

Producción innovadora de células CAR-T a partir de médula ósea para LMA: mejora de la viabilidad y la migración hacia el nicho tumoral

José Antonio Bejarano-García¹; Daniel Primo²; M. José Palacios Barea¹; Belén Sierro Martínez¹; Beatriz Guijarro Albaladejo¹; Ángela Bella Carreño¹; Xian Weng²; Miranda Omenaca²; Estefanía García Guerrero¹; Almudena García Ortíz³; Antonio Valeri Lozano³; Joaquín Martínez López²⁻³; Joan Ballesteros²; José Antonio Pérez-Simón¹

1. Instituto de Biomedicina de Sevilla – Hospital Universitario Virgen del Rocío
2. Vivia Biotech
3. Fundación de Investigación Biomédica H120

vivia
BIOTECH



Hospital Universitario
12 de Octubre



Conflictos de interés

Joan Ballesteros declara ser accionista de Vivia Biotech.

Joaquín Martínez, Antonio Valeri, José Antonio Bejarano, José Antonio Pérez-Simón, Joan Ballesteros, Daniel Primo declaran ser inventores de la solicitud de patente en proceso generada a partir del presente trabajo sobre el método de producción CAR-ICT.

Introducción

Retos en la producción CAR-T para LMA

Selección de la diana: **CD123** es una prometedora

Linfopenia y linfocitos T disfuncionales

Elevado nº de blastos

Agresividad y rápida progresión de la enfermedad

DIFICULTAD DE PRODUCCIÓN

Leukemia (2021) 35:3282–3286
<https://doi.org/10.1038/s41375-021-01232-2>

LETTER

Acute myeloid leukemia

Autologous CD33-CAR-T cells for treatment of relapsed/refractory acute myelogenous leukemia

Francesco Paolo Tambaro^{1,2} · Harjeet Singh¹ · Emily Jones³ · Michael Rytting¹ · Kris M. Mahadeo¹ · Philip Thompson³ · Naval Daver³ · Courtney DiNardo³ · Tapan Kadia³ · Guillermo Garcia-Manero³ · Tim Chan⁴ · Rutul R. Shah⁴ · William G. Wierda³



8 pacientes: 4 fallos de producción y 2 rápida progresión

Objetivo

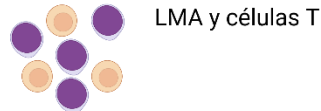
Validar en modelo PDX un método alternativo de producción de células CAR-T en LMA usando la diana CD123

Material y métodos

Protocolo Immunocoaching (ICT)

Producción innovadora - Protocolo ICT

1. Obtención de médula ósea de paciente de LMA



LMA y células T

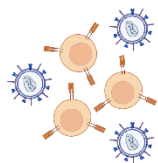
2. Activación y expansión de células T



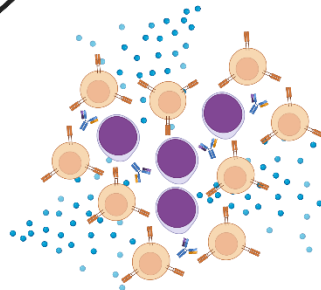
CD3/CD123
Anticuerpo
biespecífico

BM-CAR-ICT

4. Producto de infusión



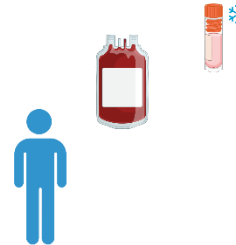
3. Transducción CAR CD123
usando vector lentiviral



Con células LMA, citocinas e *immunology factors*
(Producción de células ICT)

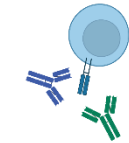
Producción CAR-T *standard*

1. Obtención de sangre de donante sano
(*Healthy donor, HD*)



Células T

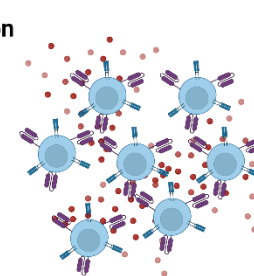
2. Activación de células T



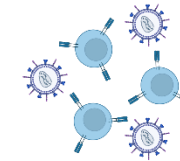
Anti CD3/CD28

HD-CAR-T

5. Producto de infusión



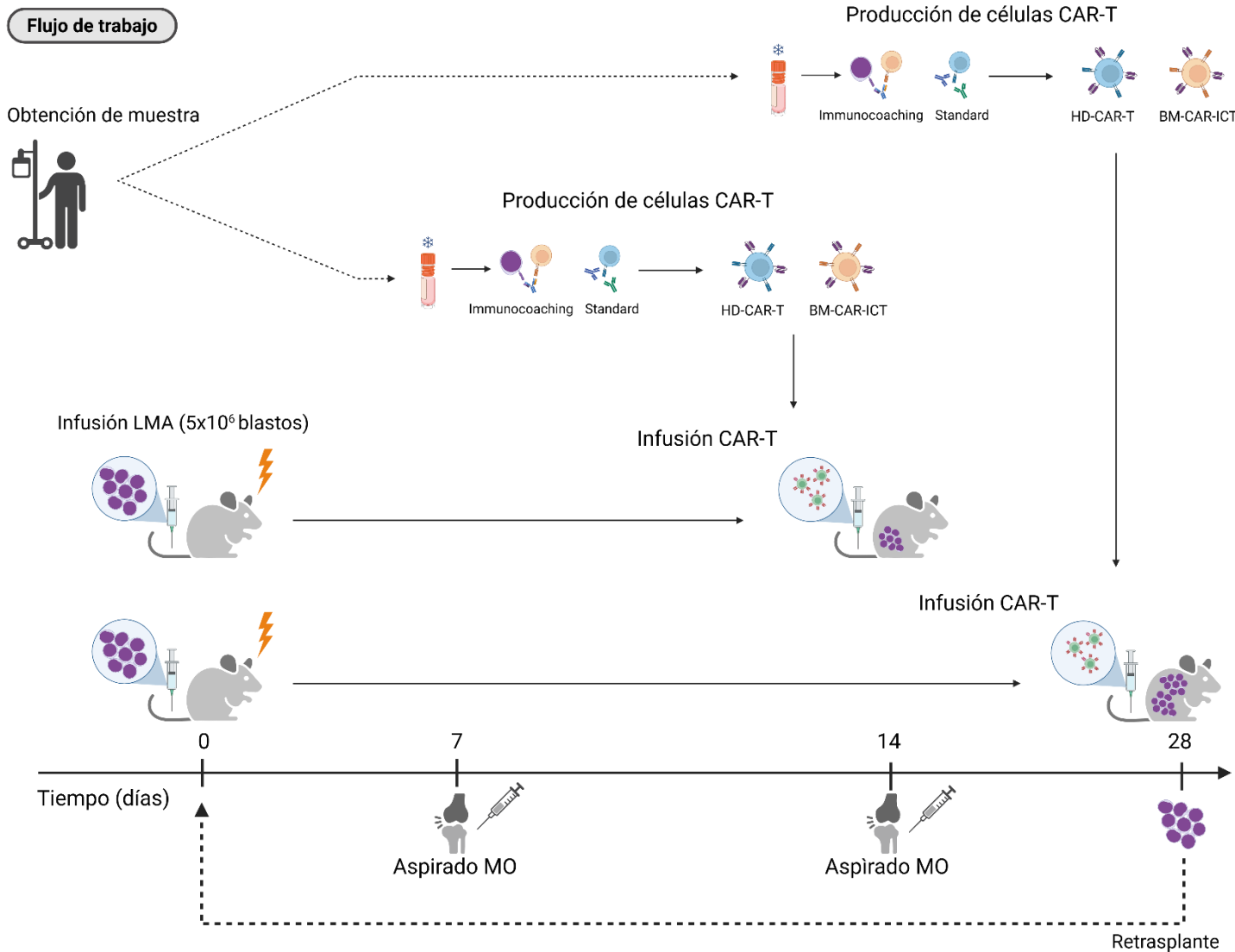
3. Transducción CAR CD123
usando vector lentiviral



4. Expansión de células CAR-T
usando citocinas

Flujo de trabajo – Modelo PDX

Flujo de trabajo

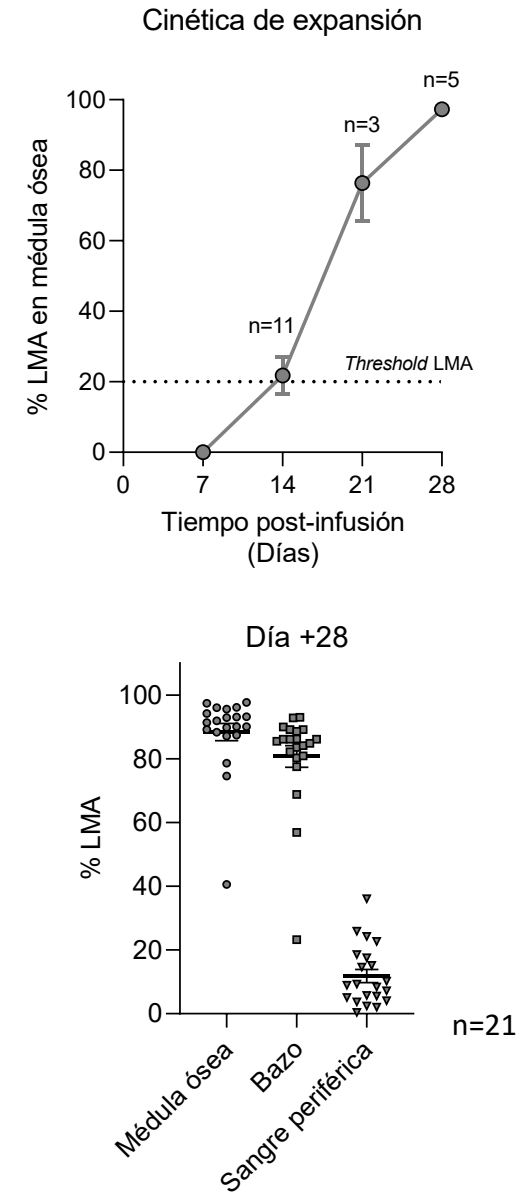
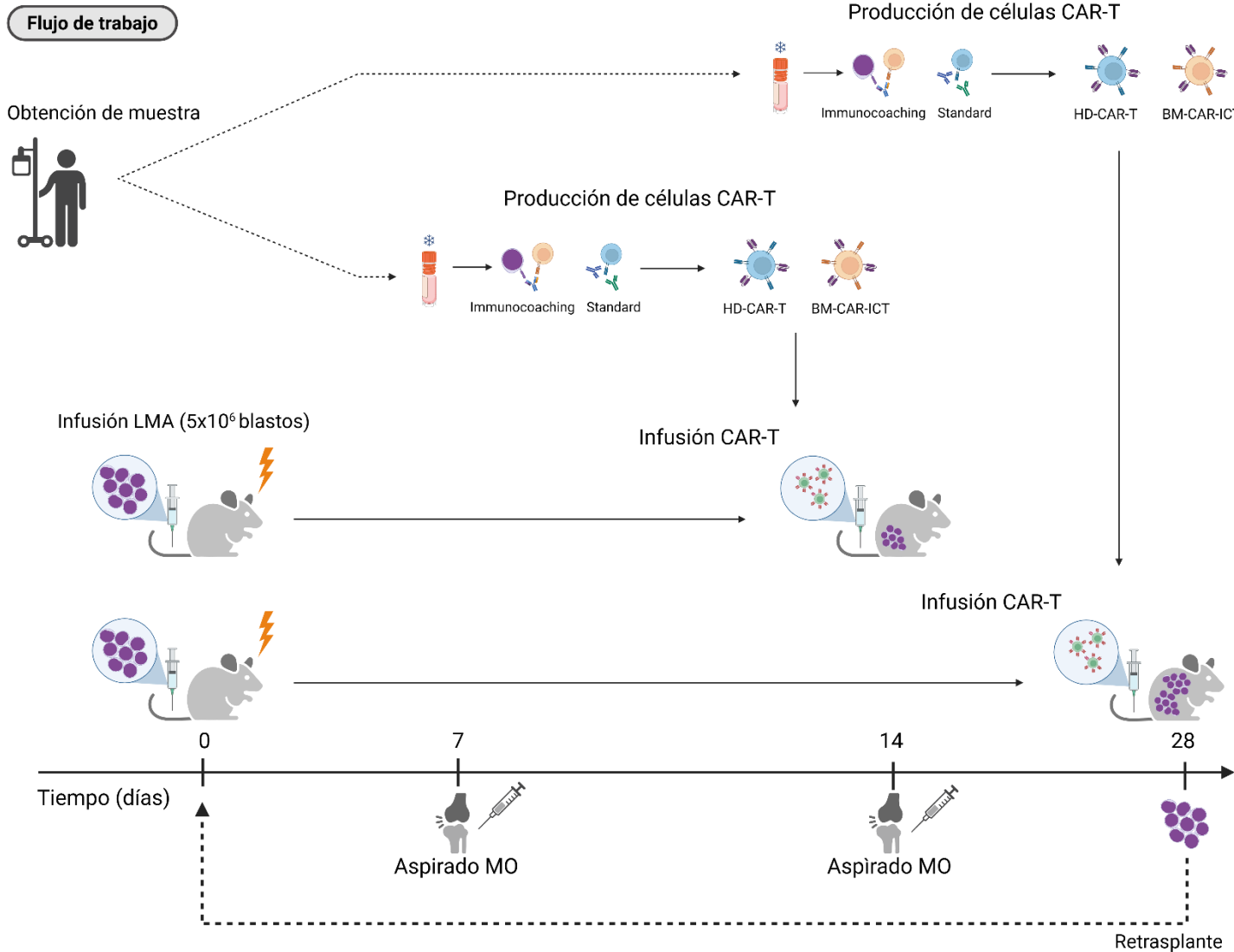


Hospital Universitario
12 de Octubre

vivia
BIOTECH

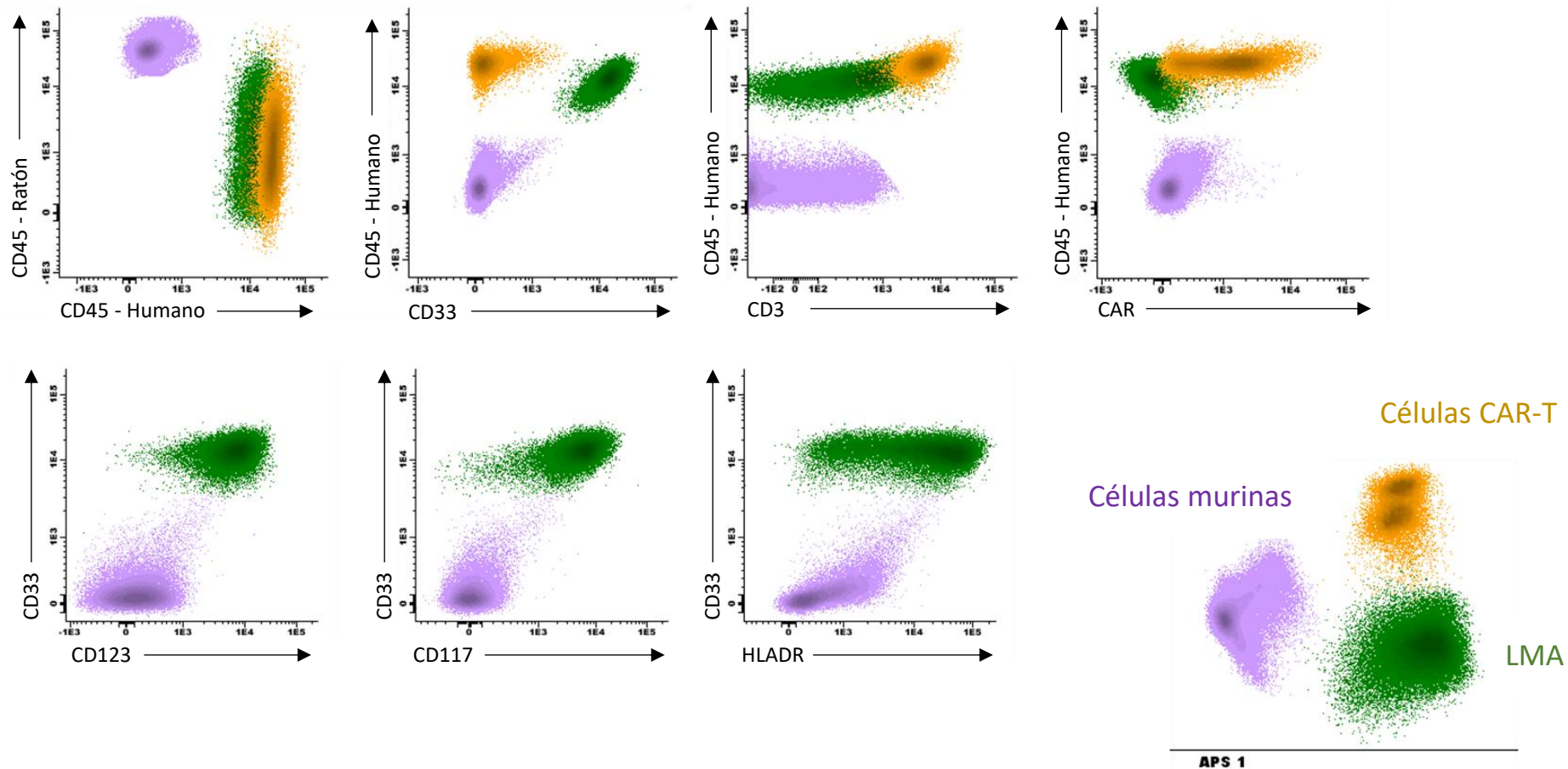


Flujo de trabajo – Modelo PDX



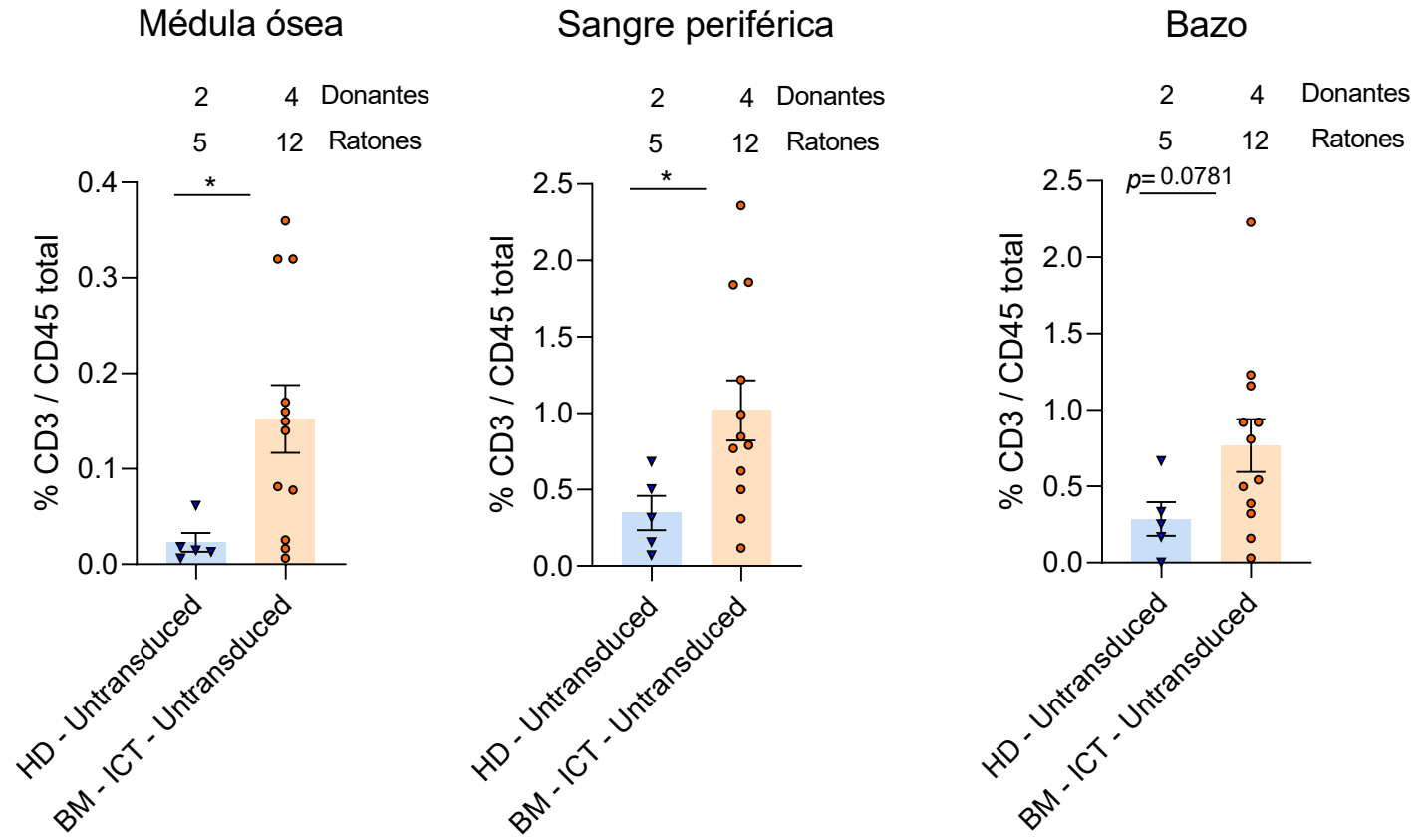
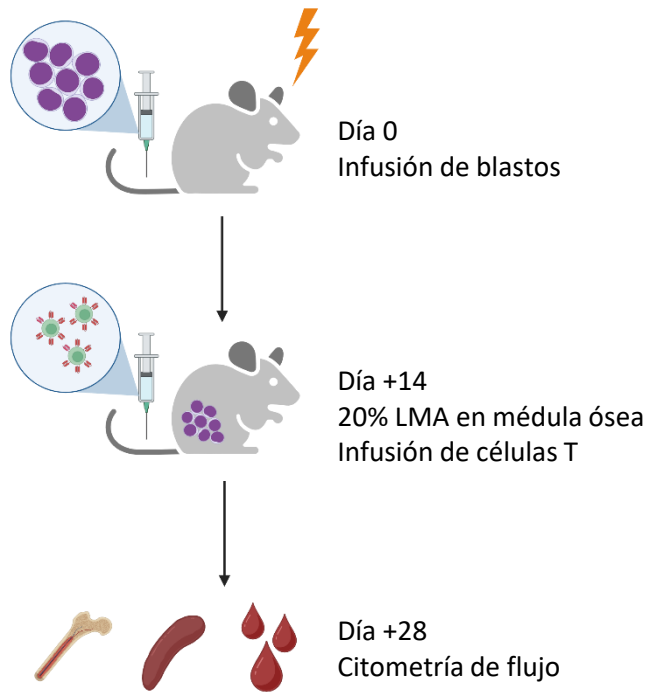
Estudio por citometría de flujo

El modelo **PDX-LMA** usado mantiene el inmunofenotipo y el perfil mutacional del paciente al diagnóstico

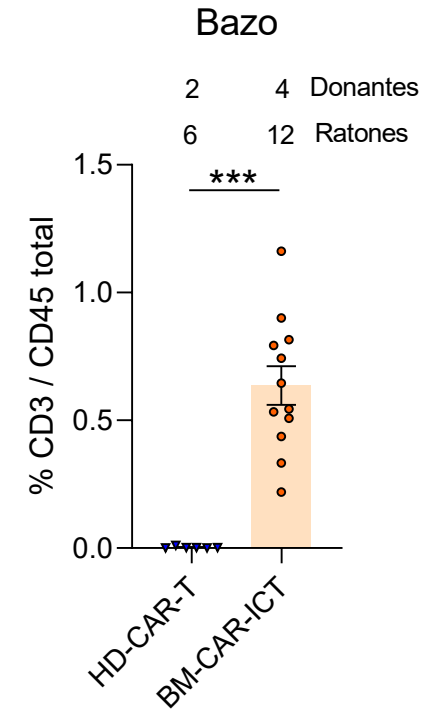
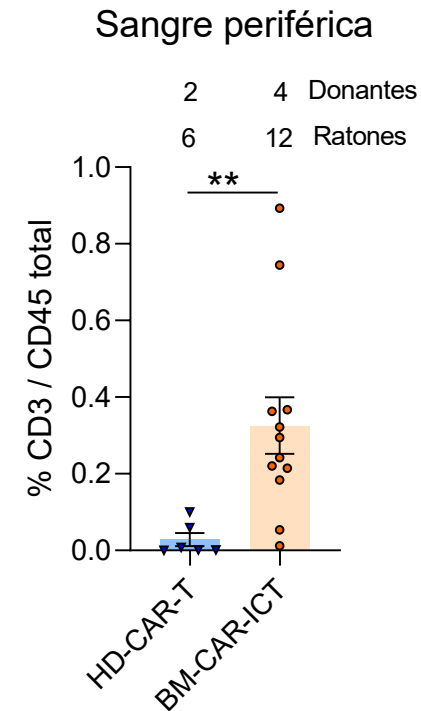
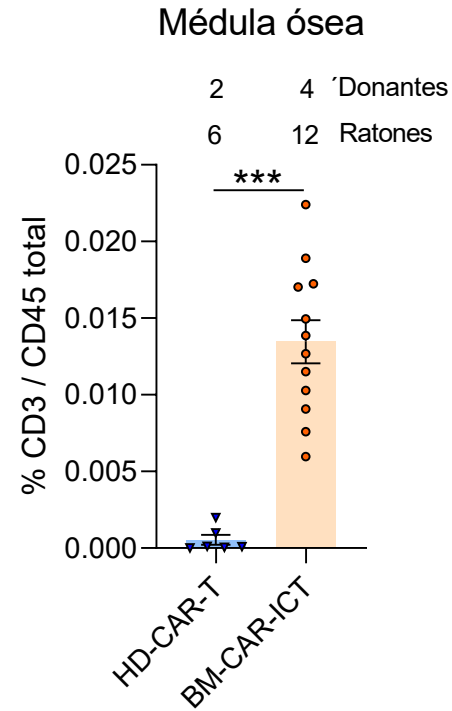
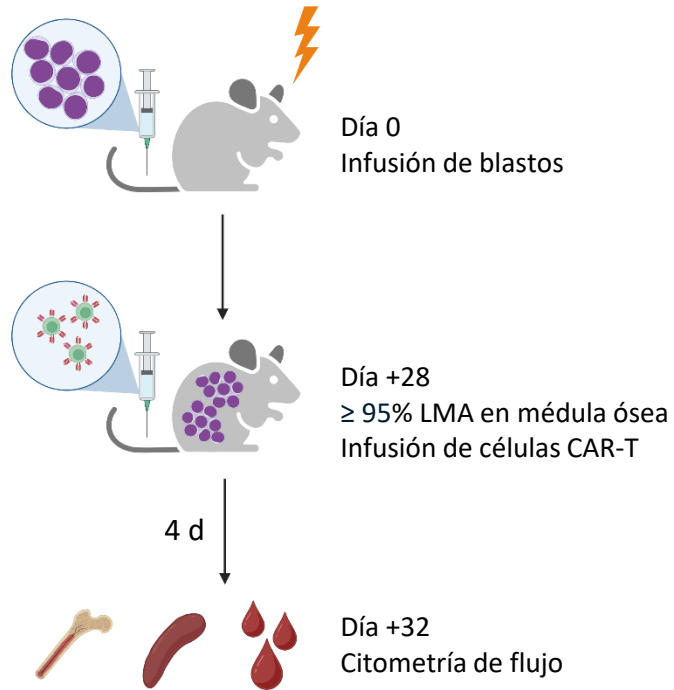


Resultados

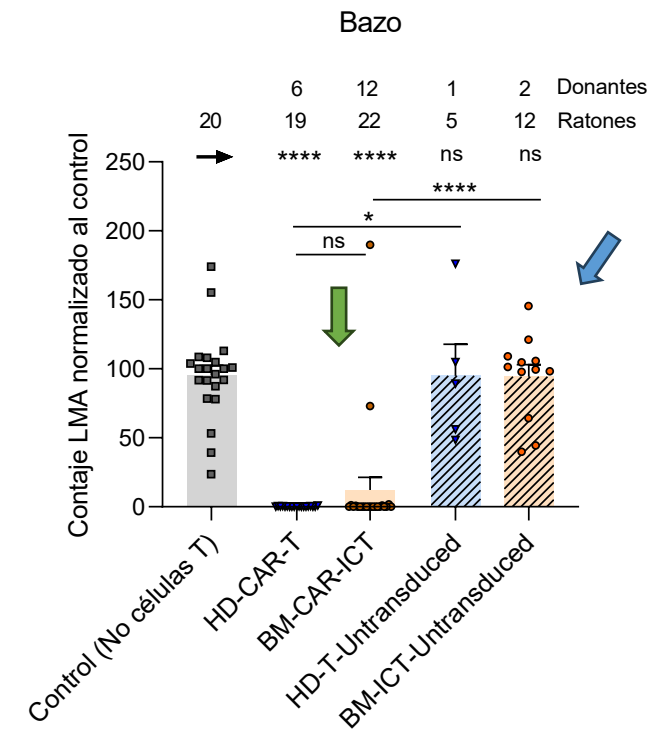
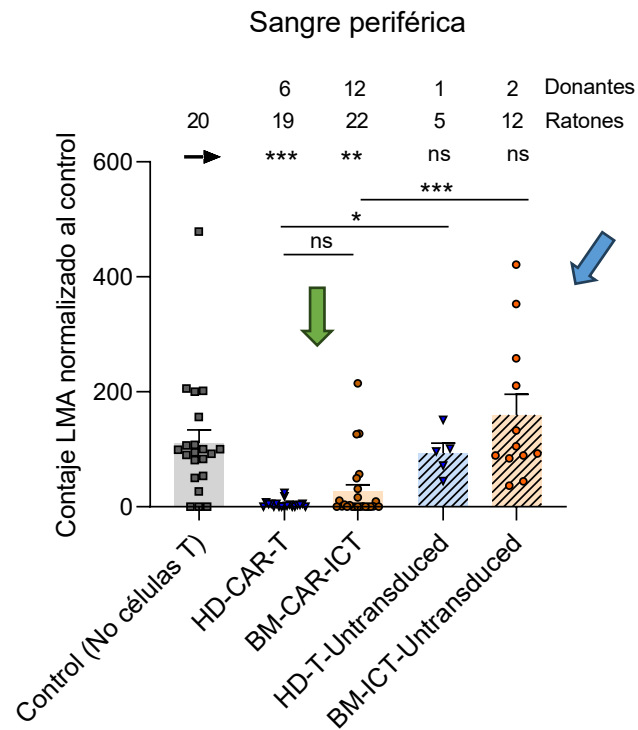
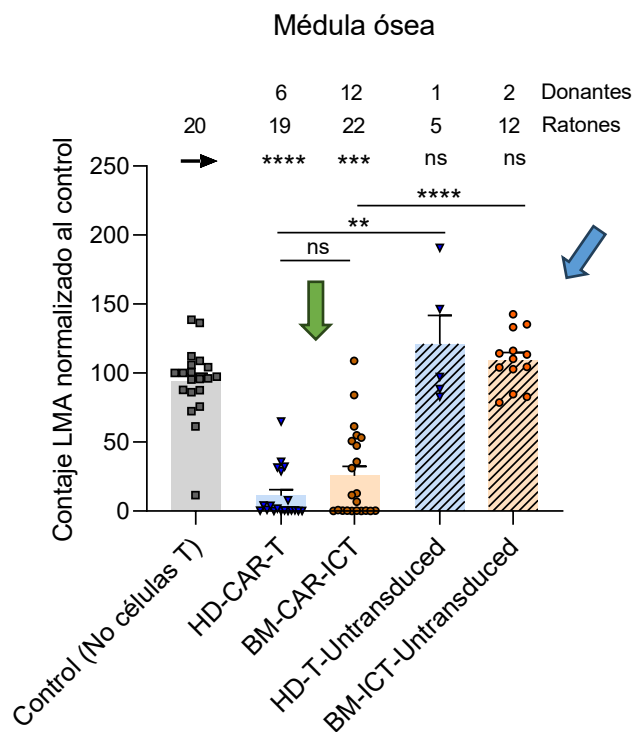
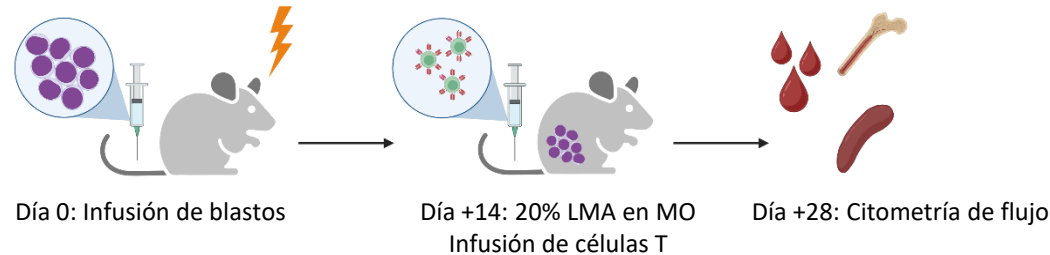
Las células ICT de médula ósea presentan mayor persistencia a largo plazo en nicho tumoral



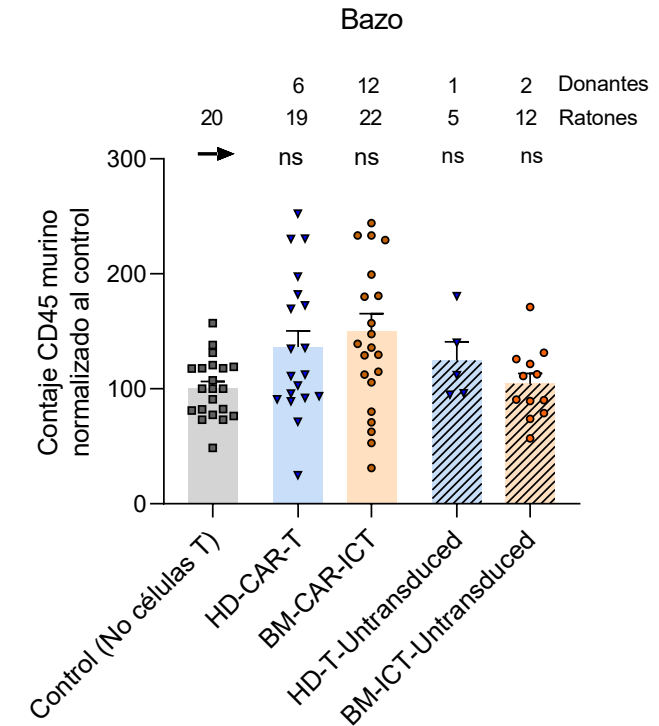
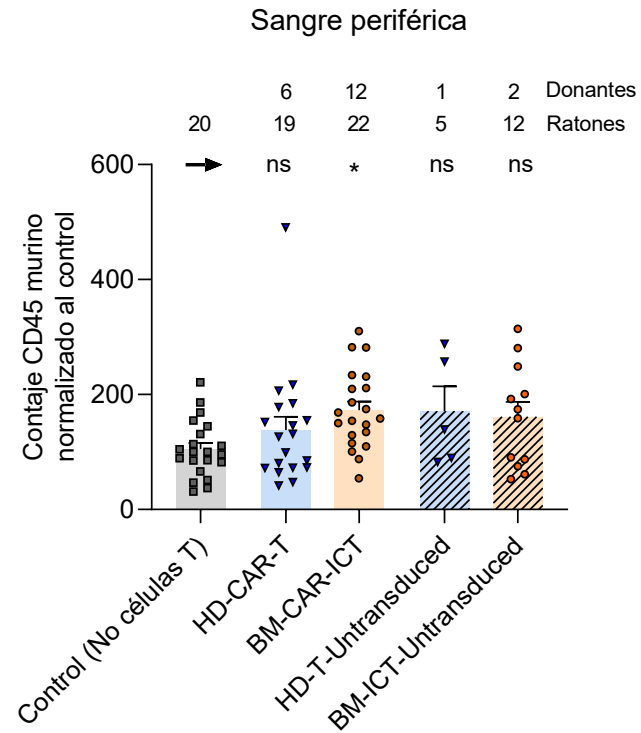
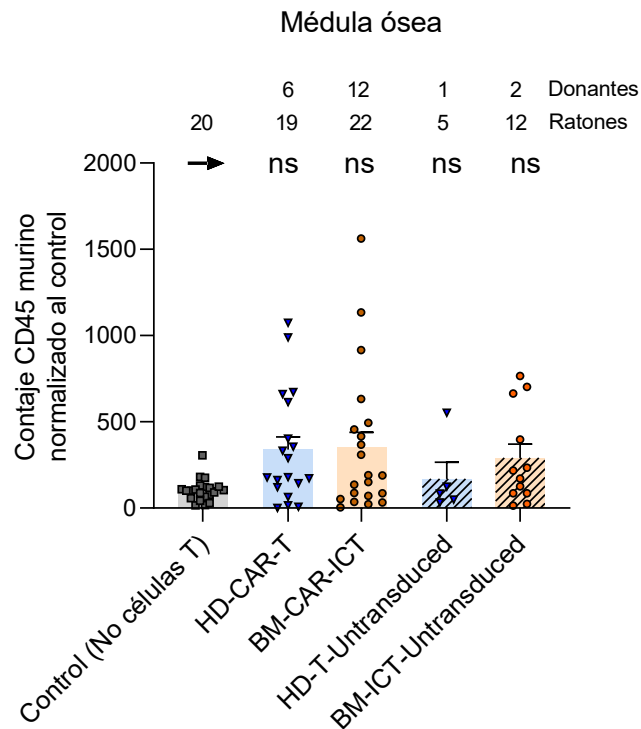
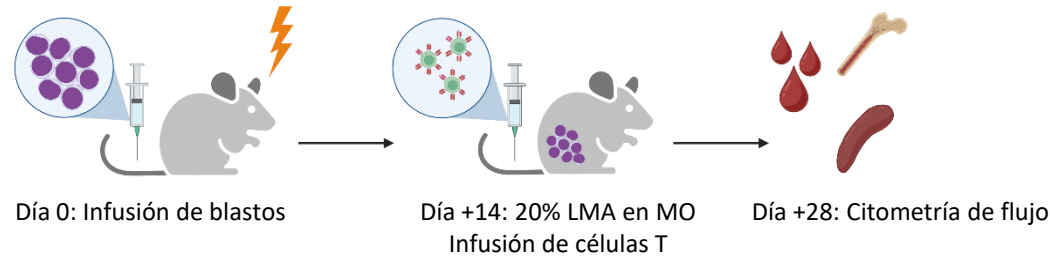
Las células CAR-ICT de médula ósea presentan mayor persistencia a corto plazo en nicho tumoral



Las células CAR-ICT muestran alta actividad antileucémica comparable con métodos estándar de producción CAR-T

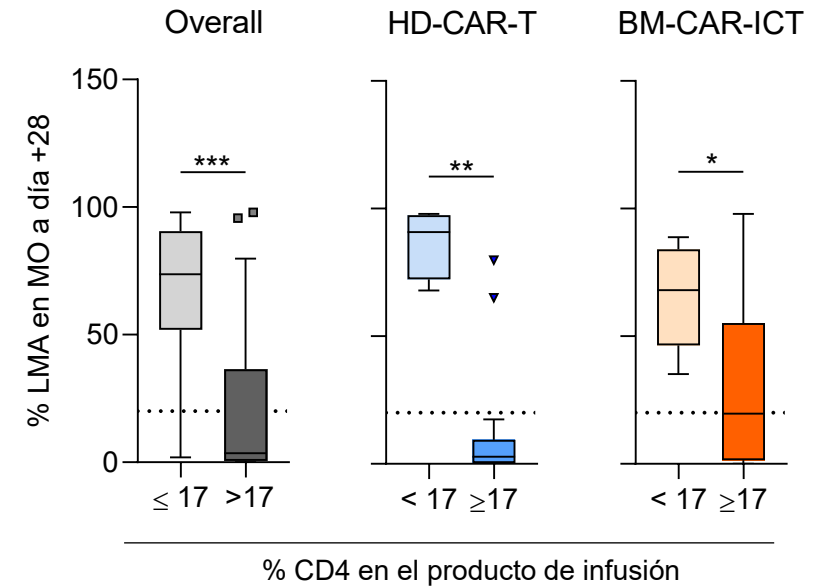
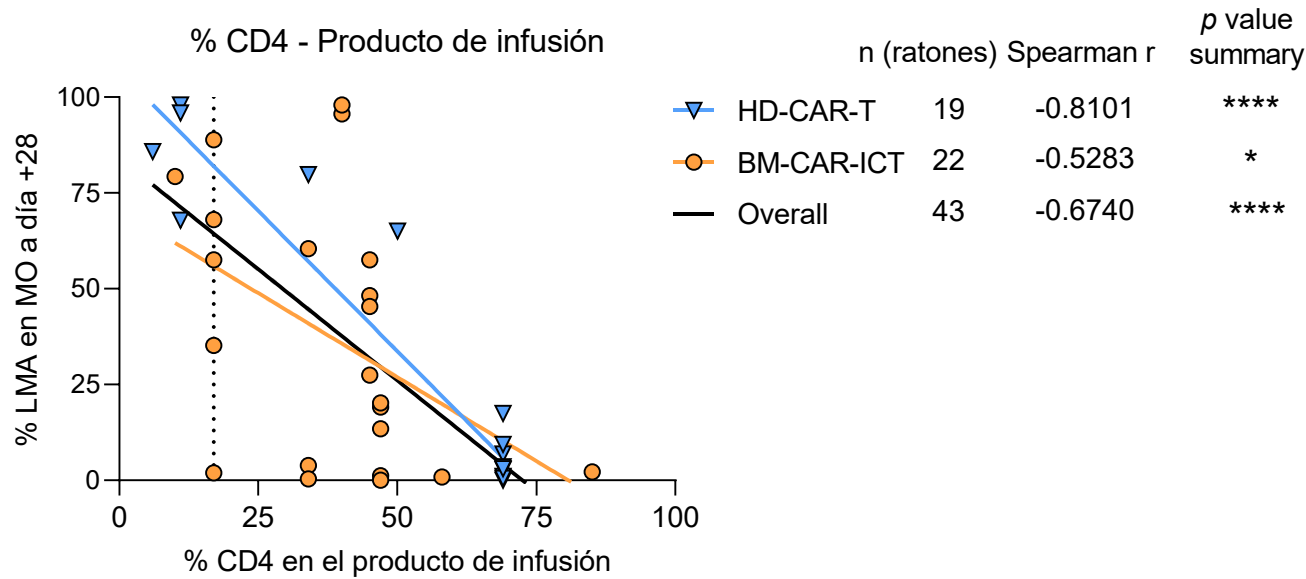


Las células CAR-ICT muestran seguridad en modelos murinos preclínicos



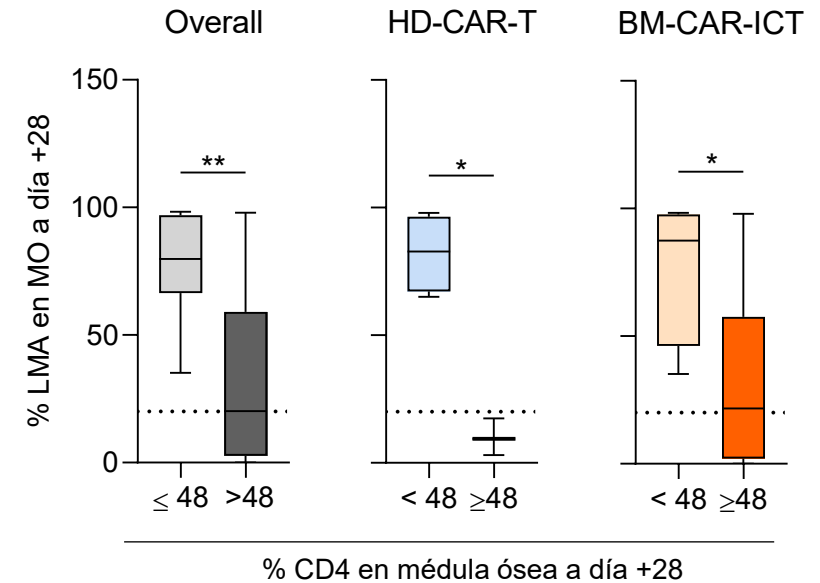
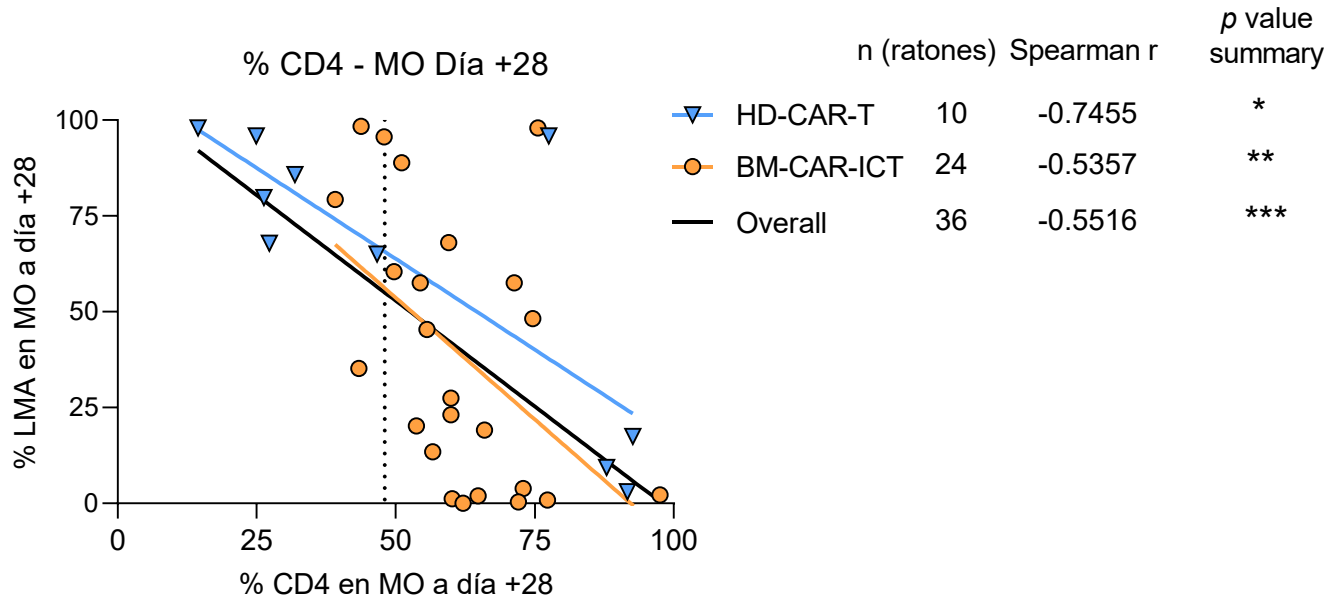
El % de CD4+ en el producto de infusión correlaciona positivamente con la actividad antileucémica

Threshold del 17% CD4+

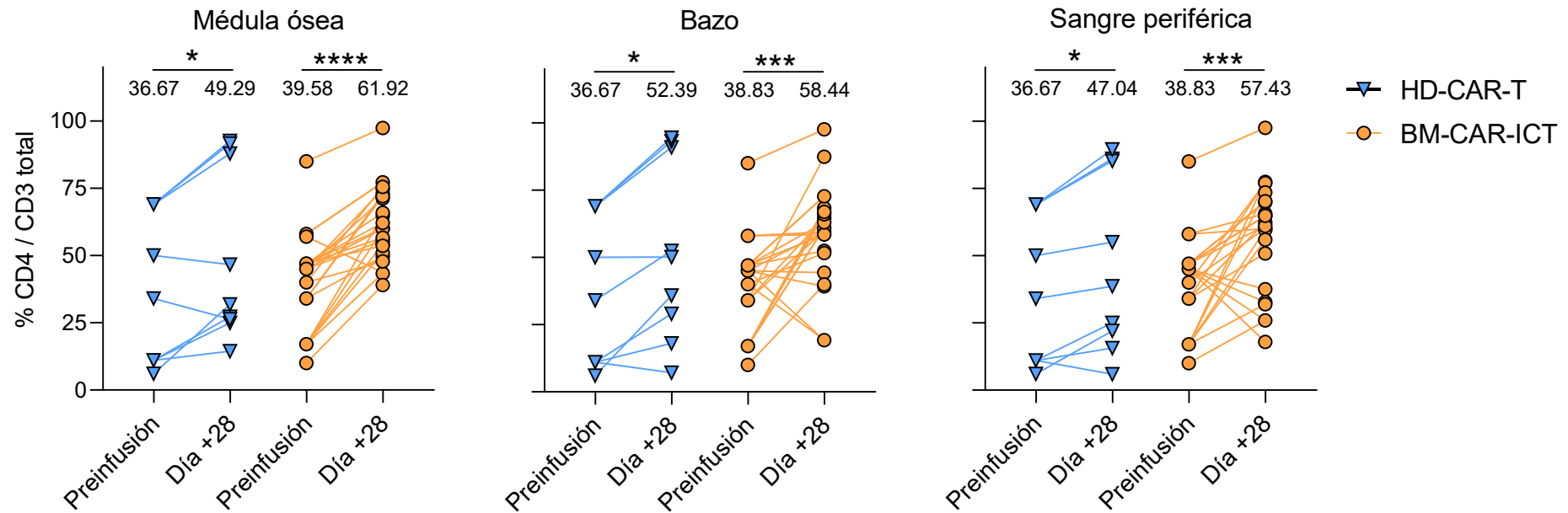


El % final de CD4+ alcanzado en médula ósea correlaciona positivamente con la actividad antileucémica

Threshold del 48% CD4+



El % CD4+ aumenta *in vivo* en ambas terapias



Conclusiones

En modelo PDX-LMA:

1. Las células ICT procedentes de médula ósea de pacientes de LMA presentan **mayor persistencia** a largo plazo en tejidos con alta infiltración de blastos.
2. Las células CAR-ICT muestran **mayor migración** a corto plazo en tejidos con alta infiltración tumoral.
3. Las células CAR-ICT muestran **alta actividad antitumoral**, comparable con células CAR-T de donante sano producidas por método estándar.
4. El porcentaje de células **CD4+** correlaciona positivamente con la actividad antitumoral independientemente del método de producción.

Muchas gracias !



jbejarano-ibis@us.es

josea.perez.simon.sspa@juntadeandalucia.es



dprimo@viviabiotech.com

jballesteros@viviabiotech.com



avaleri27@yahoo.es

jmarti01@med.ucm.es

Hospital Universitario
12 de Octubre