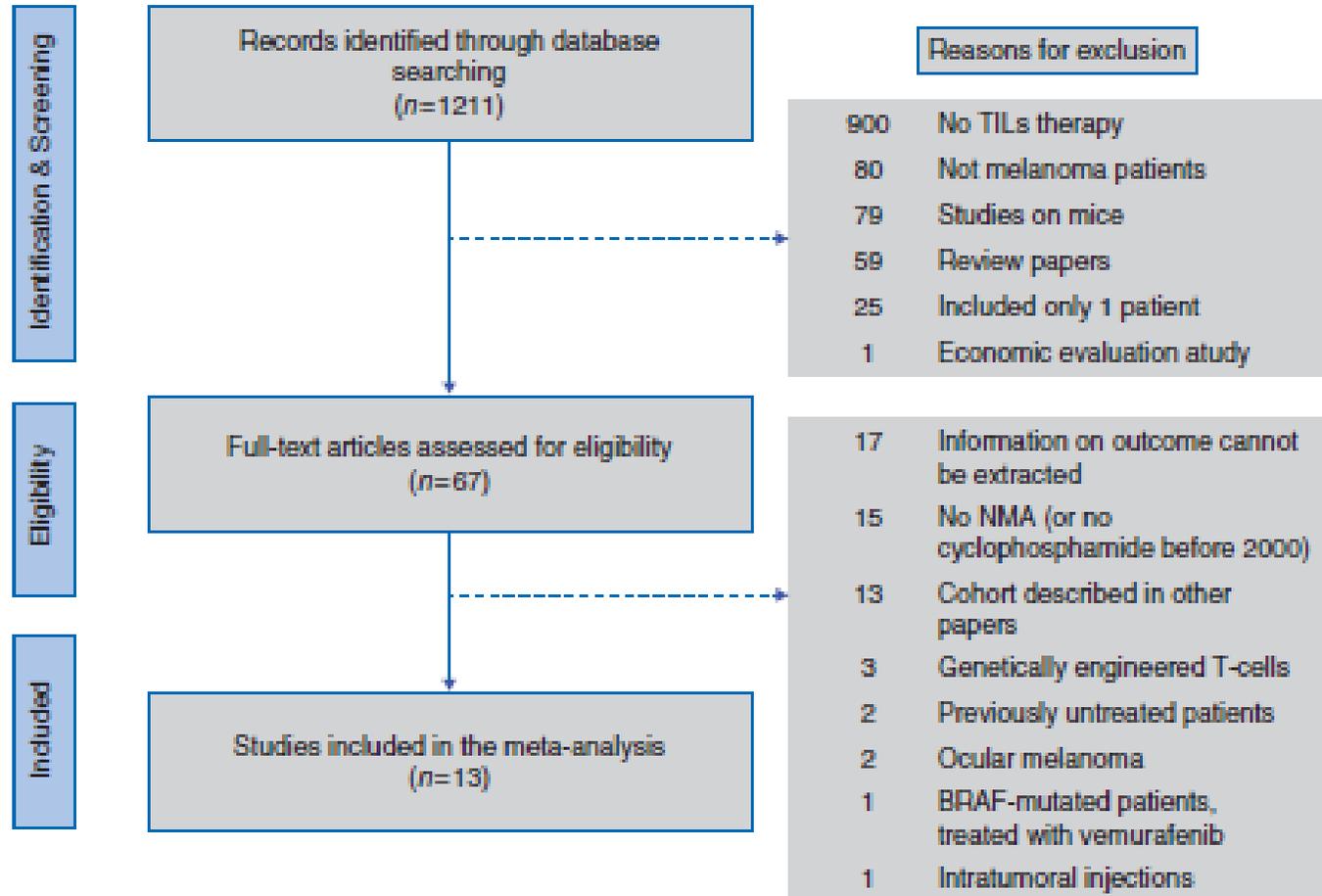
CELL TRANSFER THERAPY

Treatment	Total	PR	CR	OR (%)
			number of patients (duration in months)	
No TBI	43	16 (37%) (84, 36, 29, 28, 14, 12, 11, 7, 7, 7, 7, 4, 4, 2, 2, 2)	5 (12%) (82+, 81+, 79+, 78+, 64+)	21 (49%)
200 TBI	25	8 (32%) (14, 9, 6, 6, 5, 4, 3, 3)	5 (20%) (68+, 64+, 60+, 57+, 54+)	13 (52%)
1200TBI	25	8 (32%) (21, 13, 7, 6, 6, 5, 3, 2)	10 (40%) (48+, 45+, 44+, 44+, 39+, 38+, 38+, 38+, 37+, 19)	18 (72%)
TOTAL	93	32 (34%)	20 (22%)	52 (56%)

REVIEW

Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis

U. Dafni^{1,2†}, O. Michielin^{1†}, S. Martin Lluesma^{1,3}, Z. Tsourti⁴, V. Polydoropoulou⁵, D. Karlis⁵, M. J. Besser^{6,7}, J. Haanen⁸, I.-M. Svane⁹, P. S. Ohashi¹⁰, U. S. Kammula¹¹, A. Orcurto¹, S. Zimmermann¹, L. Trueb¹, C. A. Klebanoff^{12,13,14}, M. T. Lotze¹⁵, L. E. Kandalaft^{13†} & G. Coukos^{1,3*,†}

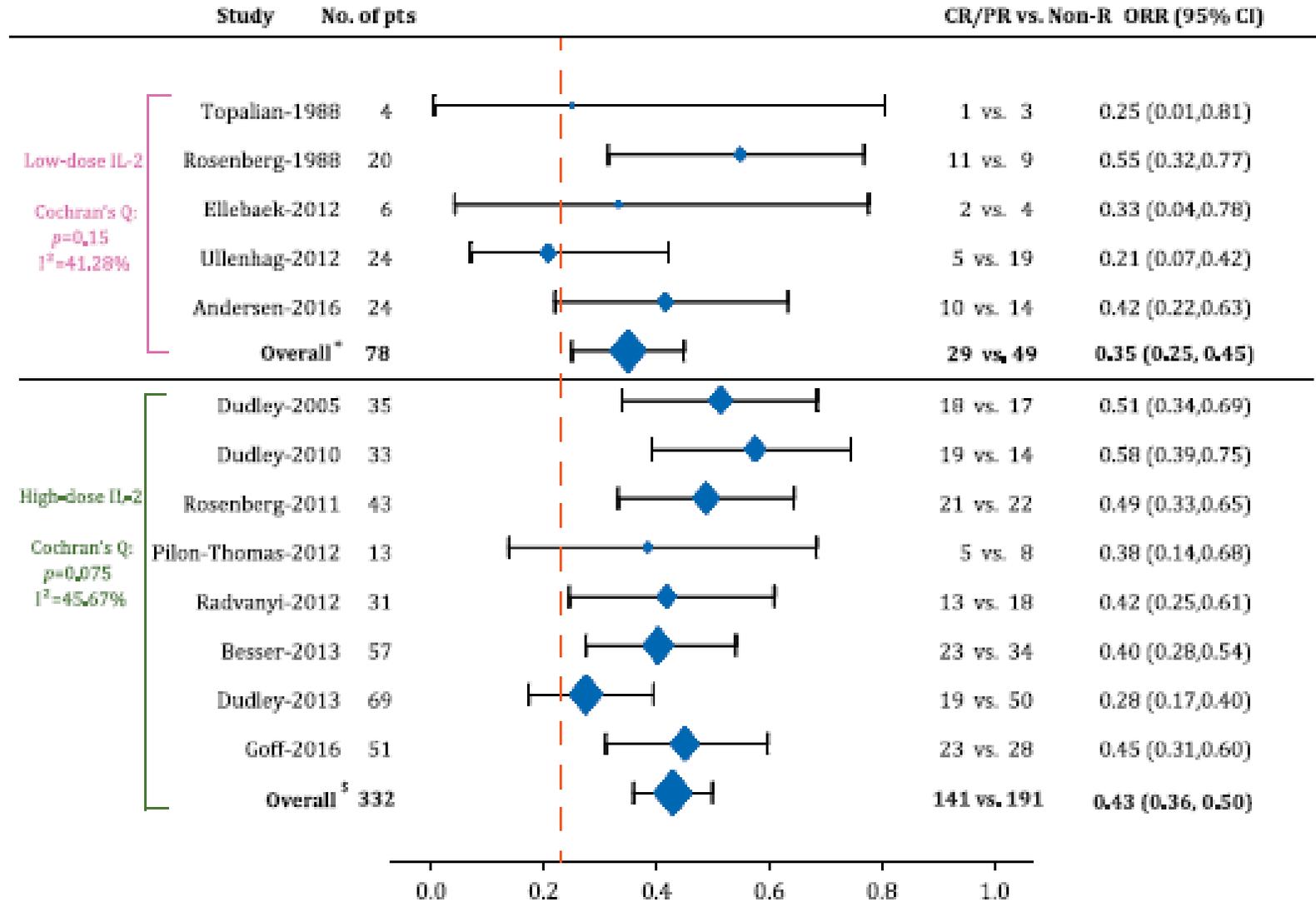


MeSH terms: ("TILs"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumor"[All Fields]) AND "infiltrating"[All Fields] AND "lymphocytes"[All Fields] OR "T-lymphocytes"[All Fields] OR "T lymphocytes"[All Fields] AND ("secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND "melanoma"[All Fields] AND (response[All Fields] OR responses[All Fields] OR "CR"[All Fields] OR "PR"[All Fields]).

Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis

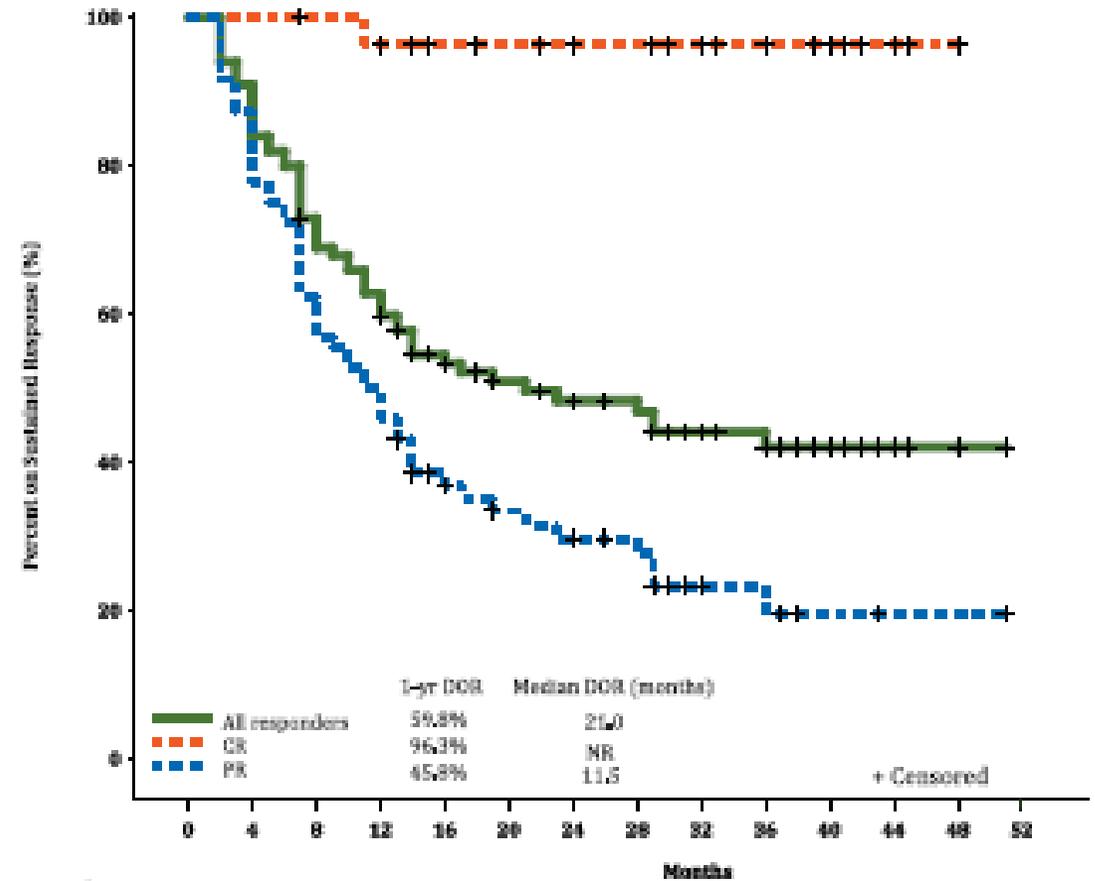
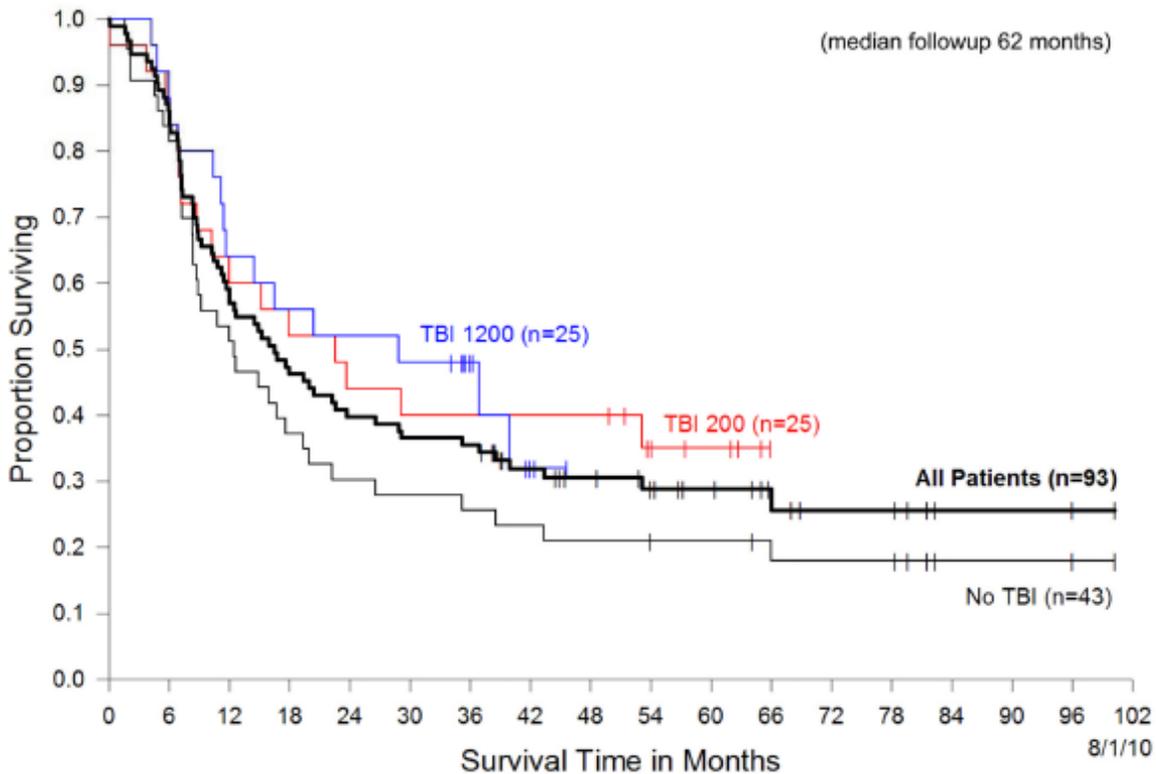
U. Dafni^{1,2†}, O. Michielin^{1†}, S. Martin Lluesma^{1,3}, Z. Tsourti⁴, V. Polydoropoulou⁵, D. Karlis⁵, M. J. Besser^{6,7}, J. Haanen⁸, I.-M. Svane⁹, P. S. Ohashi¹⁰, U. S. Kammula¹¹, A. Orcurto¹, S. Zimmermann¹, L. Trueb¹, C. A. Klebanoff^{12,13,14}, M. T. Lotze¹⁵, L. E. Kandalaft^{13†} & G. Coukos^{1,3*,4}

Annals of Oncology 30: 1902–1913, 2019
 doi:10.1093/annonc/mdz398
 Published online 30 September 2019



Survival of Patients with Metastatic Melanoma Treated with Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes and IL-2

(median followup 62 months)



	1-yr DOR	Median DOR (months)
All responders	59.8%	21.0
CR	96.3%	NR
PR	45.8%	11.5

No at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
All responders	100	91	72	62	47	40	37	34	25	22	17	10	8	6
CR	28	28	27	26	23	22	21	20	18	16	14	8	6	5
PR	72	63	45	36	24	18	16	14	7	6	3	2	2	1

“El tratamiento con TIL es eficaz en pacientes con Melanoma avanzado. Actualmente se desarrolla en pocos centros académicos. La evidencia positiva debería estimular su expansión”

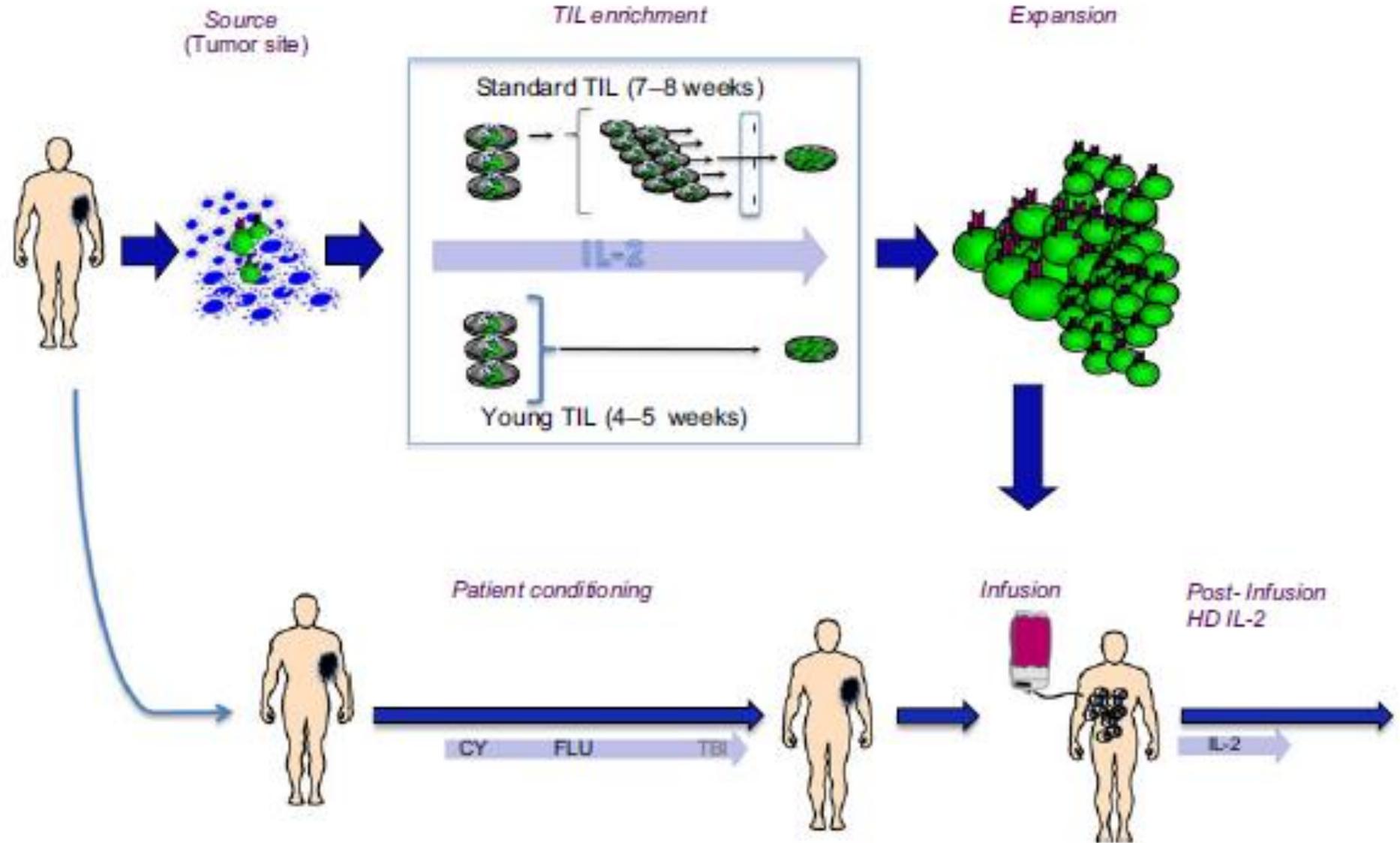
Table 1 Overview of treatment modalities of adoptive cell therapy

	TIL	TCR	CAR
First evidence of clinical benefit	1994 [24]	2006 [25]	2013 [26]
Production method	Isolation of T cells from tumors and expansion ex vivo	Isolation of peripheral T cells via apheresis and ex vivo transduction with a TCR against tumor antigen	Isolation of peripheral T cells via apheresis and ex vivo transduction with a CAR against tumor antigen
Target	MHC-peptide complex	MHC-peptide complex	Non-MHC cell surface proteins
Lymphodepleting preparative regimen	Yes	Yes	Yes
Supportive IL-2	Yes	Varying	No
Specificity	Polyclonal	Monoclonal	Monoclonal
Main toxicity	Lymphodepleting regimen IL-2 mediated (chills, fever, edema) Seldom autoimmune	Lymphodepleting regimen “On-target, off-tumor” CRS	Lymphodepleting regimen “On-target, off-tumor” CRS Neurological
Restrictions	Complex Heterogeneous infusion product	MHC-restricted Currently not yet tumor-specific Toxicity	Currently only effective for treatment of hematological malignancies Toxicity

CAR chimeric antigen receptor, *CRS* cytokine release syndrome, *IL-2* interleukin-2, *MHC* major histocompatibility complex, *TCR* T cell receptor, *TIL* tumor-infiltrating lymphocytes

The use of endogenous T cells for adoptive transfer

Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) Therapy



POSIBLES MEJORAS EN EL TRATAMIENTO CON TIL

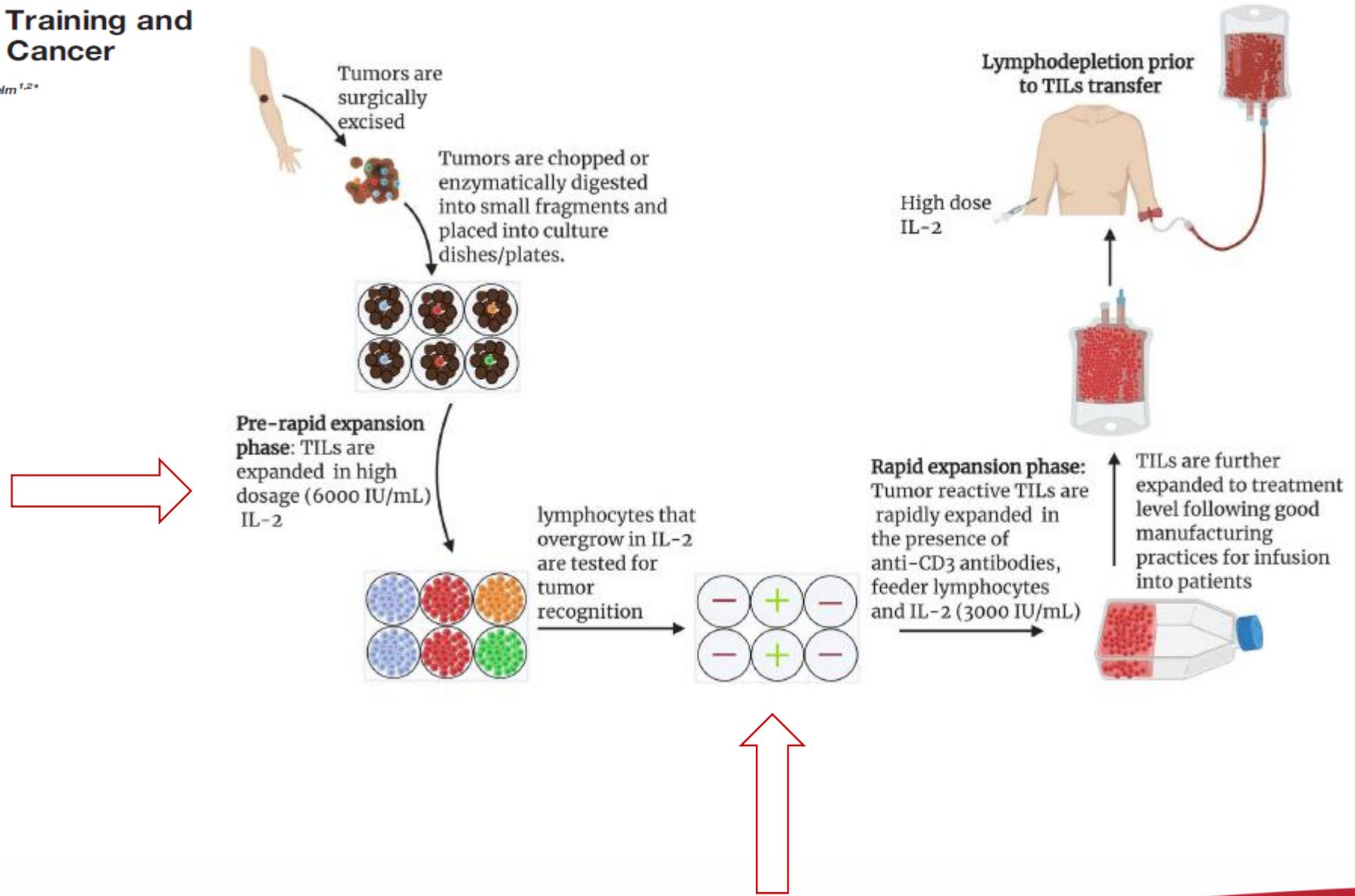
Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a viable treatment option

Maartje W. Rohaan¹, Joost H. van den Berg^{2,3}, Pia Kvistborg³ and John B. A. G. Haanen^{1,3*}

Current "young" TIL protocol		Potential improvements
Melanoma metastasis process into: <ul style="list-style-type: none"> • Single cell digest • Tumor fragments 		Direct selection of tumor reactive cells based on: <ul style="list-style-type: none"> • Activation markers: (PD-1, CD137) • CD8 • Antigen by multimers
TIL outgrowth: <ul style="list-style-type: none"> • IL-2 		Improve properties of TIL: <ul style="list-style-type: none"> • Alternative cytokines (IL-7, IL-15, IL-21) • Agonistic co-stimulatory antibody (CD137)
Establishment of pre-REP TIL >50x10 ⁶		Gene modification of homing or co-stimulatory factors by: <ul style="list-style-type: none"> • TALEN, transposon, CRISPR-Cas9 (stable)
Initiation of REP: <ul style="list-style-type: none"> • Activating anti-CD3 • HD IL-2 • Irradiated feeders (buffy coats or autologous apheresis) 		Alternative REP: <ul style="list-style-type: none"> • Alternative cytokines (IL-7, IL-15, IL-21) • Artificial feeder cells (cell lines) • Shorter production time
Infusion product >1x10 ⁶ cells		Gene modification of homing or co-stimulatory factors by: <ul style="list-style-type: none"> • mRNA (transient) • TALEN, transposon, CRISPR-Cas9 (stable)
Reinfusion in patient: <ul style="list-style-type: none"> • HD IL-2 • Lymphodepleting chemotherapy (cyclophosphamide + fludarabine) 		Optimized clinical protocol: <ul style="list-style-type: none"> • Lower/no IL-2 • Milder lymphodepletion • Co-treatment with other immunotherapy (anti-PD-1 / anti-CTLA-4) or targeted therapy

Cell Therapy With TILs: Training and Taming T Cells to Fight Cancer

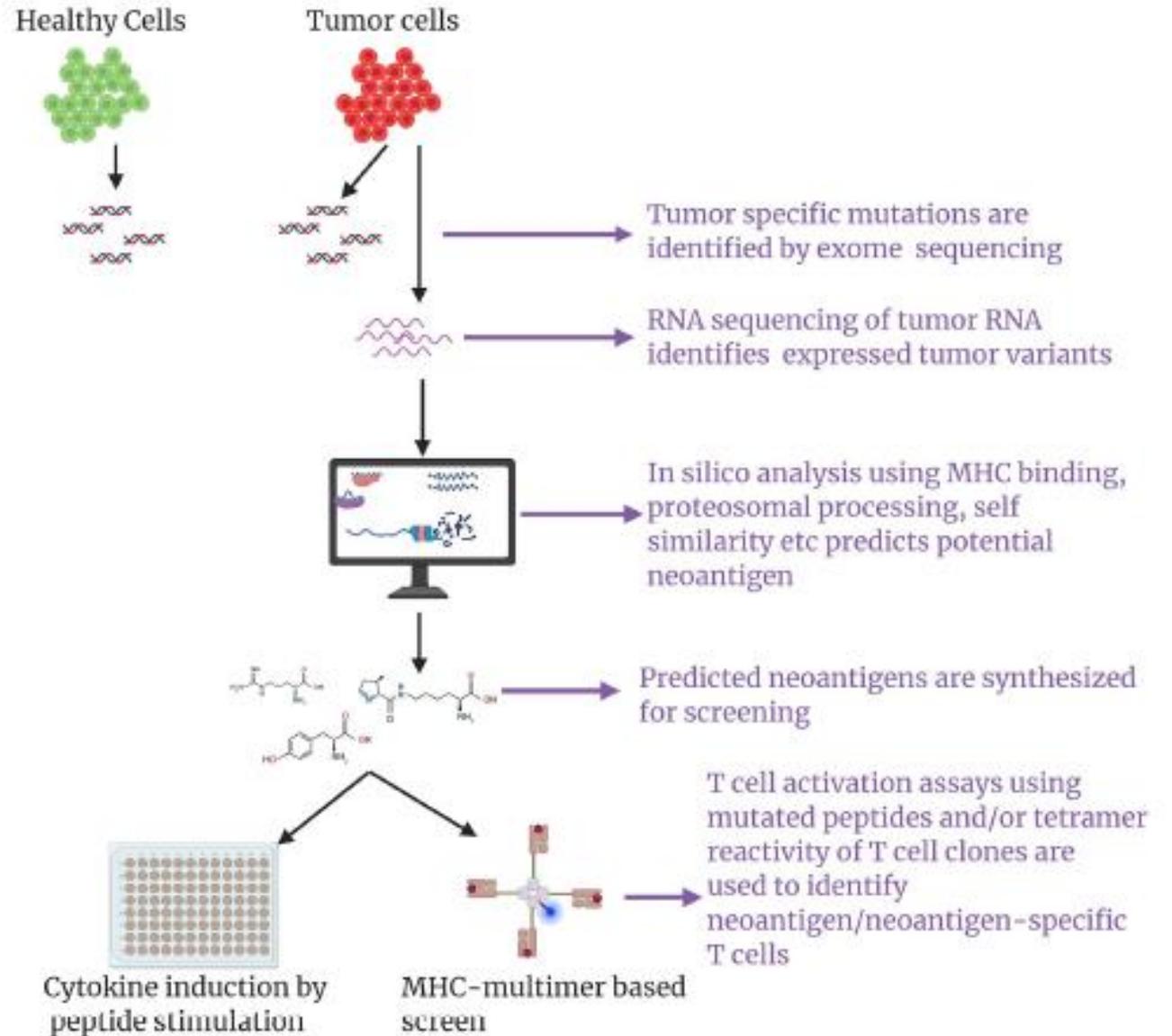
Amrendra Kumar^{1,2}, Reese Watkins^{1,2} and Anna E. Vilgelm^{1,2*}



BÚSQUEDA DE NEO ANTÍGENOS

Cell Therapy With TILs: Training and Taming T Cells to Fight Cancer

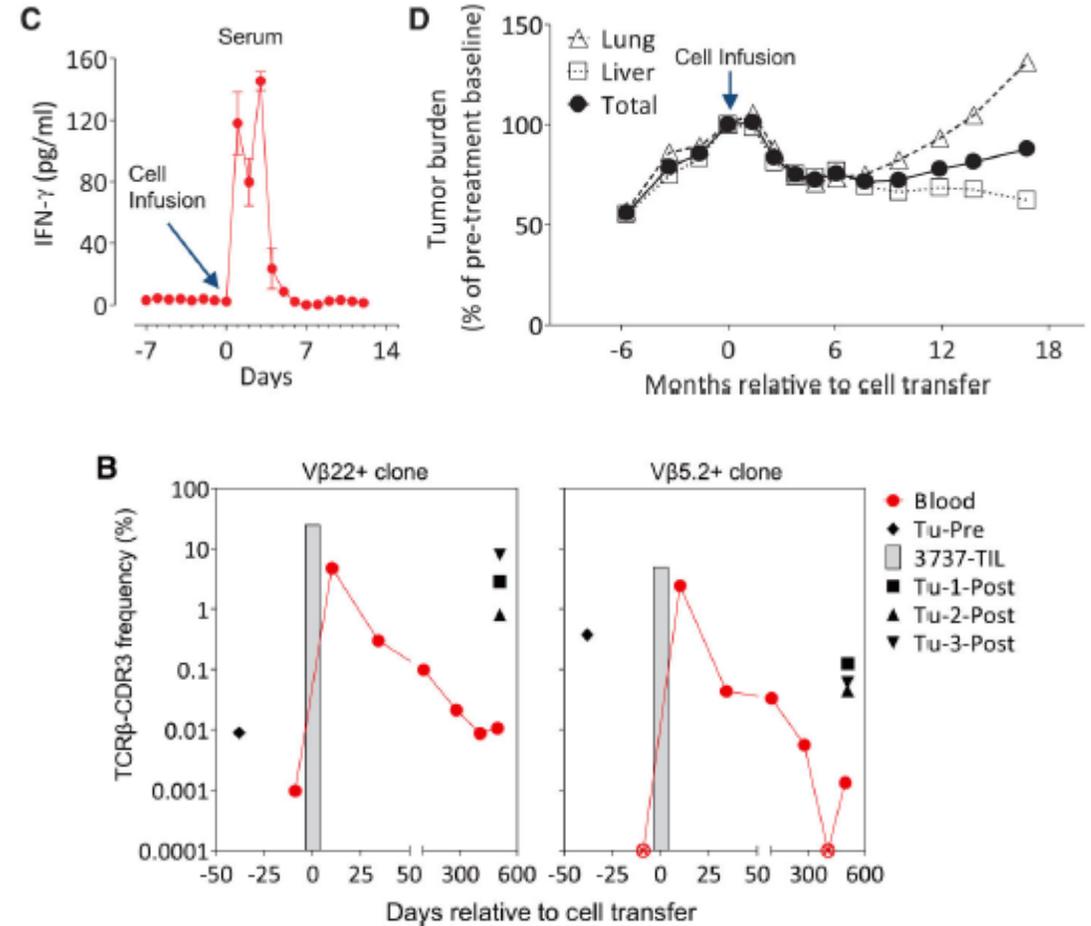
Amrendra Kumar^{1,2}, Reese Watkins^{1,2} and Anna E. Vilgelm^{1,2*}



Cancer Immunotherapy Based on Mutation-Specific CD4+ T Cells in a Patient with Epithelial Cancer

Eric Tran¹, Simon Turcotte^{1,*}, Alena Gros¹, Paul F. Robbins¹, Yong-Chen Lu¹, Mark E. Dudley^{1,†}, John R. Wunderlich¹, Robert P. Somerville¹, Katherine Hogan¹, Christian S. Hinrichs¹, Maria R. Parkhurst¹, James C. Yang¹, Steven A. Rosenberg^{1,‡}

- La transferencia adoptiva de TIL poli funcionales específicas de una mutación de una proteína que interactúa con erbb2 (ERBB2IP) , obtuvo respuestas repetidas de la enfermedad.
- **La reactividad de células T CD4+ contra un antígeno mutado puede aprovecharse para mediar en la regresión de un cáncer epitelial metastásico.**



Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) therapy in metastatic melanoma: boosting of neoantigen-specific T cell reactivity and long-term follow-up

Joost H van den Berg ¹, Bianca Heemskerk,² Nienke van Rooij,²
Raquel Gomez-Eerland,² Samira Michels,² Maaïke van Zon,¹ Renate de Boer,¹
Noor A M Bakker,¹ Annelies Jorritsma-Smit,² Marit M van Buuren,² Pia Kvistborg,²
Hergen Spits,^{3,4} Remko Schotte,³ Henk Mallo,⁵ Matthias Karger,⁵
Joris A van der Hage,⁶ Michel W J M Wouters,^{7,8} Loes M Pronk,⁹
Marnix H Geukes Foppen,⁵ Christian U Blank,¹⁰ Jos H Beijnen,^{11,12}
Bastiaan Nuijen,¹¹ Ton N Schumacher,^{2,13} John B A G Haanen²

“Los resultados clínicos de este estudio confirman la solidez de la terapia TIL en el melanoma metastásico y el papel potencial de las células T con reactividad específica ante neo-antígenos”



Figure 1 Clinical activity of TIL therapy (A) waterfall plot showing the best overall response for the 10 patients based on CT scans. (B) Photographic pictures of the upper leg of patient 3 who showed an impressive complete response on TIL therapy. The scar identifies the site of tumor resection for TIL isolation. This patient is currently tumor free for 9 years. TIL, tumor infiltrating lymphocyte.

[Journal of Clinical Oncology](#) > [List of Issues](#) > [Volume 40, Issue 16](#) >

ORIGINAL REPORTS | Breast Cancer

Breast Cancers Are Immunogenic: Immunologic Analyses and a Phase II Pilot Clinical Trial Using Mutation-Reactive Autologous Lymphocytes



[Nikolaos Zacharakis](#) , PhD¹; [Lutfi M. Huq](#) , BA¹; [Samantha J. Seitter](#) , DO¹; [Sanghyun P. Kim](#) , PhD¹; [Jared J. Gartner](#) , MSc¹; [Sivasish Sindiri](#) , MSc¹; ...

- Six patients were enrolled on a protocol of adoptive cell transfer of enriched neoantigen-specific TIL, in combination with pembrolizumab (≤ 4 doses)
- Objective tumor regression was noted in three patients, including one complete response (now ongoing over 5.5 years) and two partial responses (6 and 10 months).
- Most patients with breast cancer generated a natural immune response targeting the expressed products of their cancer mutations.
- **Adoptive transfer of TIL is a highly personalized experimental option for patients with mBrCa shown to be capable of mediating objective responses.**

PD-1 identifies the patient-specific CD8⁺ tumor-reactive repertoire infiltrating human tumors

Alena Gros,¹ Paul F. Robbins,¹ Xin Yao,¹ Yong F. Li,¹ Simon Turcotte,¹ Eric Tran,¹ John R. Wunderlich,¹ Arnold Mixon,¹ Shawn Farid,¹ Mark E. Dudley,¹ Ken-ichi Hanada,¹ Jorge R. Almeida,² Sam Darko,² Daniel C. Douek,² James C. Yang,¹ and Steven A. Rosenberg¹

The Journal of Clinical Investigation <http://www.jci.org> Volume 124 Number 5 May 2014

RESEARCH ARTICLE

[jci.org](http://www.jci.org) Volume 129 Number 11 November 2019

Recognition of human gastrointestinal cancer neoantigens by circulating PD-1⁺ lymphocytes

Alena Gros,¹ Eric Tran,^{2,3} Maria R. Parkhurst,² Sadia Ilyas,² Anna Pasetto,⁴ Eric M. Groh,² Paul F. Robbins,² Rami Yossef,² Andrea Garcia-Garjito,¹ Carlos A. Fajardo,¹ Todd D. Prickett,² Li Jia,² Jared J. Gartner,² Satyajit Ray,² Lien Ngo,² John R. Wunderlich,² James C. Yang,² and Steven A. Rosenberg²

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

[Find Studies](#) [About Studies](#) [Submit Studies](#) [Resources](#) [About Site](#) [PRS Login](#)

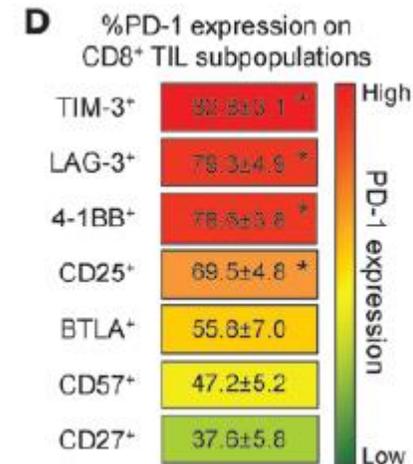
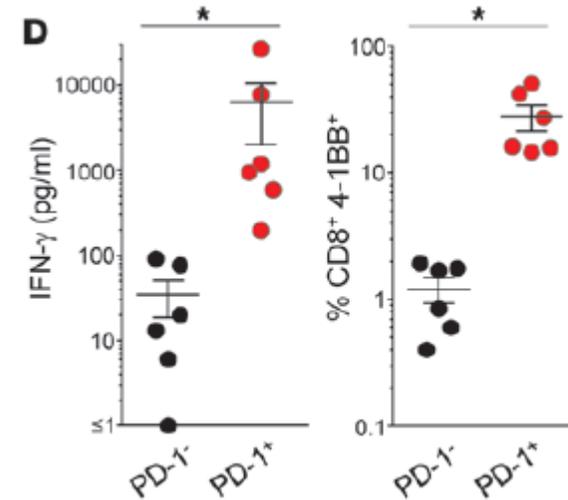
[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record Detail

Save this study Saved Studies (1)

Trial record 1 of 6 for: TIL | barcelona, Spain

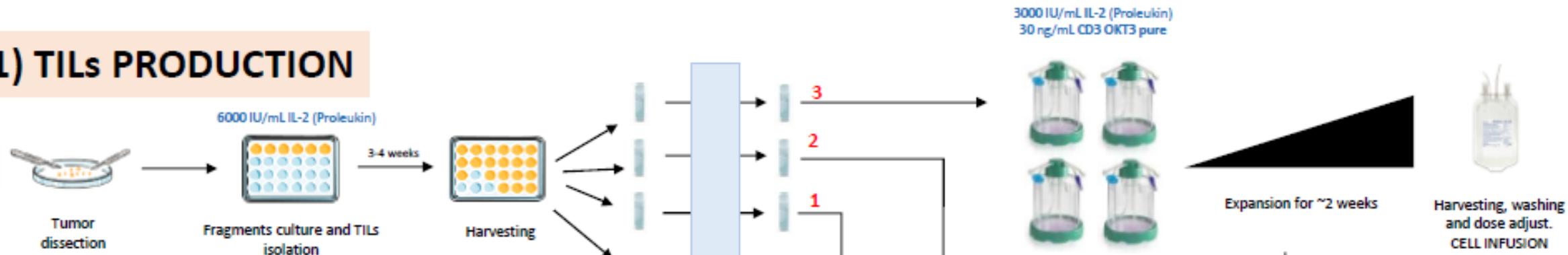
[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

Assessment of the Safety and Tolerability of ex Vivo Next-generation Neoantigen-selected Tumor-infiltrating Lymphocyte (TIL) Therapy in Advanced Epithelial Tumors and Immune Checkpoint Blockade (ICB) Resistant Solid Tumors (NEXTGENTIL-ACT)

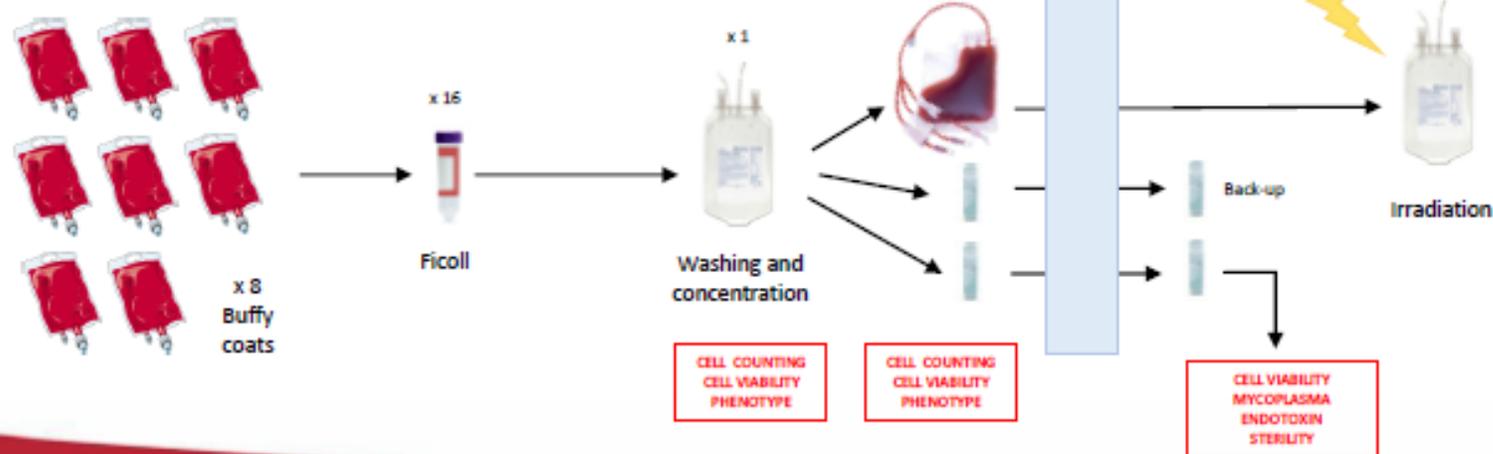


CLINICAL GRADE GMP-PRODUCTION OF "SELECTED TILs"

1) TILs PRODUCTION



2) FEEDERS BANK



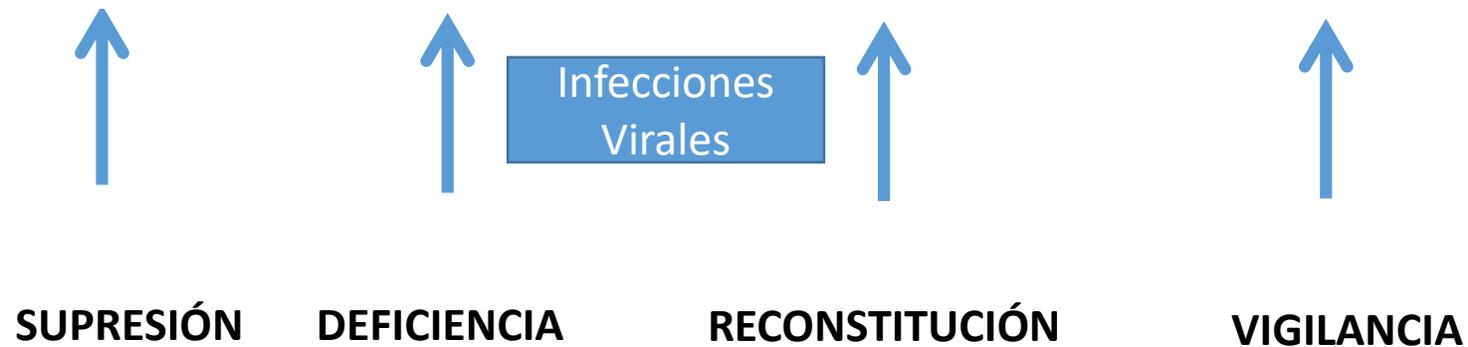
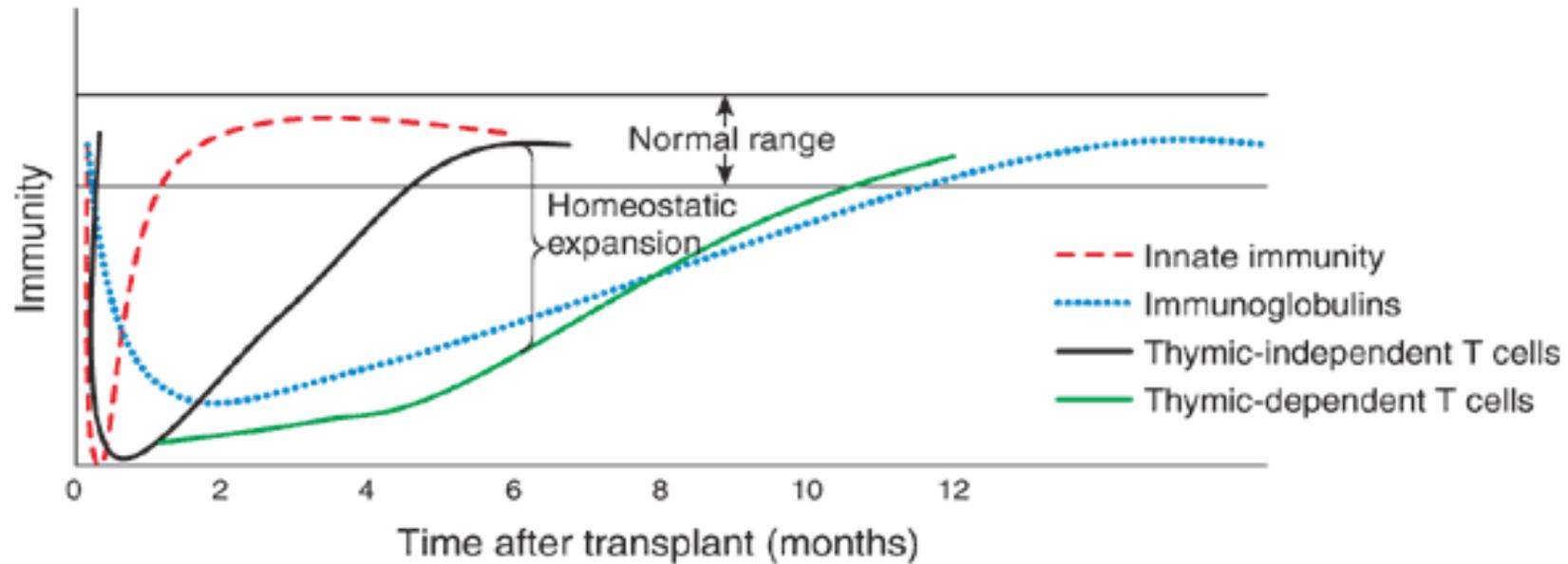
- Objective: $\geq 2,00 E+10$ TILs
- Maximum dose administrated: $1,00 E+11$ TILs

CONCLUSIONES I

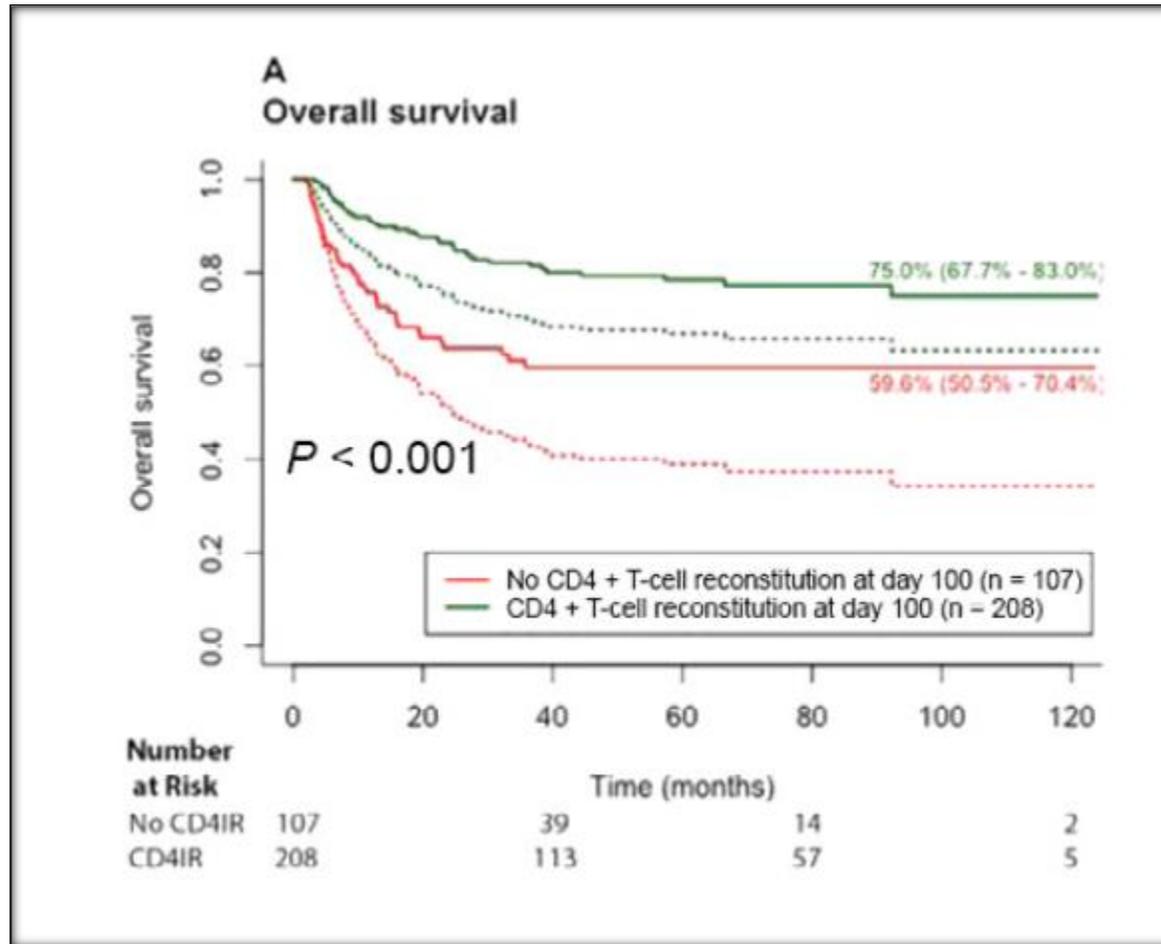
- Los tratamientos con TIL poseen ventajas, cada vez más evidentes, en el tratamiento de tumores sólidos
- El proceso de obtención de tejido, selección y producción celular es laborioso, costoso y lento hace que TIL solo se esté desarrollando en algunas instituciones y empresas.
- Todavía hay un margen considerable de mejoras adicionales y una aplicación más amplia :
 - Proceso de producción estandarizado y estable
 - Adaptación del proceso a las características de diferentes tipos de tumor
 - Selección de indicadores pronósticos para identificar pacientes adecuados
 - Desarrollo de TIL modificado genéticamente para mejorar el resultados clínicos en más indicaciones y la seguridad reduciendo la dependencia de la infusión IL-2 y el agotamiento linfocitario.
 - La combinación de la terapia TIL con anticuerpos anti-PD-1/PD-L1 que bloquean la inmunosupresión mediada por la vía PD
 - Enfoques combinados (p.e. con virus oncolíticos).
- Al igual que las terapias CAR-T, acelerar el progreso hacia tratamientos de primera línea.

Inmunoterapia Adoptiva Post-Trasplante de Progenitores Hemopoyéticos

Reconstitución de la inmunidad post-TPH



La reconstitución de la inmunidad (CD4) correlaciona con la supervivencia global en el TPH



Estudio retrospectivo del grupo pediátrico del MSKCC analizando todos los alotrasplantes realizados desde 2008 hasta 2017

Van Roessel et al, Early CD4+ T cell reconstitution as predictor of outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation, *Cytotherapy*, 2020 (in press).

Estrategias de inmunoterapia adoptiva en el TPH



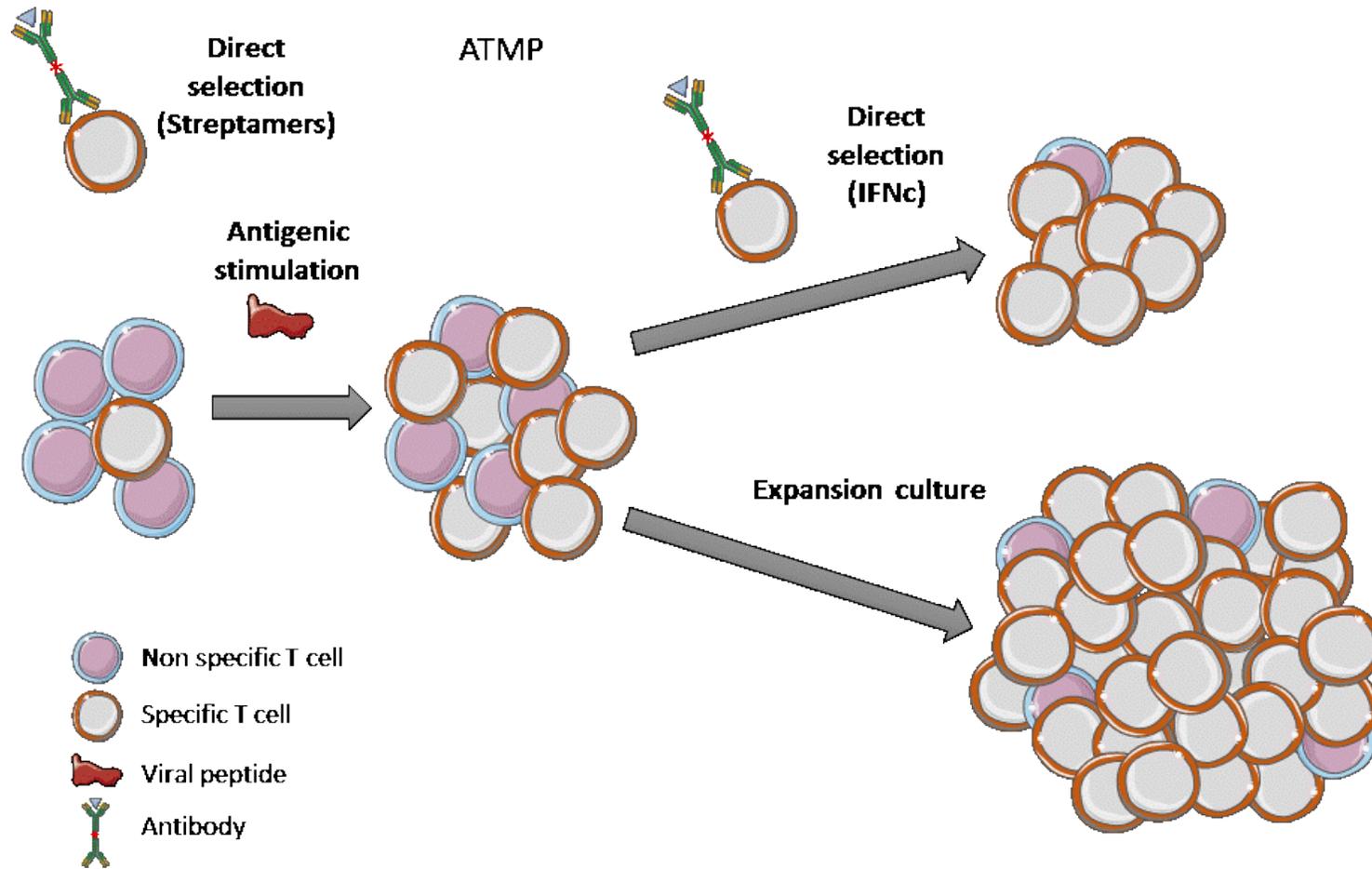
Probabilidad EICR

- **Inespecíficos** (ILD clásica)
 - Incidencia de EICR del 30 – 70%
 - Dosis-respuesta-toxicidad incierta
 - Dependiente de la reactividad del donante
 - Efectos terapéuticos basados en la aloreactividad

Nuevas estrategias:

- **Poli-específicos memoria** (depleción CD45RA)
 - Riesgo EICR menor (todavía no establecido)
 - Dosis-respuesta-toxicidad amplia
 - Diversidad de repertorio amplia (incluyendo antígenos virales y tumorales (?))
 - Posibilidad de donantes TPD
- **Específicos** (contra péptidos virales)
 - Riesgo de EICR mínimo
 - Dosis-respuesta-toxicidad controlables
 - Repertorio restringido a la librería peptídica
 - Medicamento celular y banco TPD HLA diverso

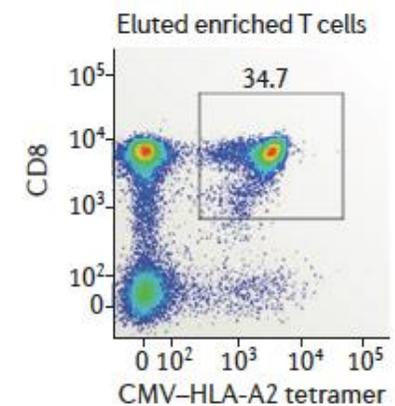
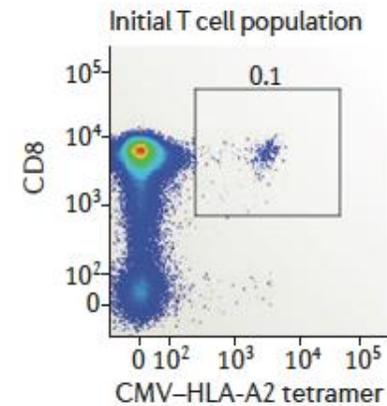
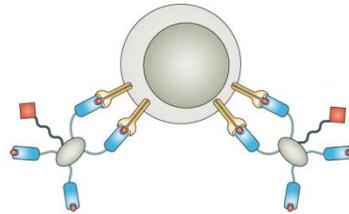
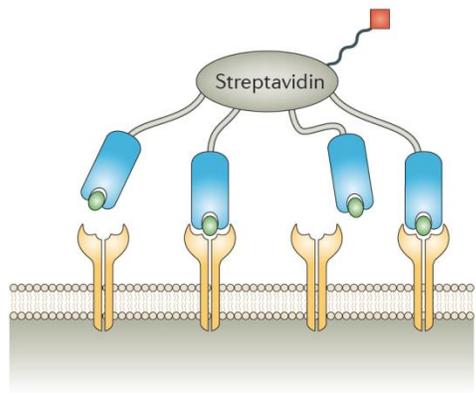
Inmunoterapia adoptiva con células T antígeno específicas



Métodos de selección y expansión de linfocitos T específicos

Selección directa

Multimers HLA-pèptid



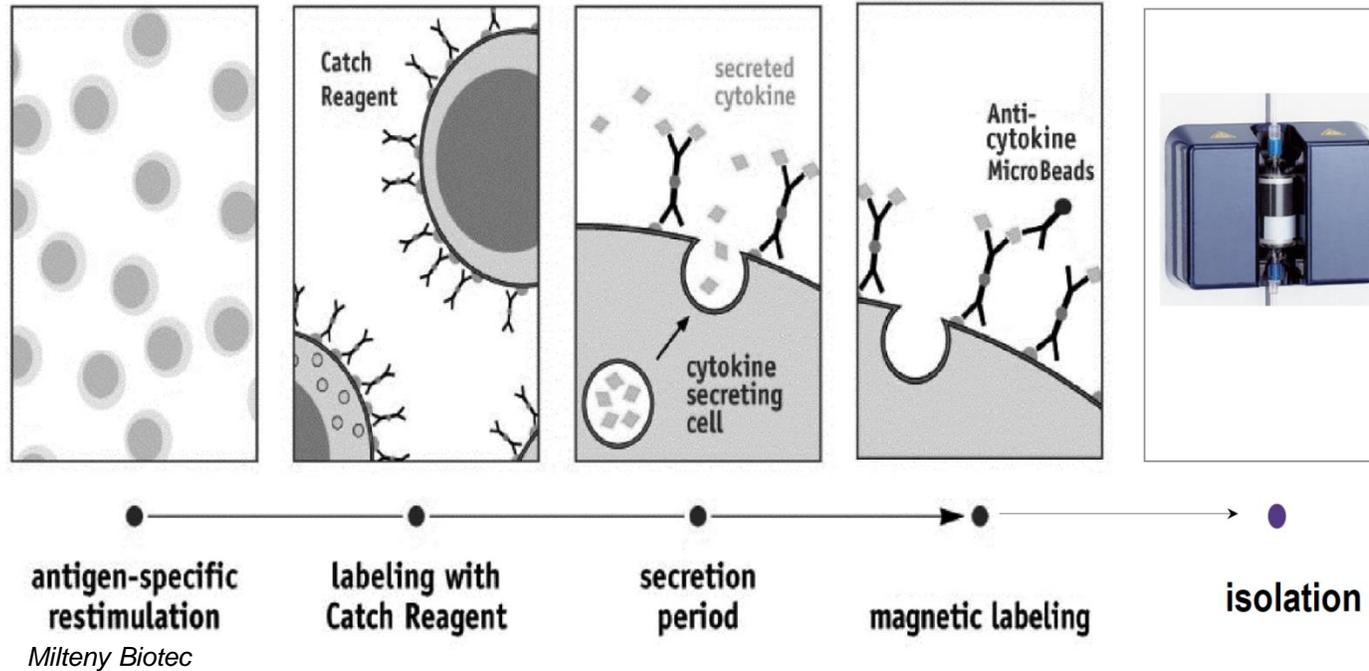
Adaptat de Nature Reviews Immunology 11, 551-553 (2011)

Regulatoriamente, Célula

Métodos de selección y expansión de linfocitos T específicos

Selección directa

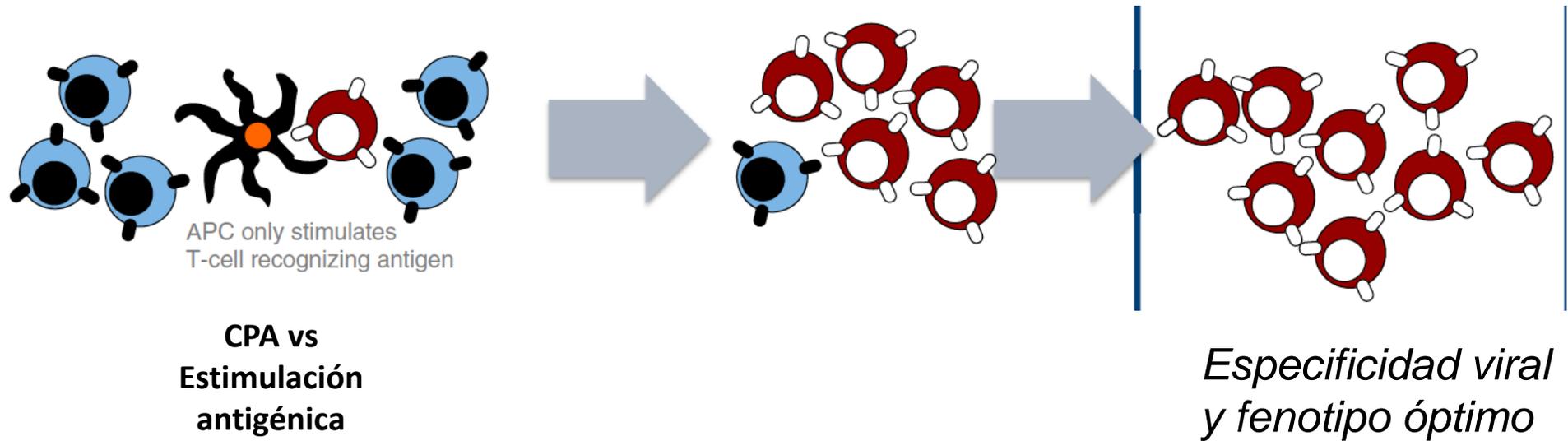
Captura IFN- γ



Regulatoriamente, Medicamento

Métodos de selección y expansión de linfocitos T específicos

Selección por expansión



Adaptado de *Blood*, 30 June 2016- volume 117, number 26

Regulatoriamente, Medicamento

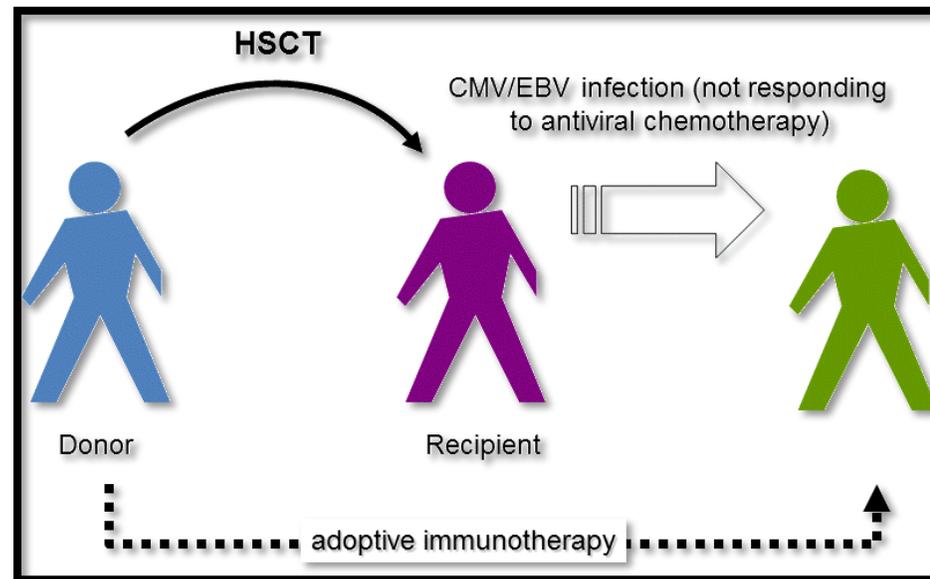
VIROTCEL

MTA en Investigación

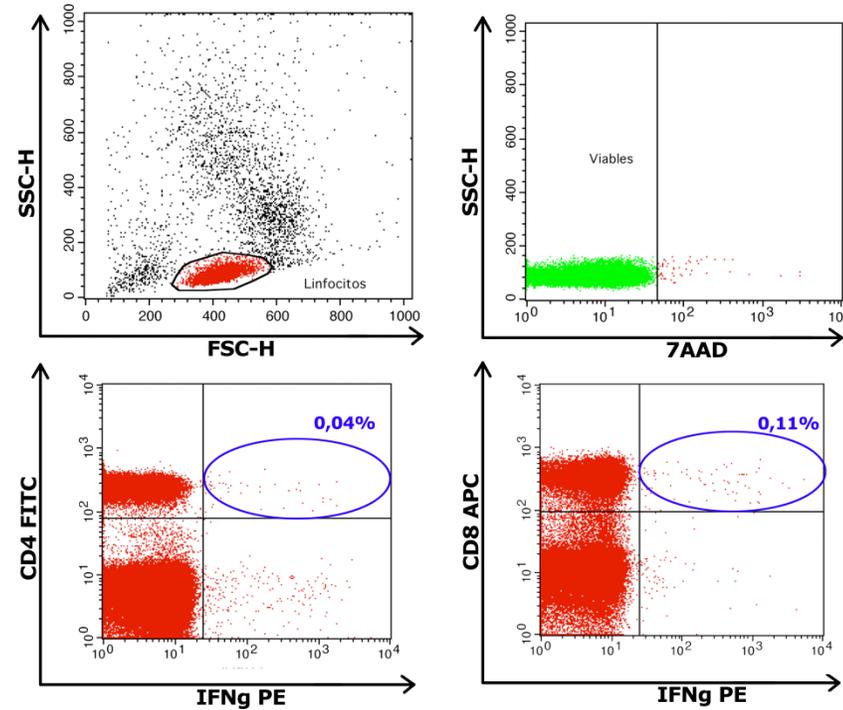
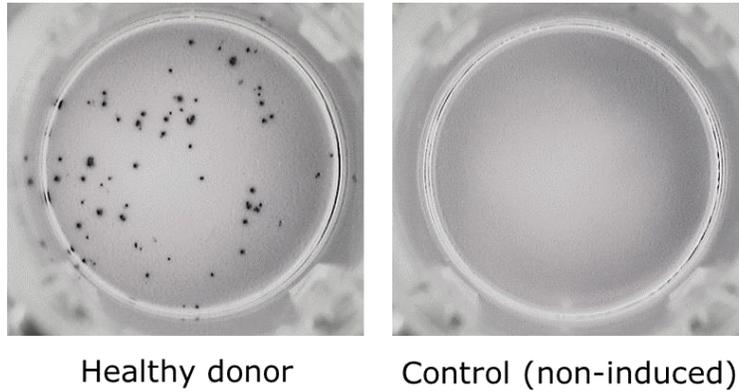
Acuerdo de escalado clínico: BST, Hospital La Fe, VHIO.

Promotor del ensayo clínico BST-LT-01: BST

LINFOCITOS T ESPECIFICOS DE VIRUS
(LTVE) DE DONANTE RELACIONADO



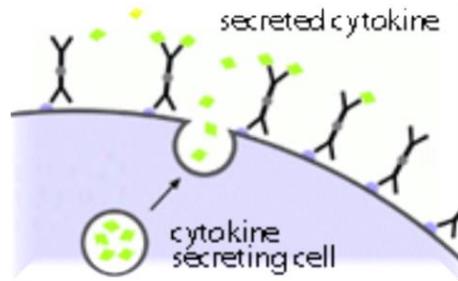
CMV “screening”



* Acceptance criteria: $\geq 0.1\%$ T lymphocytes with positive expression of IFN- γ after stimulation with CMV antigen and 0.01% for EBV antigen and ADV

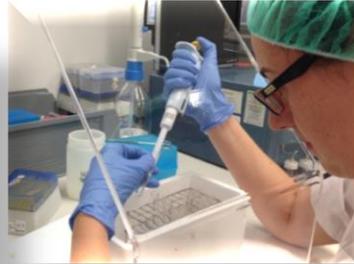
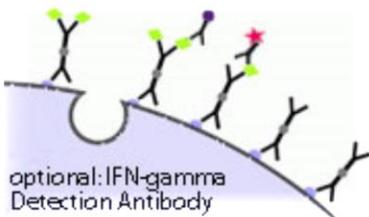
Etapas del proceso productivo

Stimulation test



Obtaining the final product

Fluorochrome marking



Marked with anti-IFN-gamma microbeads (Magnetic enrichment)



CitometrY



Capture (immunomagnetic selection of IFN-G secretory cells)



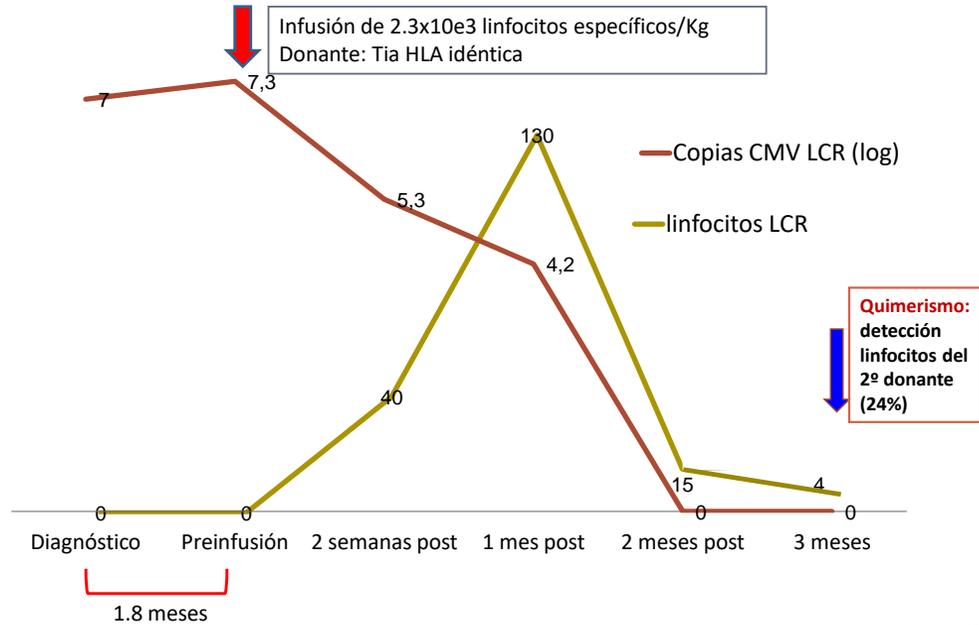
Positive IF % CD4 + INFg
+ +% CD8 + INFg +>
0.1%

Resultados del proceso

	Initial Use	Infusion	LT+/kg (E3)	LT-/kg (E3)	Viability
CMV (n=5)	18%	30%	8,7	10,0	97,5
ADV (n=3)	25%	85%	0,6	3,1	82
EBV (n=2)	38%	89%	2,8	2,5	82,4
CMV/EBV (n=2)	28%	40%	19,0	9,2	96,6

Ejemplos de perfiles de respuesta

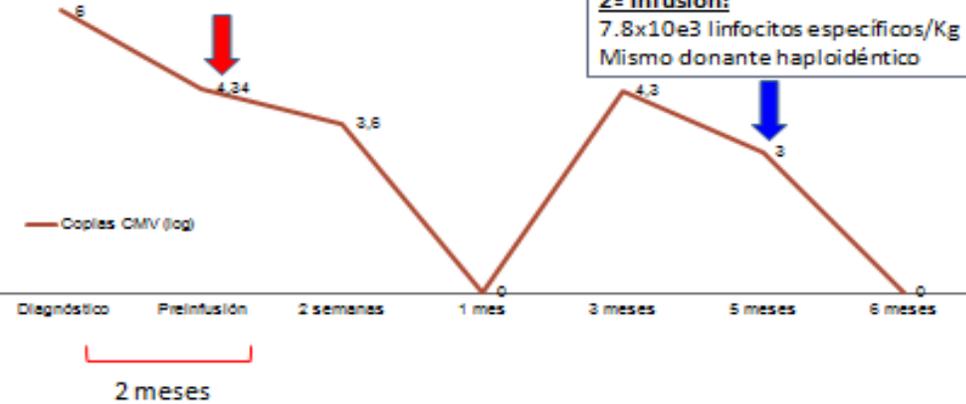
Paciente 2. Encefalitis CMV



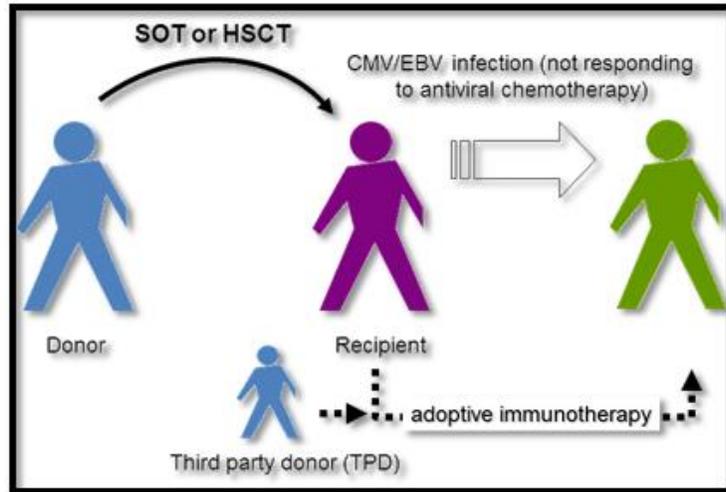
Paciente 3. Reactivación de CMV en sangre

1ª infusión:
 6.7×10^3 linfocitos específicos/Kg
Donante: Haploidéntico

2ª Infusión:
 7.8×10^3 linfocitos específicos/Kg
Mismo donante haploidéntico



ALTERNATIVA: LINFOCITOS T ESPECIFICOS DE VIRUS (LTVE) DE DONANTE NO RELACIONADO



El tratamiento de las infecciones víricas mediante “Third party VST” genera respuestas variables, cercanas al 50%

Use of Third Party Virus Specific T-cells in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant

Transplant Center	Method of Selection	Indication	Failed Prior Therapy	N	Degree of HLA Match	Responses			
						CR	PR	SD	NR/PD
Edinburgh ^{51,52}	EBVBLCL/Culture of T-cell Line	EBV+ lymphoma polymorphic (N=2) Monomorphic (N=1)	2 Rituxan	2	≥2 HLA alleles	2	0	0	0
			1 Steroid	1	≥2 HLA alleles	0	0	0	0
Karolinska ¹⁷	EBV-HLA Pentamer Sort	EBV+ Lymphoma	None	1	Haplo-identical	1	0	0	0
MSKCC ^{6,53,54}	EBVBLCL/Culture of T-cell Line	EBV+ Lymphoma Monomorphic	Rituxan	30	≥2 HLA alleles	16	3	1	10
Baylor ⁵⁷	Transduced EBVBLCL/Culture of T-cell Line	EBV+ PTLD EBV Viremia	Rituxan	8	≥1 HLA alleles	3	3	0	2
			Rituxan	1	1 HLA allele	0	0	0	1
CMV									
Karolinska ¹⁷	CMV-HLA Pentamer Sort	Persistent CMV Viremia	Fosc, GCV	4	Haploidentical	2	1	0	1
Tubingen ¹⁹	MNC + CMVpp65 Protein IFNγ+ T-cell Selection	CMV Encephalitis CMV Pneumonia, Colitis	Fosc, CDV, GCV	1	Partial NS	1	0	0	0
			GCV, Fosc, CDV	1	Partial NS	0	0	0	0
MSKCC ⁴⁰	DCs + CMVpp65 Peptide Pool Culture of T-cell Line	Persistent CMV Viremia, CMV Pneumonia, Colitis, Encephalitis or Chorioretinitis	Fosc, GCV, CDV	34	≥2 HLA alleles	7	14	6	7
Baylor ⁵⁷	DCs + EBVBLCL Transduced to express CMVpp65/Culture of T-cell Line	CMV Viremia CMV Pneumonia, Colitis or Retinitis	GCV, Fosc, CDV	25	>1 HLA alleles	11	8	0	6
Adenovirus									
Karolinska ¹⁷	Adv-HLA Pentamer Sort	Adenovirus Viremia	CDV	1	Haploidentical	0	0	0	1
Baylor ⁵⁷	Adv Hexon + Transduced DC and EBVBLCL + Culture of T-cell Line	Adenoviral Viremia Adenoviral Colitis, Hepatitis or Pneumonia	CDV	10	≥1 HLA alleles	5	5	0	0
			CDV	8	≥1 HLA alleles	2	2	0	4
Great Ormond Street ²¹	HadV-5 Hexon Peptides/IFNγ+ T-cell Selection	Adeno Viremia Refractory to CDV	CDV	2	Haploidentical	1	0	0	1

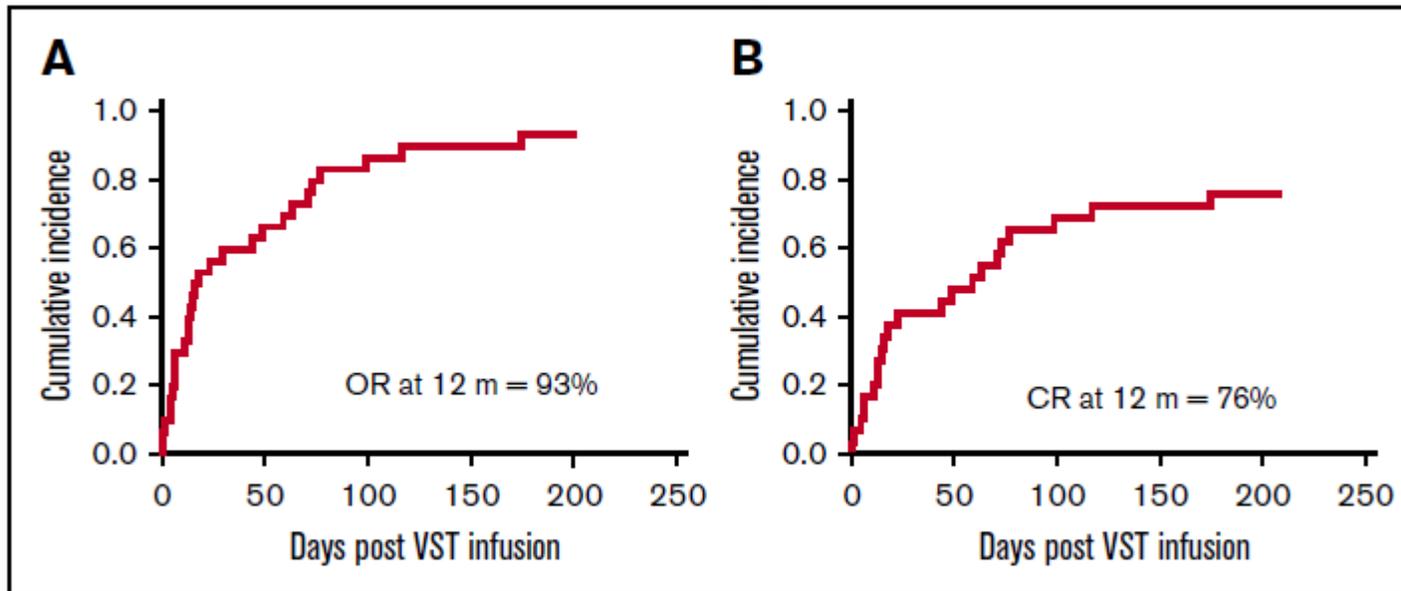
O'Really et al. Bone Marrow Transplant. 2016 September ; 51(9): 1163–1172.

Long-term control of recurrent or refractory viral infections after allogeneic HSCT with third-party virus-specific T cells

Clinical Trials & Observations

Barbara Withers, Emily Blyth, Leighton E. Clancy, Agnes Yong, Chris Fraser, Jane Burgess, Renee Simms, Rebecca Brown, David Kliman, Ming-Celine Dubosq, David Bishop, Gaurav Sutrave, Chun Kei Kris Ma, Peter J. Shaw, Kenneth P. Micklethwaite, David J. Gottlieb

Response



Key Points

- Partially HLA-matched third-party CMV-specific T cells provide long-term viral control in HSCT patients with resistant CMV infection.
- Viral control occurs in the setting of recovery of CD8⁺ terminally differentiated effector T cells.

Registros de donantes de células mononucleadas: Ejemplo de “alloCELL” (www.allocell.de)

Institute of Transfusion and Transplant Engineering
Hannover Medical School



- Documentación del tipo de HLA de cada donante (clase I y II), la serología (ADV, CMV, EBV), las frecuencias de células T específicas, el mejor método de detección de células T y ensayos funcionales y de alorreactividad.
- Datos detallados sobre la evaluación del repertorio específico de células T de memoria individual ante antígenos de CMV, EBV, HHV6 y ADV y actualmente polioma (BK) así como al melanoma (Melan-1 / Mart -1) y antígenos tumorales (WT-1).
- Los donantes se caracterizan por linfocitos T específicos primero mediante ELISpot y luego se someten a un análisis fenotípico y funcional detallado utilizando ensayos de tinción con multímeros de pMHC y de secreción de citocinas.
- Más de 1350 donantes de sangre y plaquetas están registrados en el registro con información sobre el repertorio de células T de memoria de más de 550 donantes
- El enriquecimiento de células T específicas de antígeno de grado clínico se realiza en condiciones de GMP utilizando el sistema de captura de citocinas IFN- γ CliniMACS (CCS) y grupos de péptidos de grado GMP superpuestos
- La licencia de fabricación por parte de las autoridades locales fue otorgada el 27 de marzo de 2014.

Posibilidad de generar líneas T específicas a partir de linfocitos T naive procedentes de sangre de cordón

Molecular Therapy
Methods & Clinical Development
Original Article

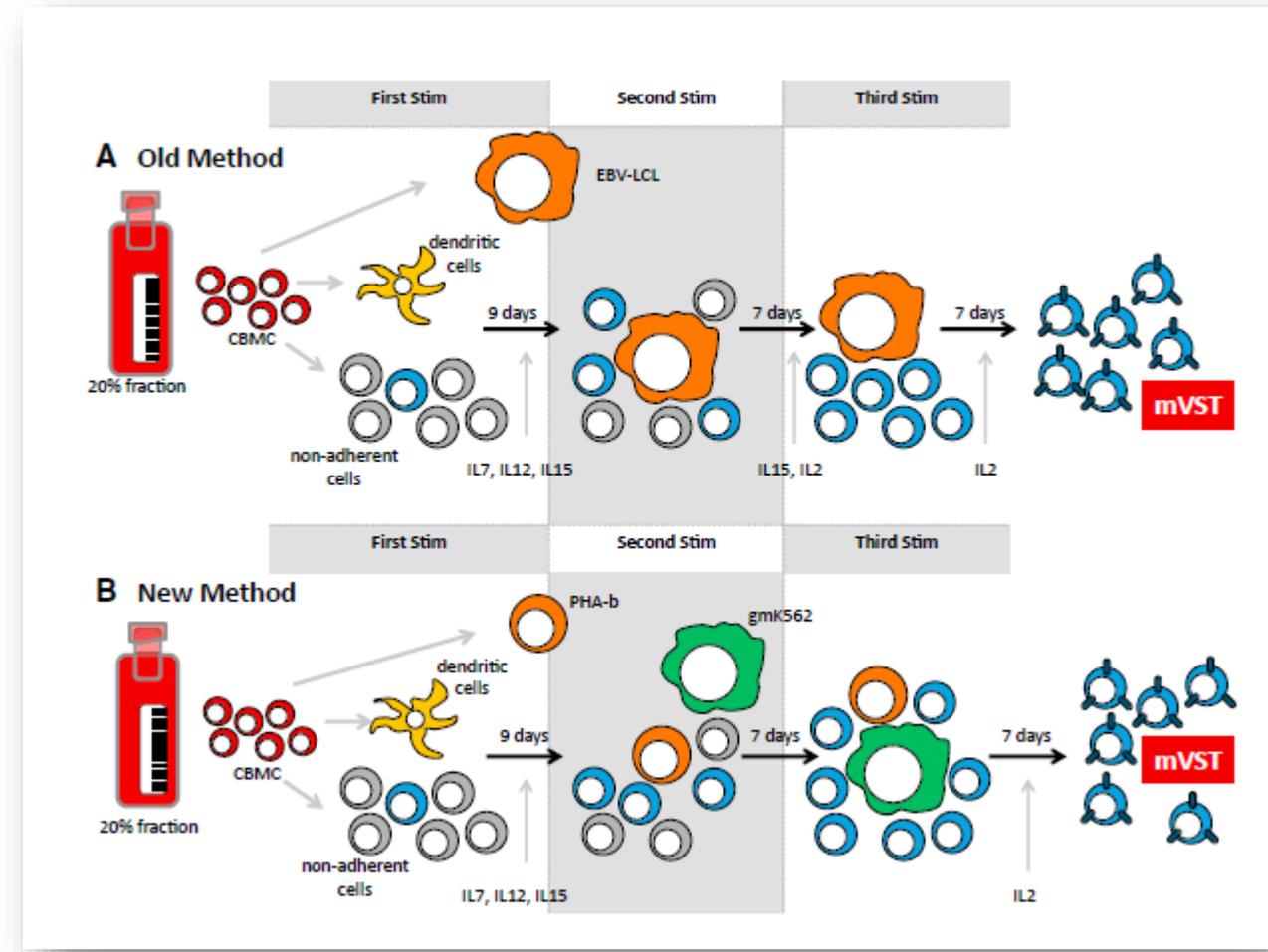


Toward a Rapid Production of Multivirus-Specific T Cells Targeting BKV, Adenovirus, CMV, and EBV from Umbilical Cord Blood

Hema Dave,^{1,2,3} Min Luo,^{1,3} J.W. Blaney,⁹ Shabnum Patel,^{1,3,8} Cecilia Barese,^{1,3} Conrad Russell Cruz,^{1,3,4,5} Elizabeth J. Shpall,¹⁰ Catherine M. Bollard,^{1,3,4,5,6,7,8} and Patrick J. Hanley^{1,3,4,5,7}

Figure 1. Manufacturing Strategy

(A and B) The old methodology using EBV LCLs as antigen-presenting cells (A) and the new rapid production method using autologous PHA blasts and genetically modified K562s feeder cells (B).



“Creación de un banco nacional de linfocitos T específicos para uso inmediato en las infecciones oportunistas post-trasplante”.

Colaboración entre BST, H. La Fe, CTCV.
Financiado por el MINECO: 1/9/18 a 31/12/21

- ✓ Análisis de pacientes y donantes
 - Pacientes: Inmunogenética de los posibles receptores
 - Donantes: Registro de donantes de sangre y células para inmunoterapia adoptiva
 - Algoritmo de selección y tamaño óptimo del banco
- ✓ Validación GMP del mejor protocolo de expansión
 - Comparación de los protocolos del H. La Fe y del BST
- ✓ Manufactura GMP descentralizada en dos laboratorios (La Fe y BST):
 - Hasta 20 líneas celulares para CMV y EBV
 - Objetivo: Cubrir al 90% de los posibles pacientes

Ventajas y desventajas del ViroTcel vs Tcelbanc

CONCEPTOS	VIROTCEL	TCELBANC
DISPONIBILIDAD INMEDIATA	difícil	fácil
PUREZA	baja	Intermedia/alta
DOSIS CELULAR	baja	adaptada
RIESGO DE EICR	posible	improbable
RE-INFUSION	difícil	fácil
COSTE	alto	puede ser bajo
REGULACIÓN MTA	requerida	requerida
EFICACIA	impredecible	predecible
COMPATIBILIDAD	requerida	deseable
TAMAÑO DEL BANCO	grande	pequeño

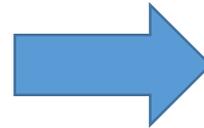
Proyecto ReDoCel :

Registro de donantes de sangre y células (BST y CTCV)

- 6.500 donantes de sangre con tipificación conocida de HLA
 - Consentimiento informado para la donación de células
 - Serologías virales para CMV y EBV. Luego, ELISPOT para CMV, EBV y ADV. Tasa esperada de positivos para tres virus: 50%
- Tamaño de ReDoCel: 500
- Estrategias:
 - Selección directa utilizando Gamma Capture de Miltenyi (**ViroTcell**), IND compartido para dos plantas de fabricación: BST y Hospital La Fe))
 - Bancos de líneas de células T TPD (colaboración BST, Hospital La Fe, Valencia y el CTCV) (**T-CELBANC**)

Terapias personalizadas y listas para usar

REDOCEL



EXPANSIÓN



SELECCIÓN DIRECTA



CONCLUSIONES II

- La inmunoterapia adoptiva **facilita la reconstitución inmune** y permite: luchar contra las infecciones, las recaídas y proteger al injerto del rechazo.
- Los LTVE han demostrado **seguridad y eficacia** en protocolos de selección directa y después de la expansión celular ex vivo.
- La disponibilidad de **líneas celulares almacenadas** **facilitará el acceso inmediato** a la terapia y el uso repetido si es necesario (50% aprox en el artículo de Withers).
- Es **posible cubrir hasta el 90% de la población** generando líneas celulares a partir de un número reducido de donantes.
- La disponibilidad de **un registro amplio de donantes de sangre y células mononucleadas** permite el uso de donantes con una mejor compatibilidad para la selección directa y la capacidad de seleccionar la combinación de HLA más apropiada para cubrir la población objetivo.



BANC DE SANG
I TEIXITS

*Moltes
gràcies*

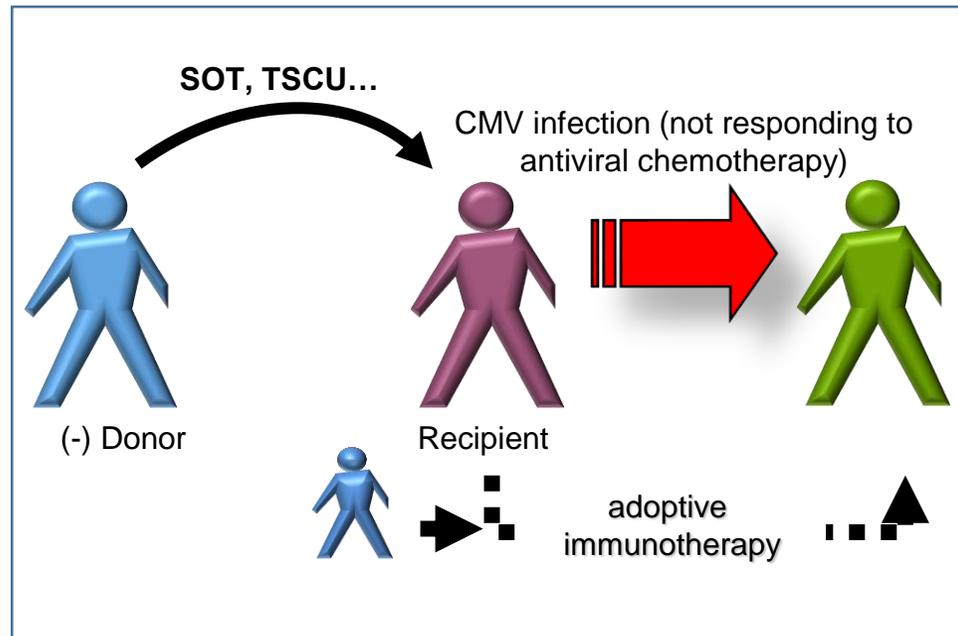


Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

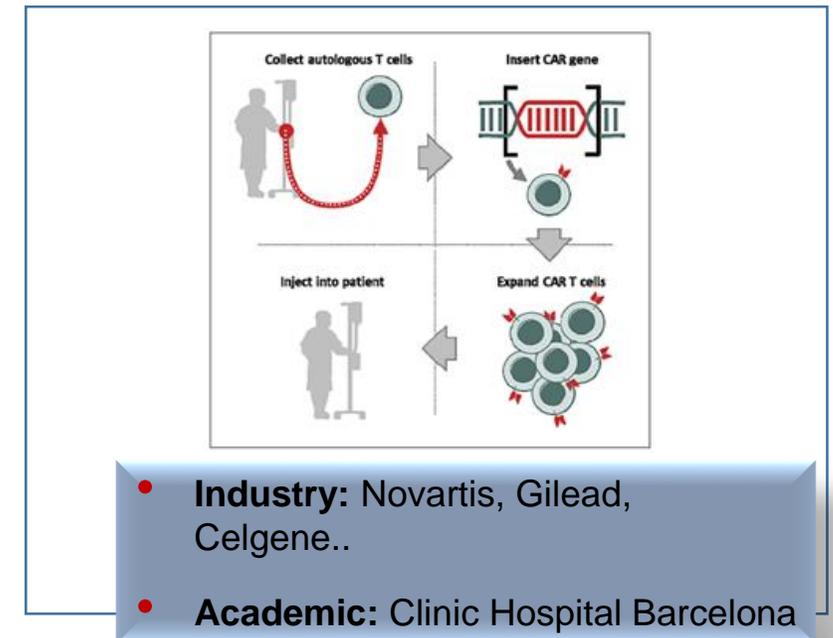
www.bancsang.net

ADOPTIVE IMMUNOTHERAPY

Third party T-Cell bank



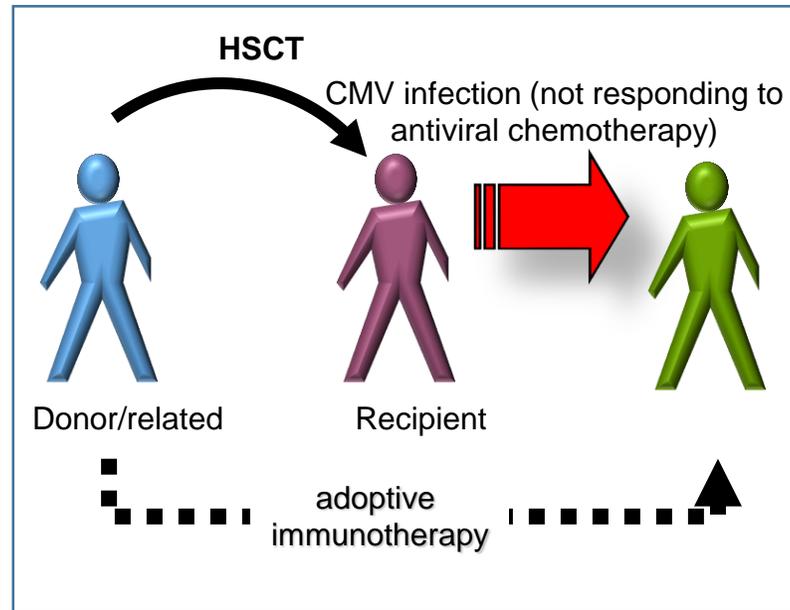
CAR-T cells immunotherapy



Castellà M et al: Development of a Novel Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor: A Paradigm for an Affordable CAR T Cell Production at Academic Institutions. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*. December 05, 2018

ADOPTIVE IMMUNOTHERAPY ANTI CMV

Hematopoietic progenitor (HSCT) transplant from available seropositive donor

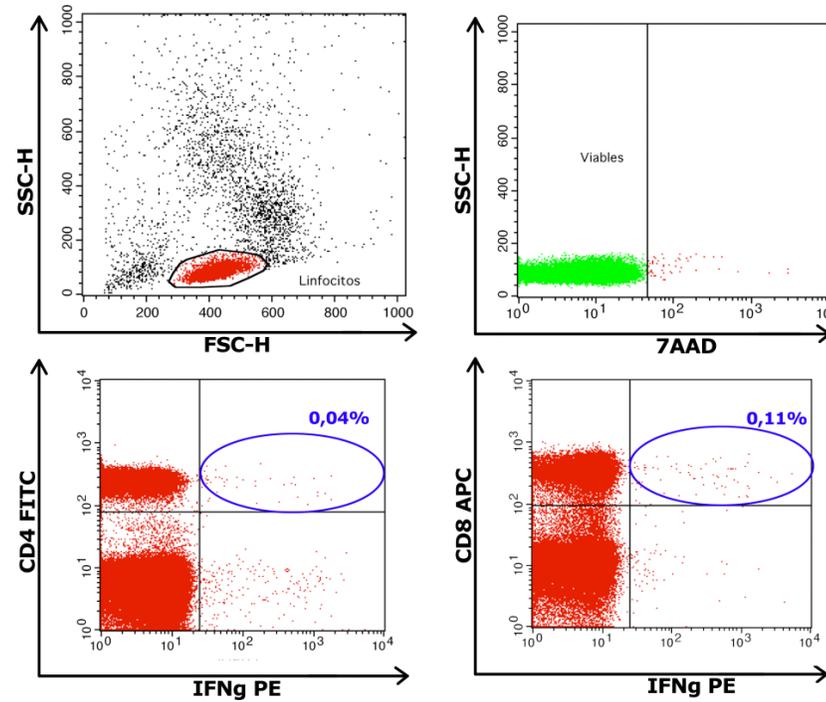
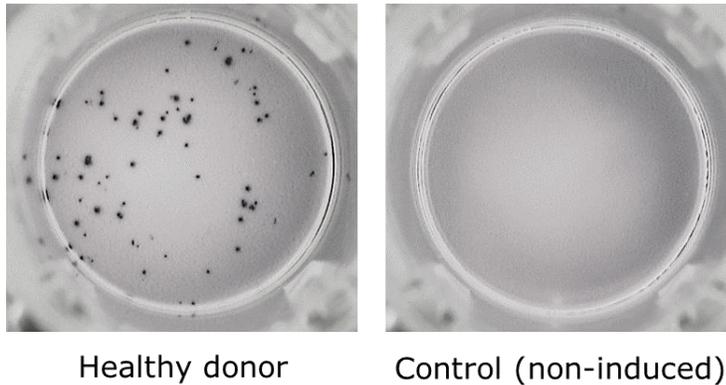


Virus-specific Activated T Lymphocytes From a Donor in Hematopoietic Progenitor Transplanted Patients.

Multicenter Clinical trial. NCT04018261

Virus-specific T cells

Donor search: CMV screening



* Acceptance criteria: $\geq 0.1\%$ T lymphocytes with positive expression of IFN- γ after stimulation with CMV antigen and 0.01% for EBV antigen and ADV

Restricción HLA: eficacia y persistencia

