

**Fejlődések az allogén hemopoetikus
őssejttranszplantációban: Haploidentikus
hemopoetikus őssejttranszplantáció fogalma.
In vitro szelektált grafttal végzett
transzplantáció eredményei**

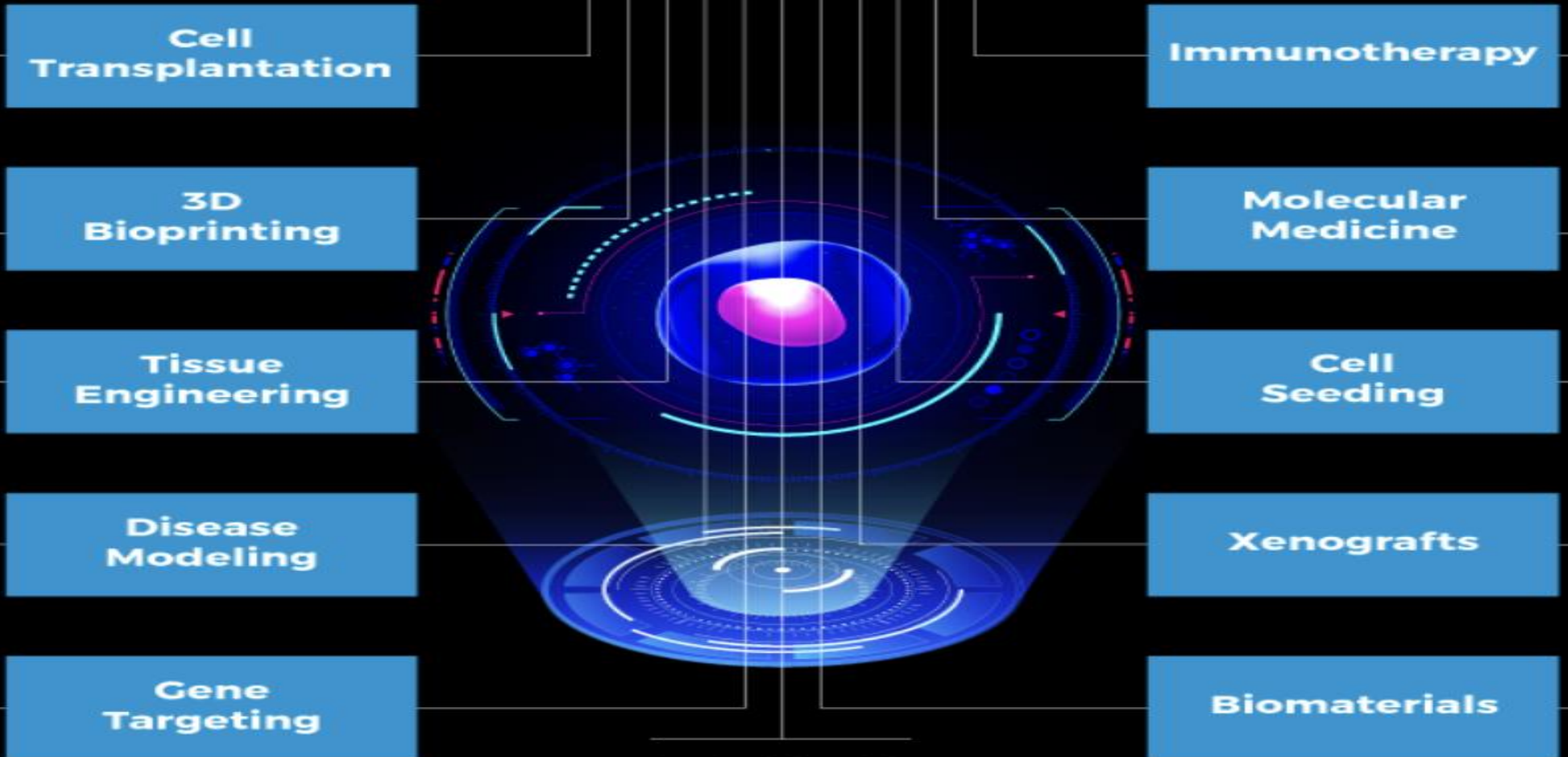
PTE Haematológia Szintertartó Tanfolyam 2025.02.26-28.

Gopcsa László

**Délpesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és
Infektológiai Intézet (DPC-OHII) Hematológiai és
Őssejt-transzplantációs Osztály**

Top 10 Stem Cell Therapy Trends in 2025

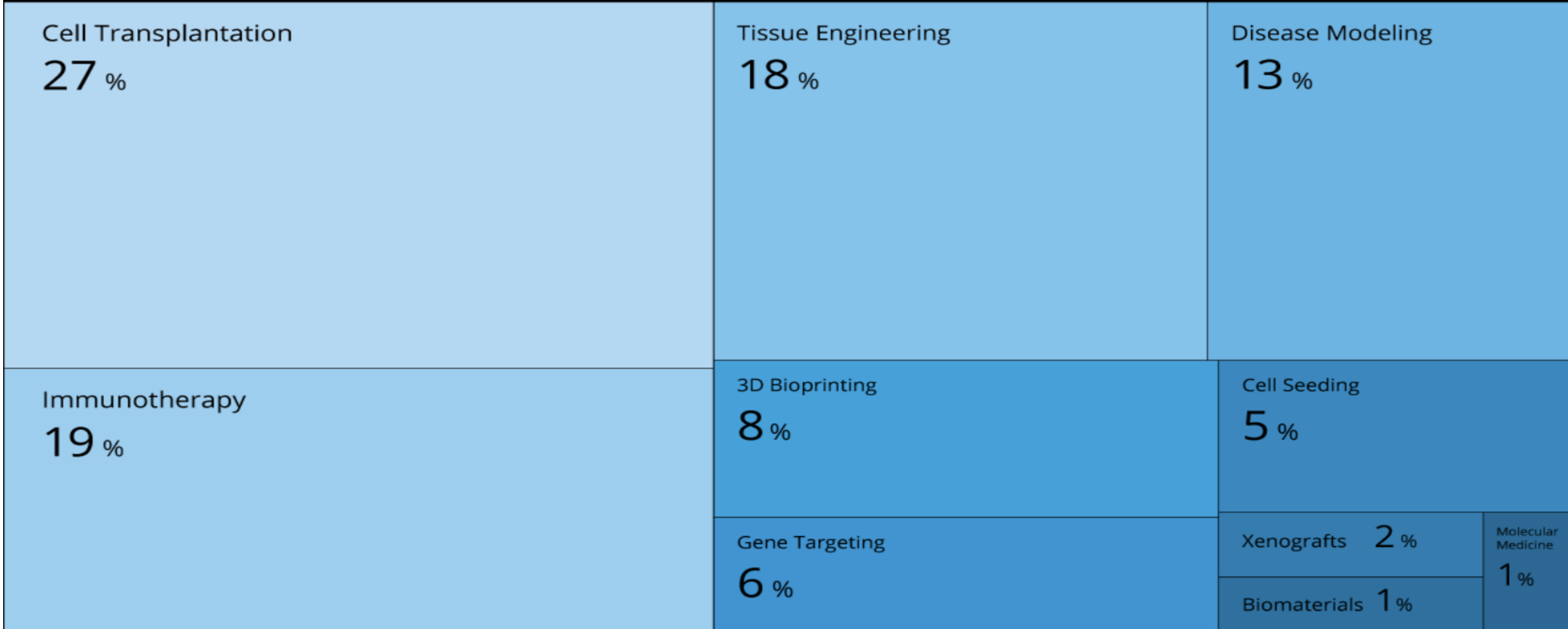
Stem Cell Therapy



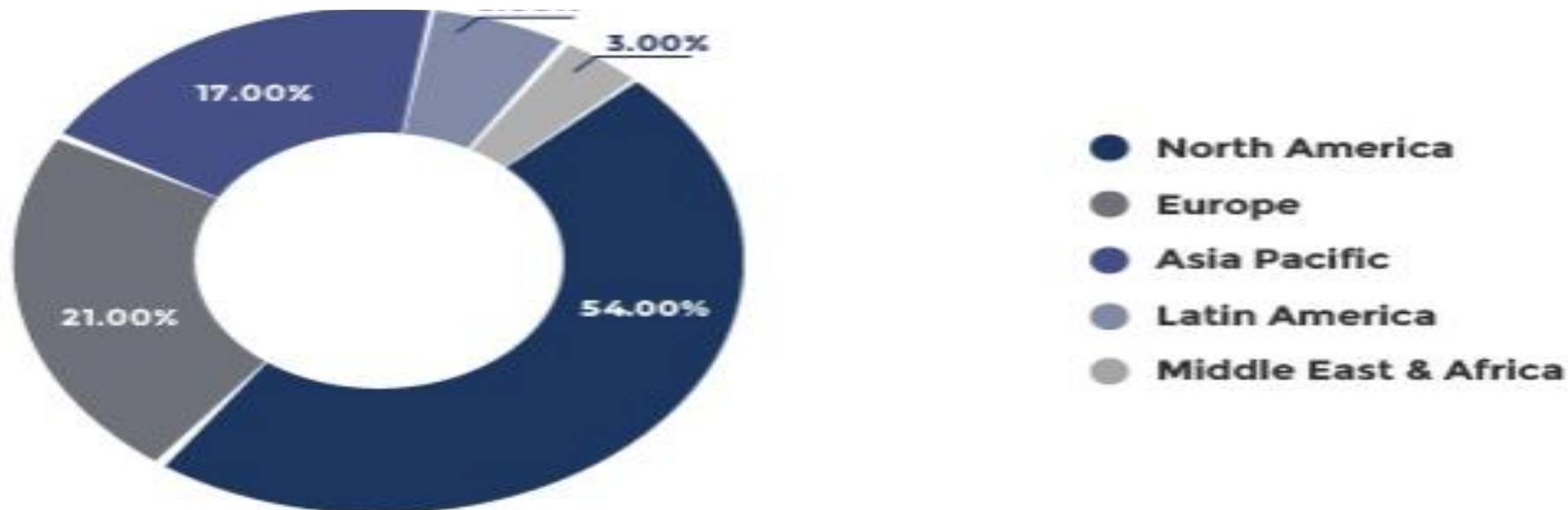
326

Startups & emerging companies analyzed

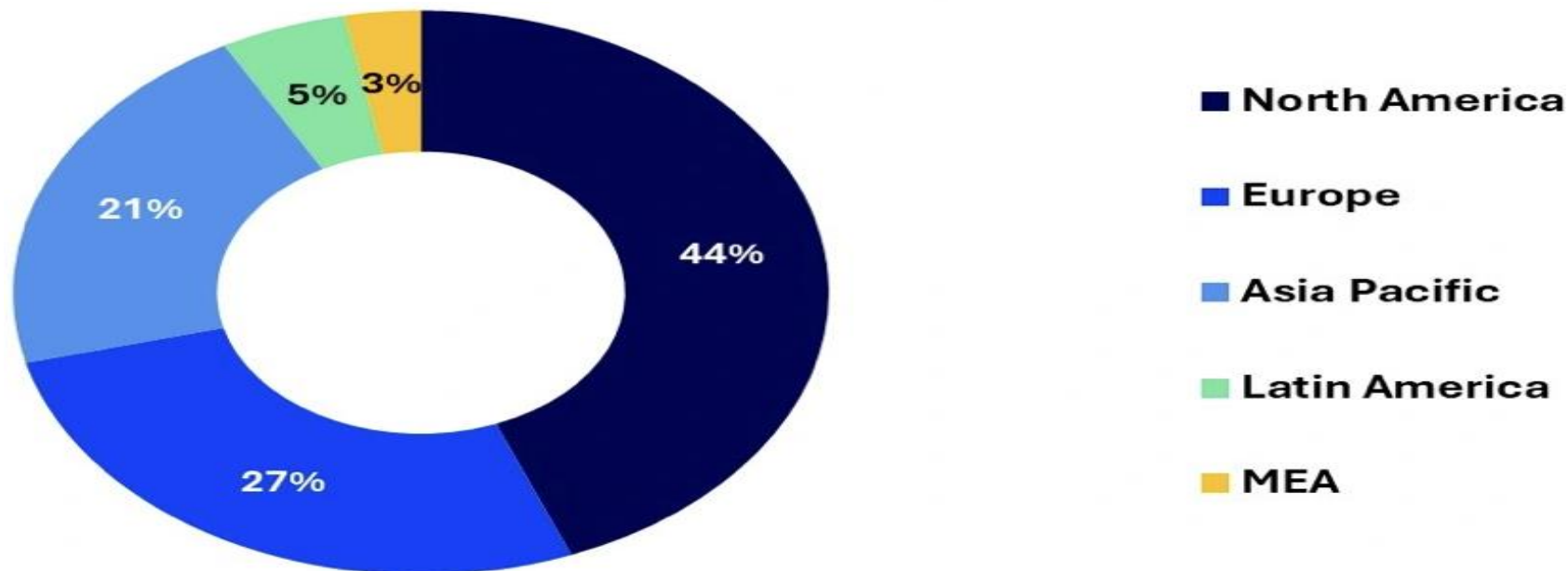
Impact of Top 10 Stem Cell Therapy Trends



Stem Cell Therapy Market Share, By Region, 2023 (%)



Stem Cells Market Share, By Region, 2024 (%)

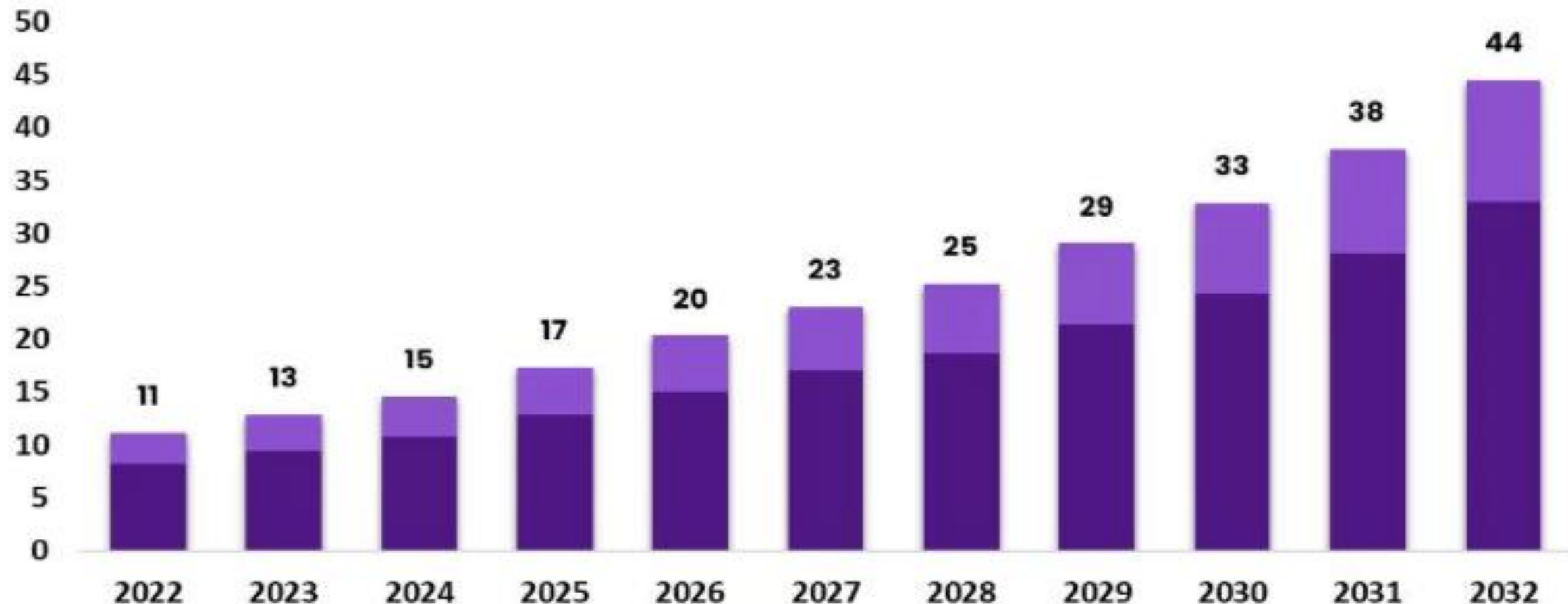


Global Stem Cell Therapy Market

Size, by Type, 2022-2032 (USD B)

■ Allogenic

■ Autologous



The Market will Grow
At the CAGR of:

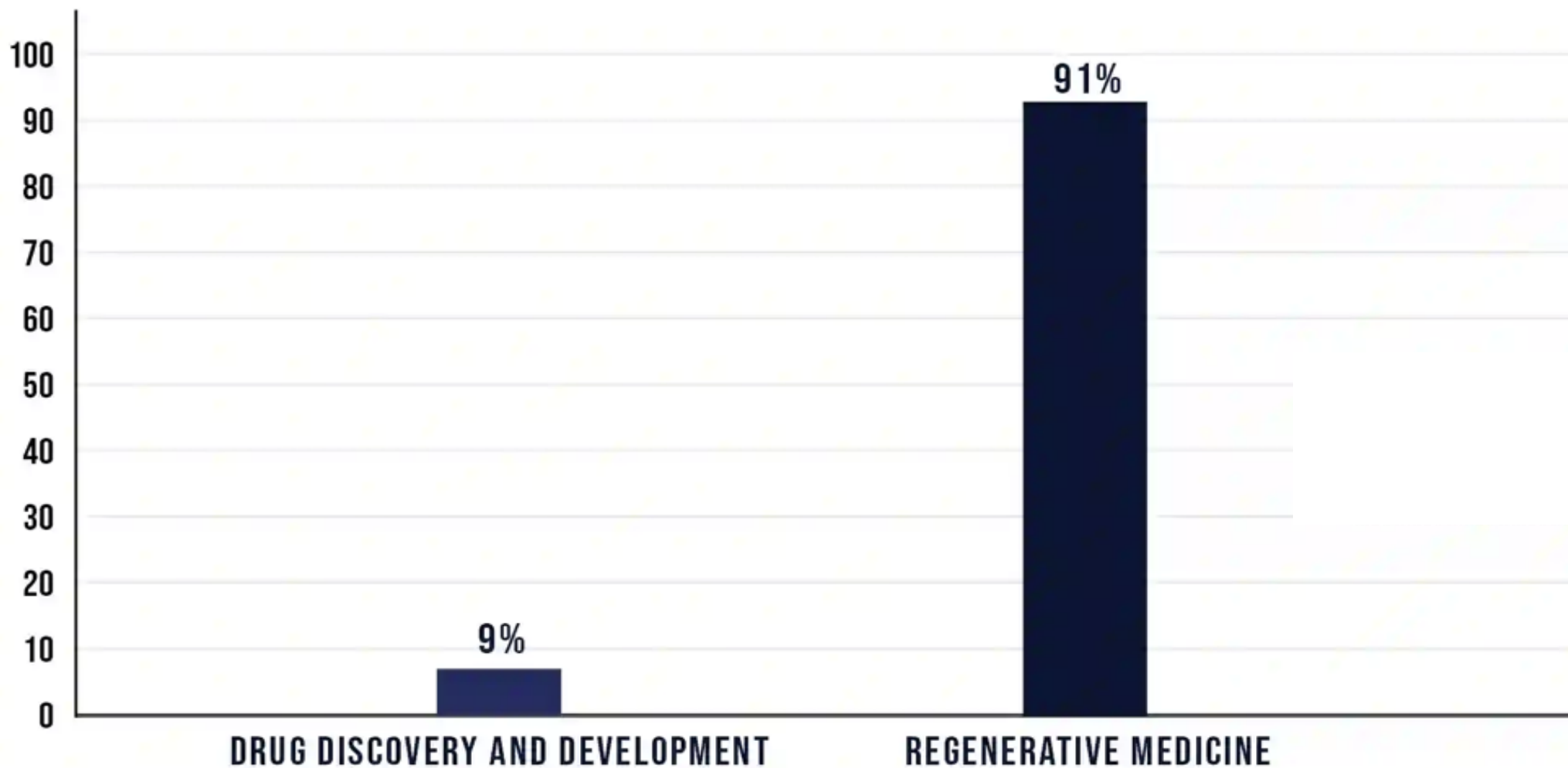
15.3%

The forecasted market
size for 2032 in USD:

\$44 B

 **market.us**
ONE STOP SHOP FOR THE REPORTS

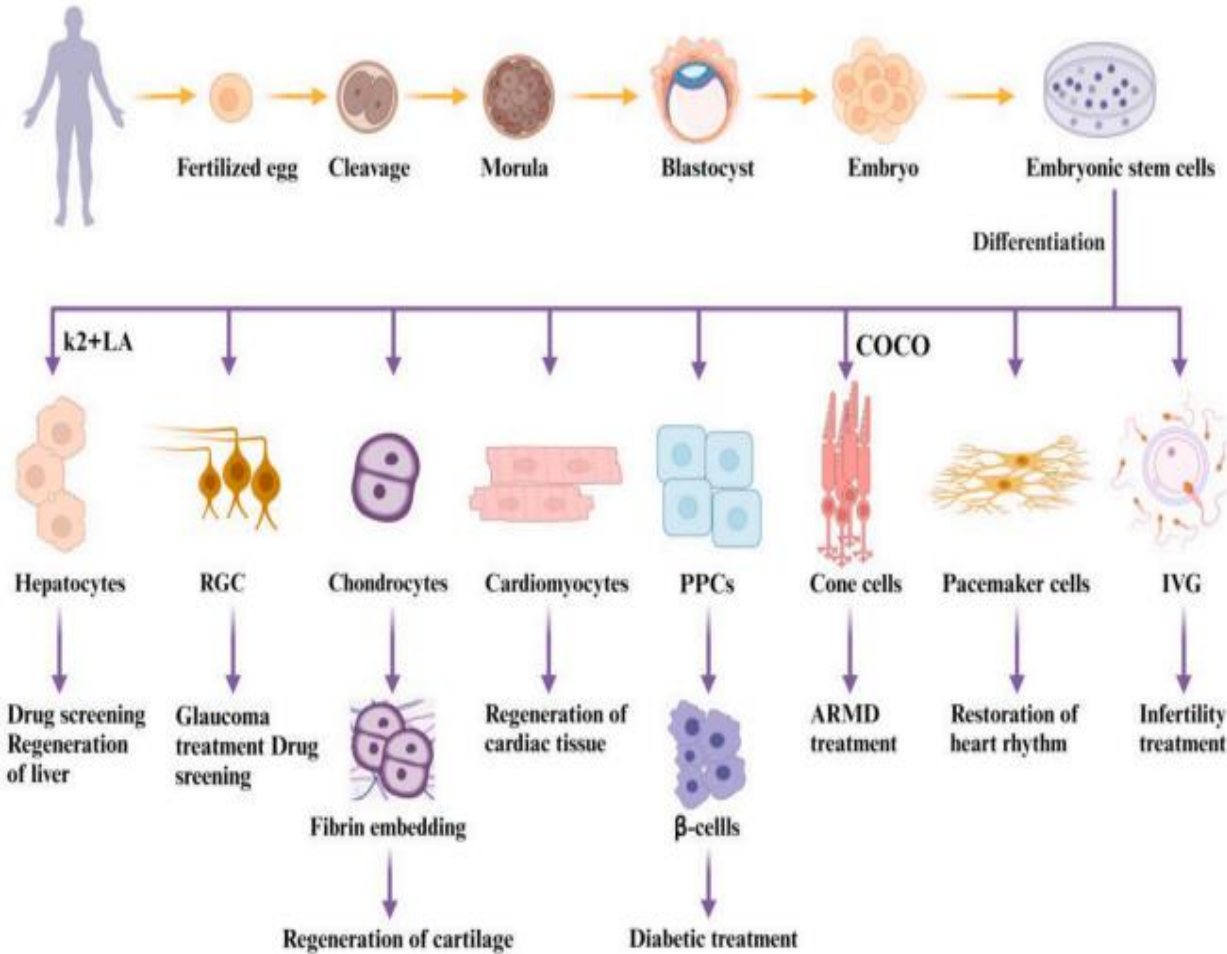
STEM CELL THERAPY MARKET SHARE, BY APPLICATION, 2023 (%)



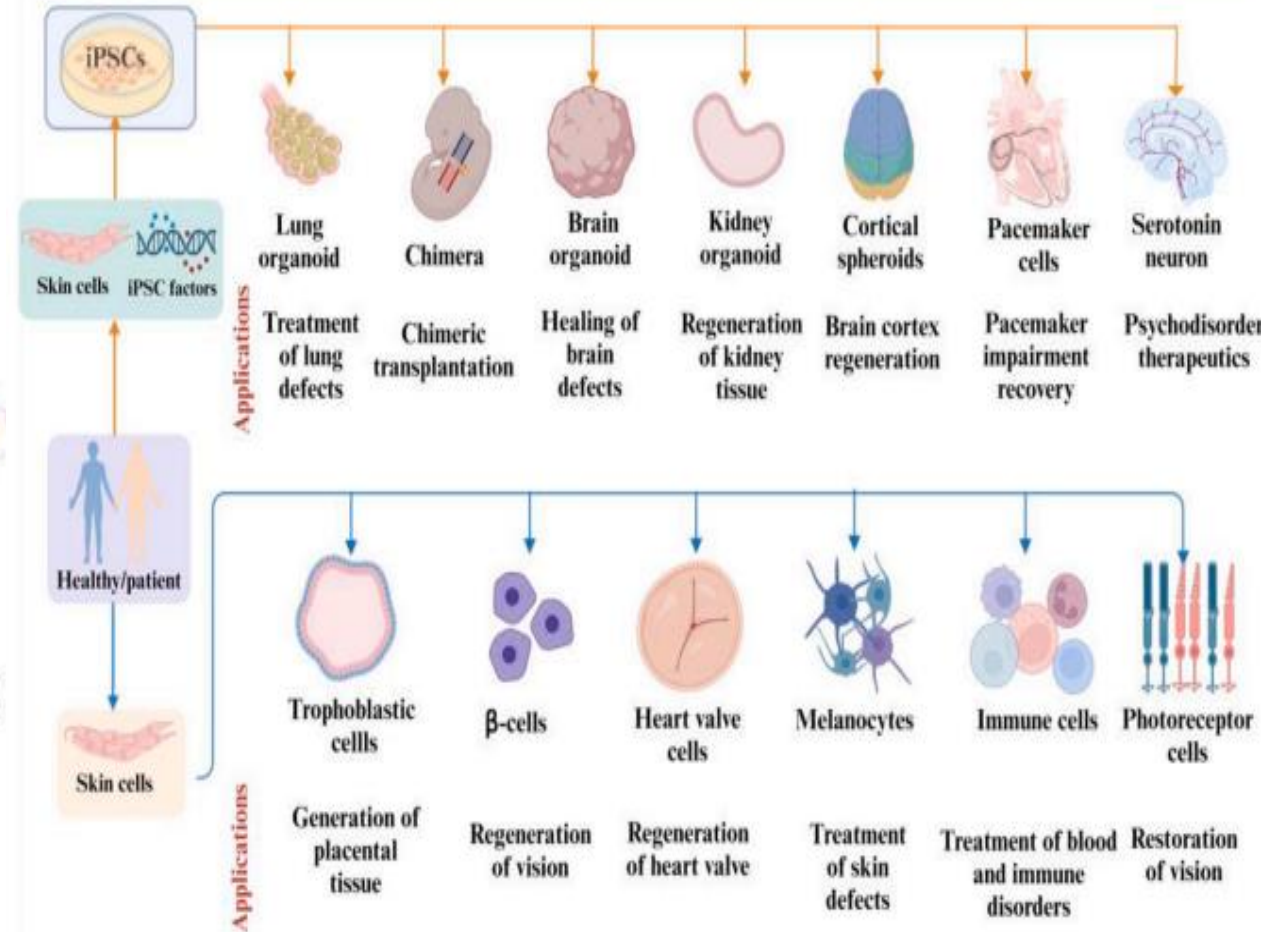
Source: <https://www.precedenceresearch.com/stem-cell-therapy-market>

Különböző őssejtforrások a jövőben várható therápiás felhasználása

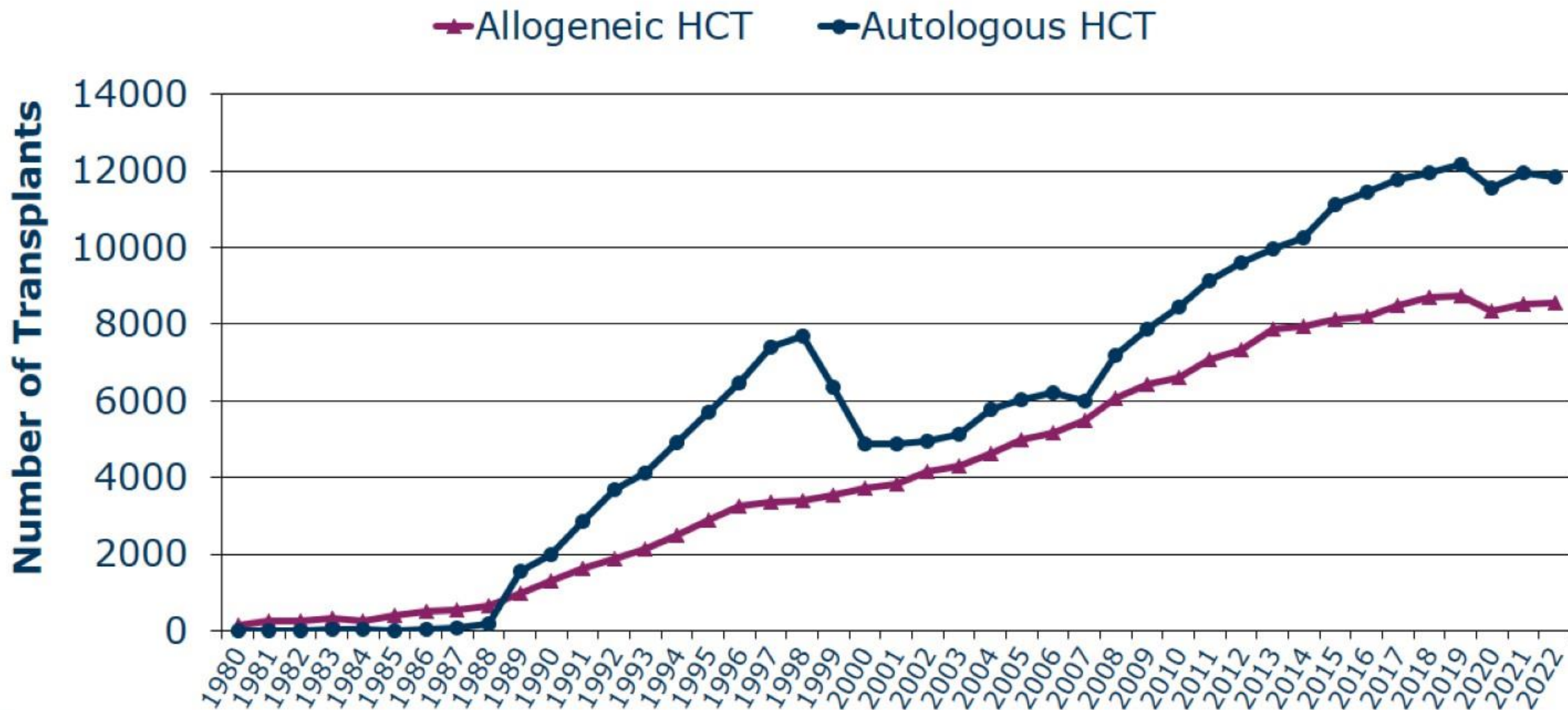
ESCs Applications in Regenerative Medicine



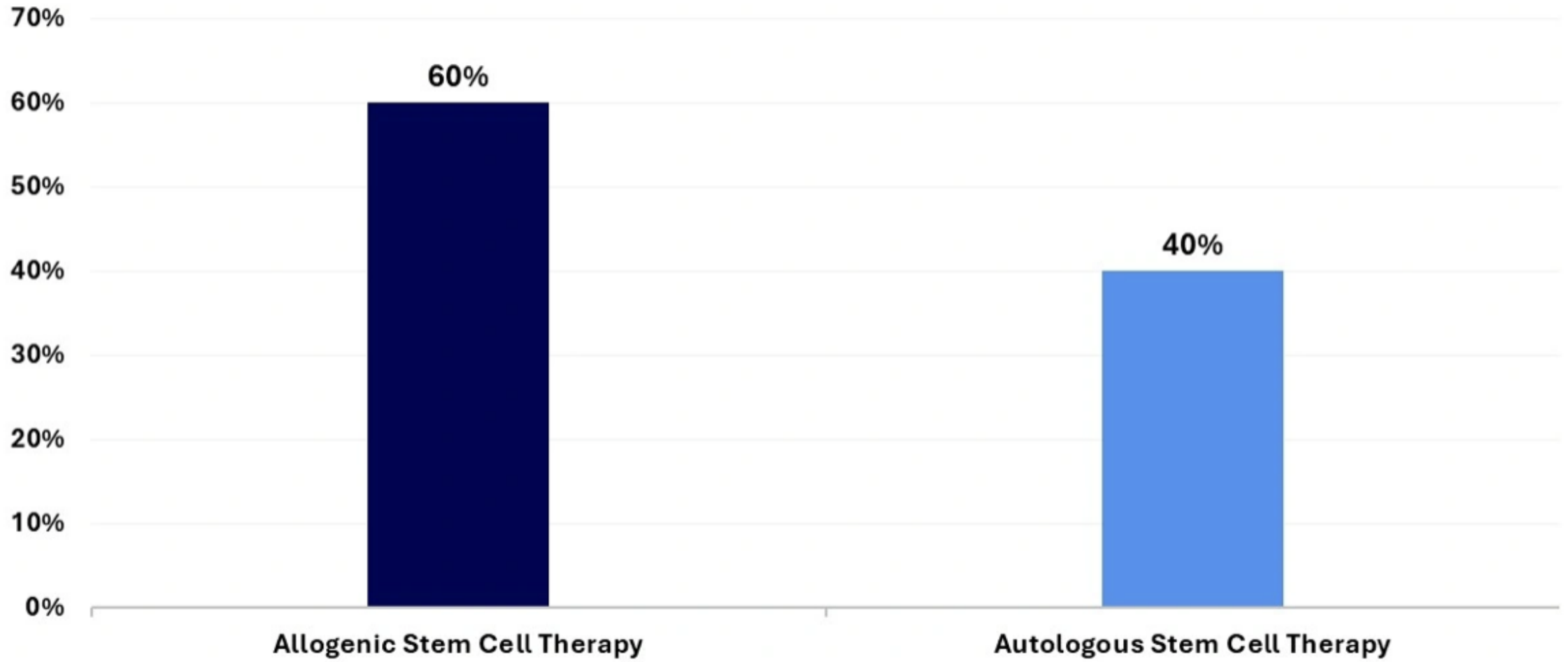
iPSCs in regenerative medicine



Number of 1st HCTs Reported to CIBMTR in the US

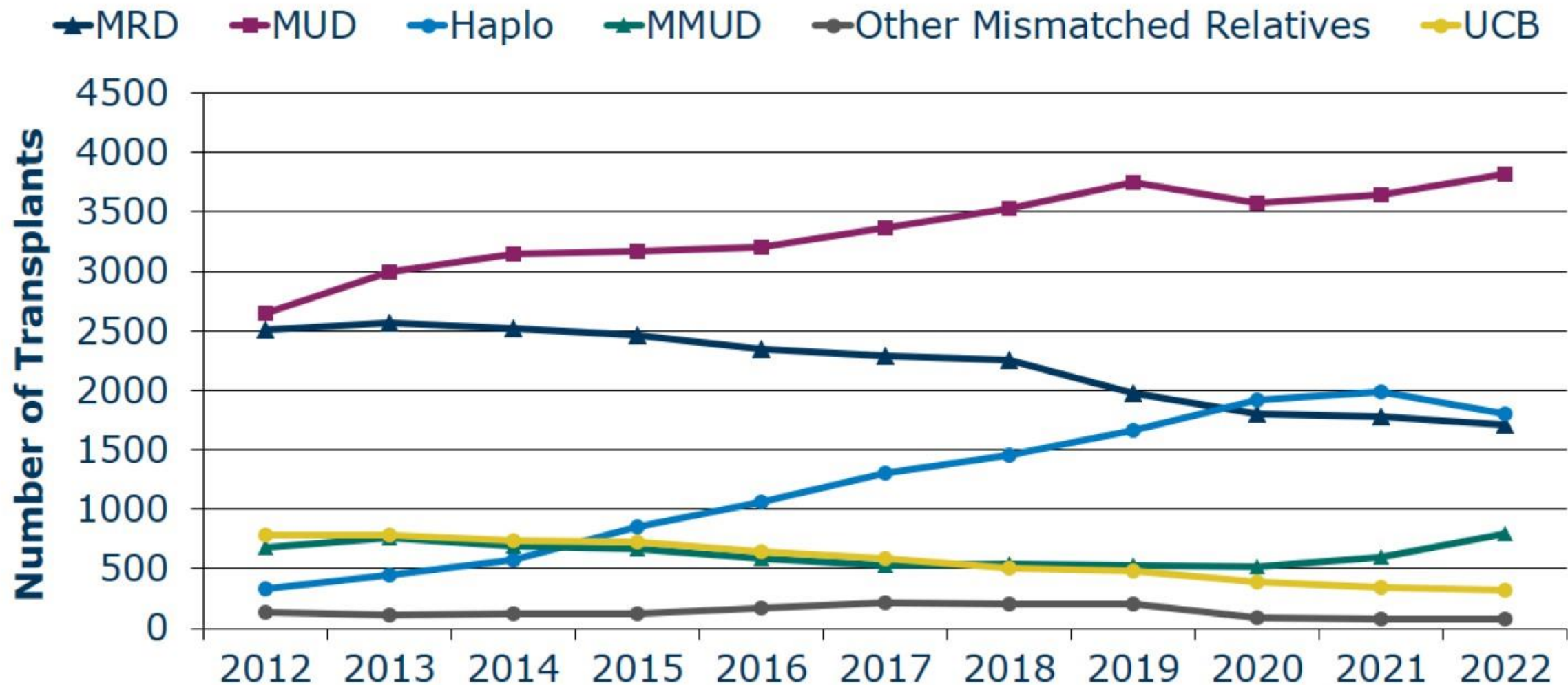


Stem Cells Market Share, By Therapy, 2024 (%)

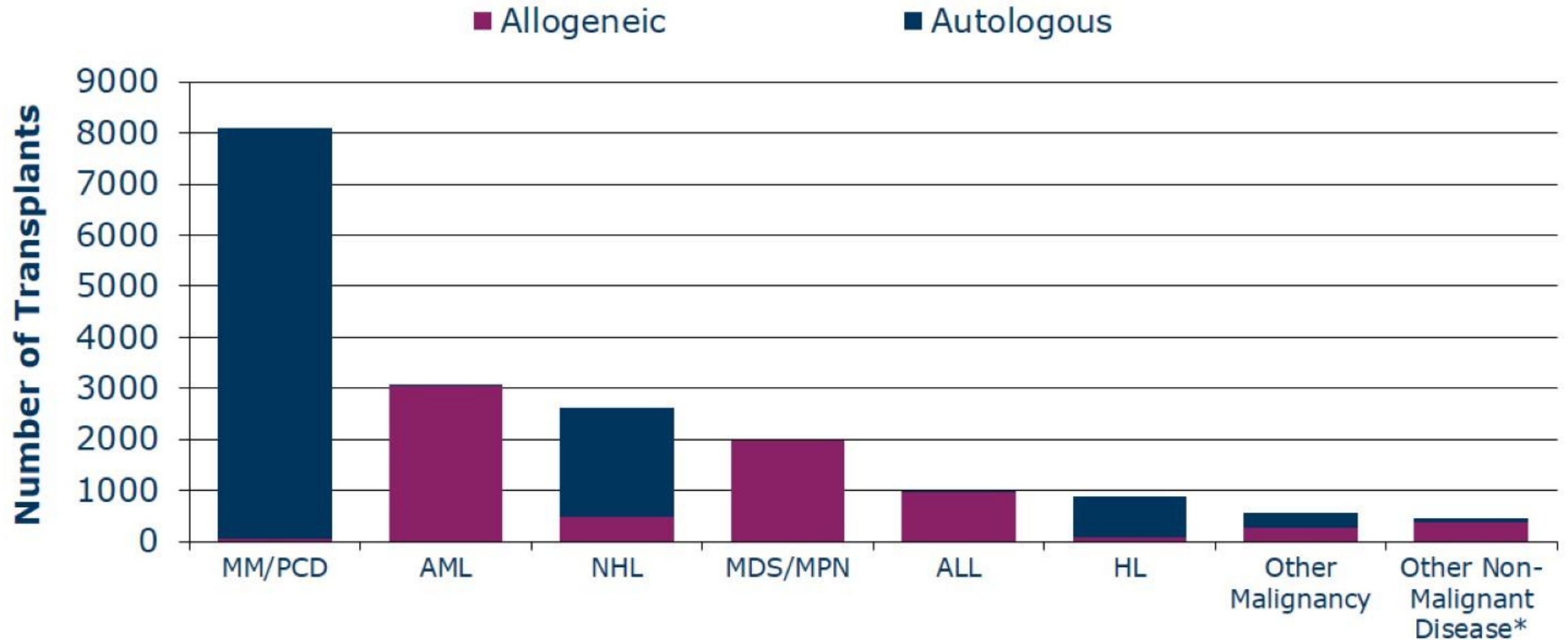


Source: <https://www.precedenceresearch.com/stem-cells-market>

Number of Allogeneic HCTs in the US by Donor Type



Number of HCTs by Indications in the US, 2022, Adult



*Includes limited gene therapy events

Abbreviations:
 ALL, acute lymphoblastic leukemia;
 AML, acute myeloid leukemia;
 CLL, chronic lymphocytic leukemia;
 HL, Hodgkin lymphoma;
 MDS, myelodysplastic syndromes;

MM, multiple myeloma;
 MPN, myeloproliferative neoplasms;
 NHL, non-Hodgkin lymphoma;
 PCD, plasma cell disorders.

Allogén-HSCT-Definíciók

Allogen HSCT potenciálisan kuratív lehetőség a malignus és nem malignus haematológiai betegségek széles spektrumában.

Történelmileg az allogén HSCT legjobb eredményei HLA-identikus testvérdonorral érhetőek el-**ilyen donor csak az esetek 15-30%-ában található**

HLA-id testvérdonor hiányában donor forrás a megfelelő egyezésű MUD 10/10, 11/12, 12/12 egyezésű MUD donor-**beteg 75%-ának van 10/10 egyezésű idegdonora a kaukázusi populációban**

Haploidenticus donor definíciója: veleszületetten 1 azonos HLA-haplotípust hordoz a recipiensel és nem megegyező változó számú HLA-antigénben, definíció szerint **legalább 2 HLA antigénben!**-lehet 6/12, 7/12, 8/12, 9/12 és 10/12

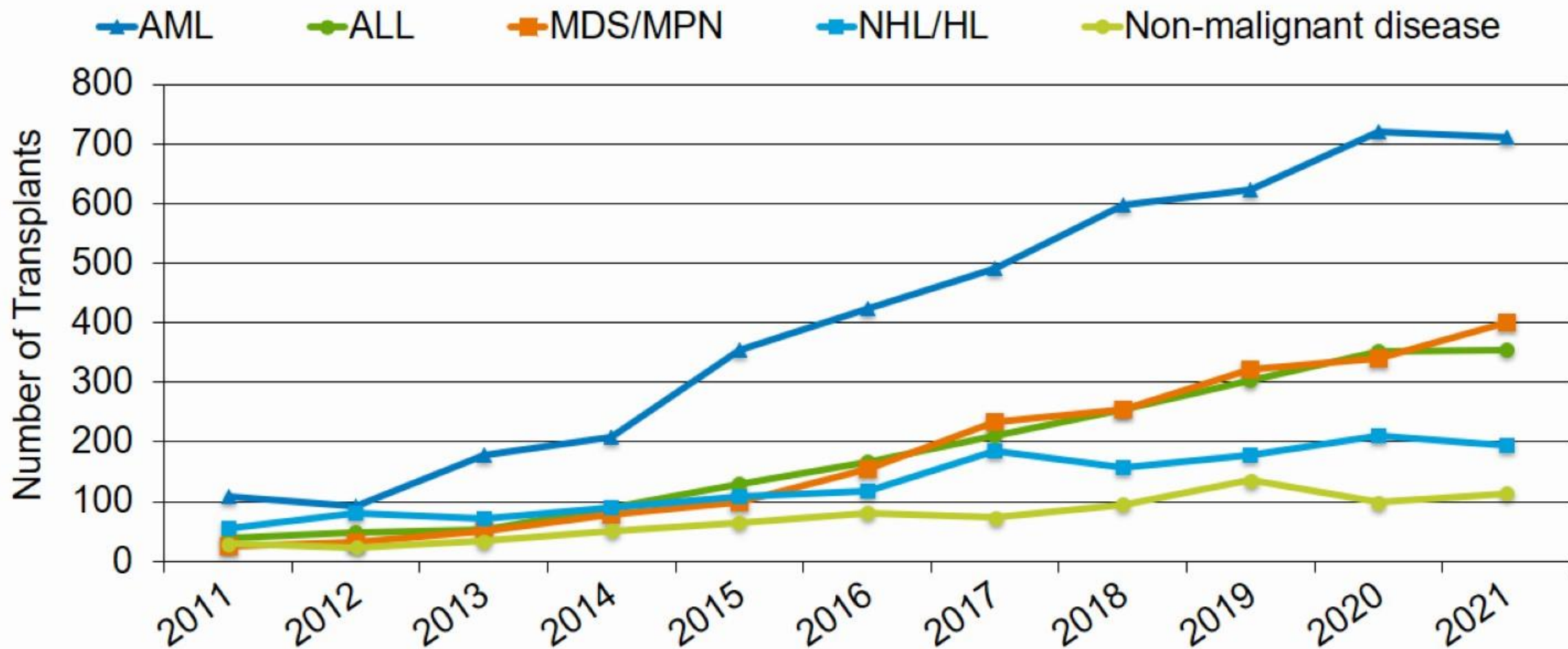
Haplo donor lehet: biológiai szülő, biológiai gyermek, édes- vagy féltestvér, unokatestvér, unoka

A betegek 96,6%-nak 1 vagy több Haplo donora van, átlag 2,5

Ha a fentiek közül egyik sem teljesül akkor milyen lehetőségek vannak?

7/8 egyezésű idegen donor, amely (HLA-A, B, C vagy DR mismatched) vagy cord blood donor-double cord? Haplo-cord?

Number of Haplo Donor HCTs in the U.S. by Disease



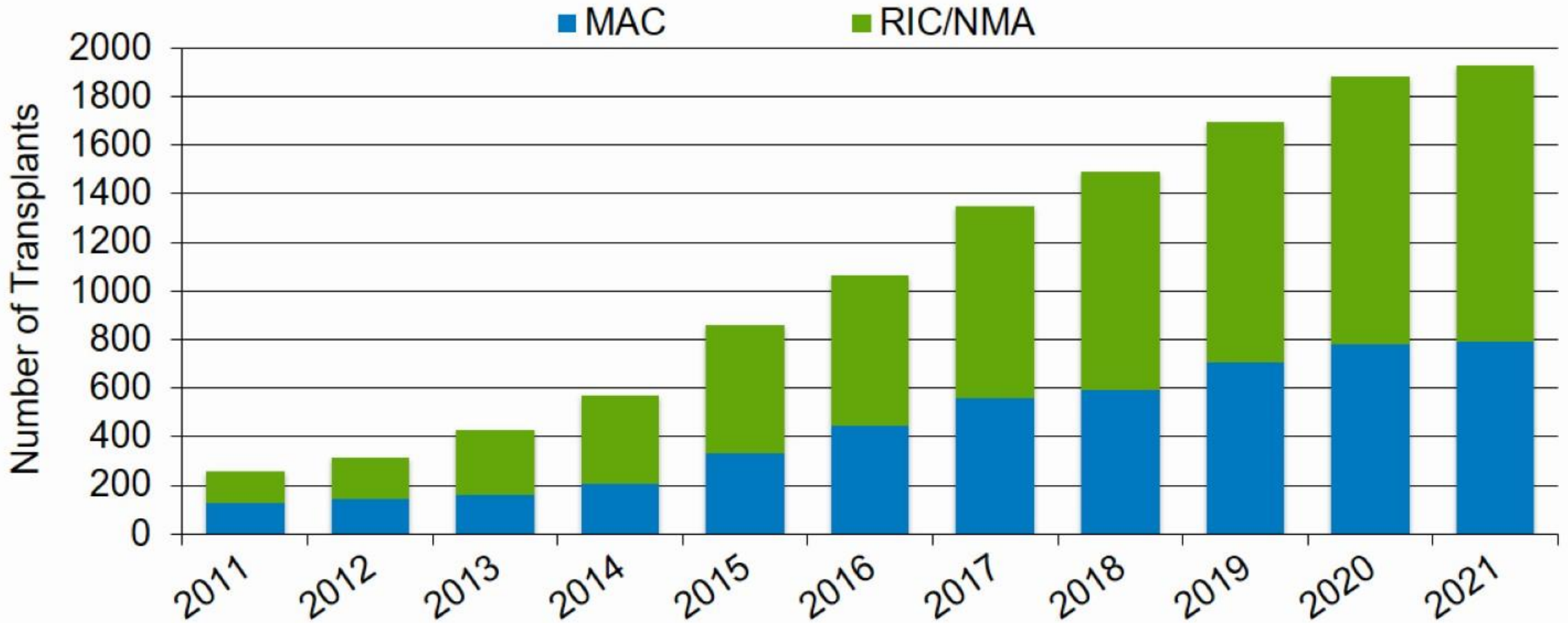
Abbreviations –

AML: Acute Myeloid Leukemia;
ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia;
MDS: Myelodysplastic Syndromes;

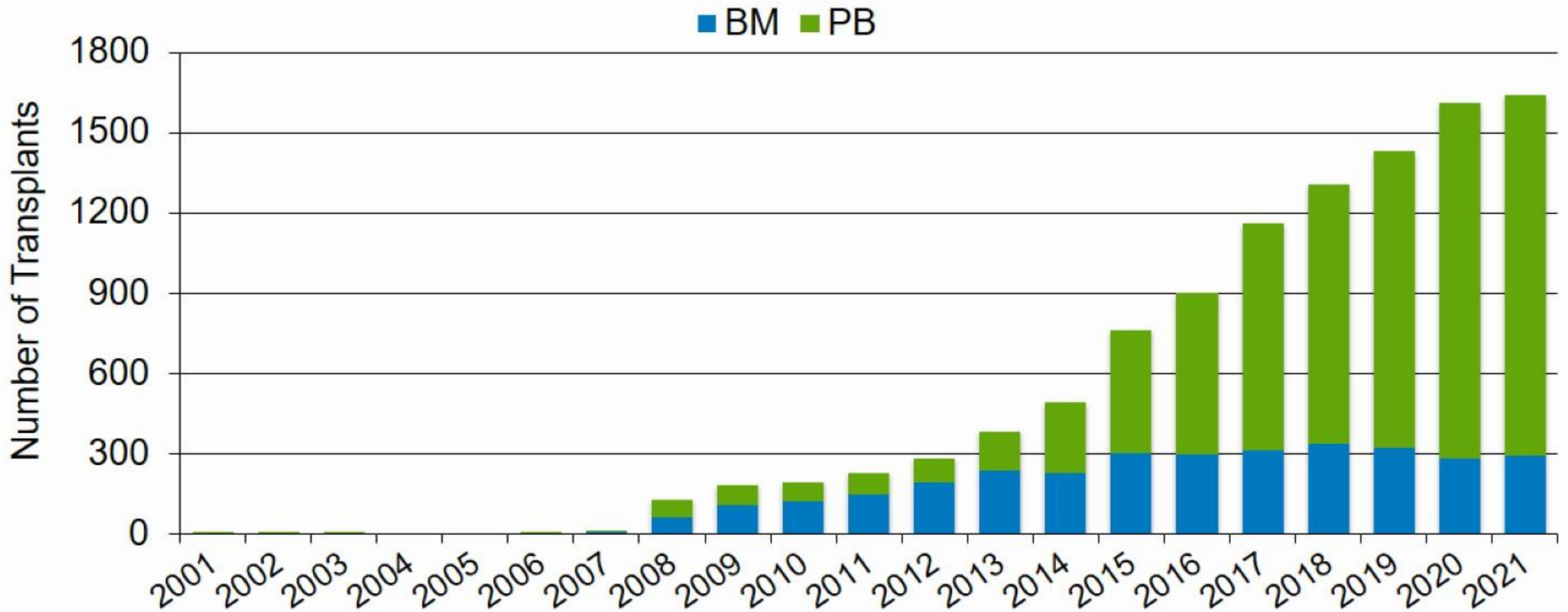
MPN: Myeloproliferative Neoplasms;
NHL: Non-Hodgkin Lymphoma;
HL: Hodgkin Lymphoma.

Haplo: ≥ 2 HLA antigen mismatch donors;
Non-malignant disease excludes Aplastic Anemia.

Number of Haplo Donor HCTs in the U.S. by Conditioning Intensity



Number of Haplo Donor HCTs in the U.S. in Recipients Aged ≥ 18 Years by Graft Source



In-vivo T-sejt depléción (TCD)/T-sejt repleted HSCT: 1. Baltimore protokoll-PTCY

Kondicionálás: NMA PCY

Hopkins protokoll Luznik et al

BBMT 2008

Cyclophosphamid 14,5

mg/kg/die -6., -5., nap

Fludarabine iv 30 mg/m² -6.,

-5., -4., -3., és -2. nap

Teljestest besugárzás -1.

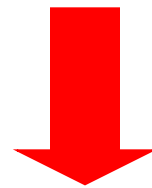
nap (200 cGy)



-6 -5 -4 -3 -2 -1

Haplo-HSCT

Nem manipulált G-CSF pr BM



Postgraft Cyclophosphamid:

+3. és +4. napon 50 mg/kg



+3 +4 +5

Donor:

2x5 ug/kg G-CSF/nap,

5. napon BM Harvesting

Cél értékek:

NC: 4x10⁸/kg

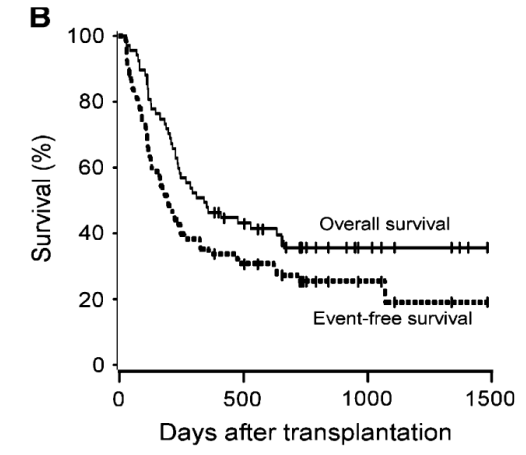
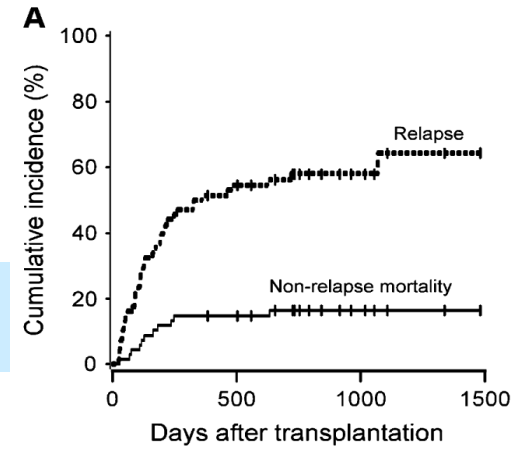
CD34+: 2x10⁶/kg

Tacrolimus 1 mg/nap +180. napig

Mycofenolate-mofetil 3x15 mg/kg/nap a +35. napig



5 ug/kg G-CSF/nap



Klinikai kimenetel

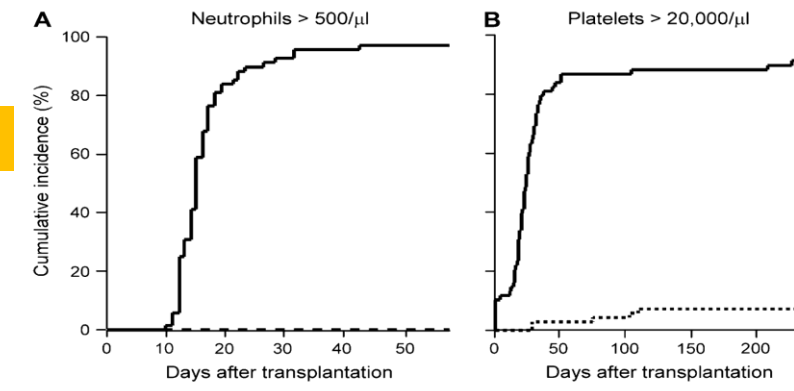
68 beteg: graft elégtelenség 13%,

grade 2-4 acut GVHD 34%, grade 3-4 acut GVHD 6%

1 éves NRM 15%,

Relapsus 51%,

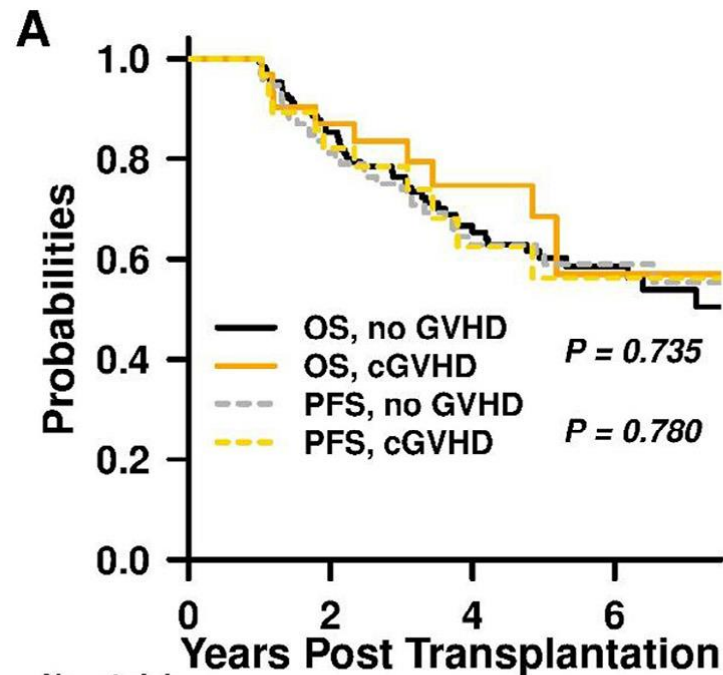
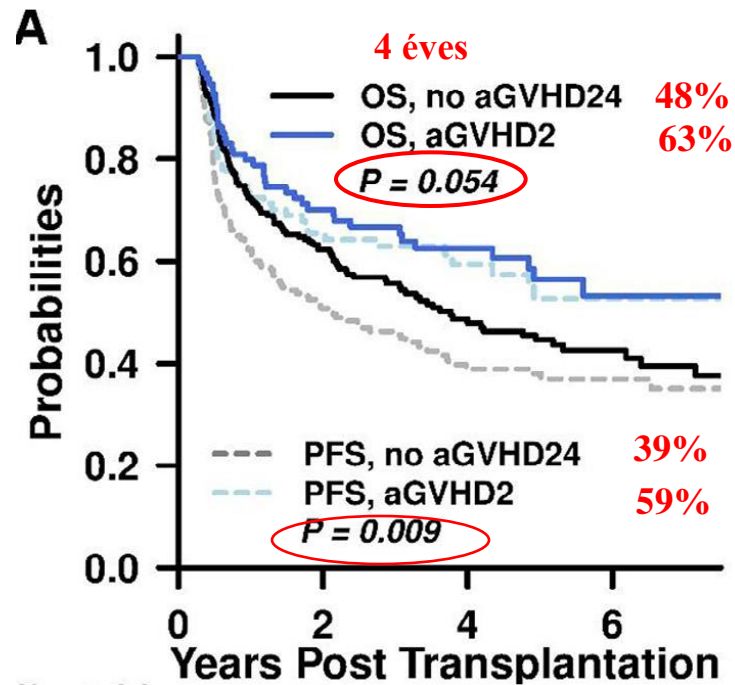
2 éves OS 36%, EFS 26%



In-vivo T-sejt depléción (TCD)/T-sejt repletés HSCT: 1. Baltimore protokoll-PTCY 2018-as eredményei

Grade 2 acut GVHD és magas NC dózis a graftban jobb PFS-el társul

340 beteg, dg AML, AML, MDS, NHL, HL, MM, graft BM, NMA kondicionálással Baltimore protokoll szerint
Fenntartja a grade 2 acut GVHD-t hasonló arányban, de csökkenti a súlyos GVHD-t

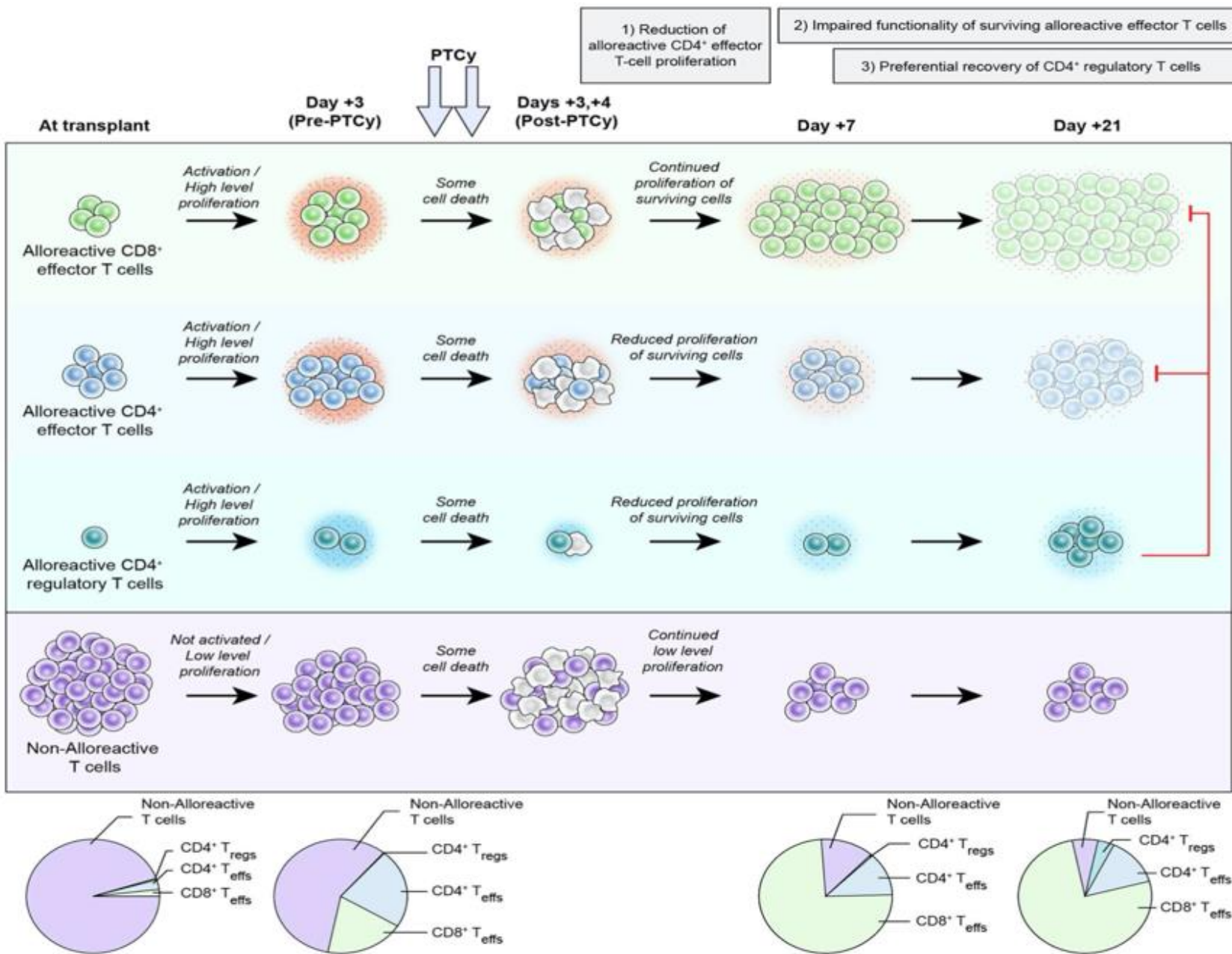


chr. GVHD nem befolyásolta az OS-t és a PFS-t, hiánya szignifikánsan csökkentette az NRM-t
Magasabb NC dózis jobb OS és PFS, valamint kevesebb grade 3-4 acut GVHD

Klinikai kimenetel

340 beteg: grade 2-4 acut GVHD 30%, grade 3-4 acut GVHD 2%, cGVHD 10%
4 éves OS no aGVHD versus grade2 aGVHD 48% vs 63% (szignifikáns)
4 éves PFS no aGVHD versus grade 2 aGVHD 39% vs 59% (szignifikáns)

In-vivo T-sejt depléción (TCD)/T-sejt replet HSCT: 1. Baltimore protokoll-PTCY



Hypothesis

Szelektív eliminációja a donor alloreaktív T-sejteknek, főleg naive T-sejteknek az őssejtekre gyakorolt toxicus hatás nélkül

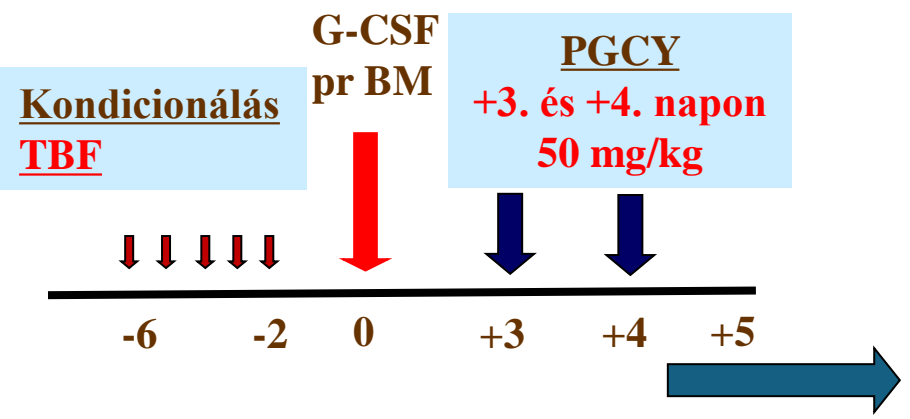
Csökken a túlélése a CD4⁺ és CD8⁺ alloreaktív T-sejteknek-*ez volt a 2008-as elmélet!*

T-regulátor sejtek expanziója –gazda regulator T-sejtek expanziójával tolerancia indukcióhoz

2019-es új elmélet: PGCY dózis: kisebb dózisoknál az alloreaktív CD4⁺ effectort eliminálja és csak 100 mg/kg dózisonál befolyásolja az alloreaktív CD8⁺ effectort
 cGVHD preventióban domináns szerepe van a CD4⁺ Treg-nem engedi alloreaktív effector sejtek kialakulását, CD8⁺Foxp3⁺ T-reg? minor populáció

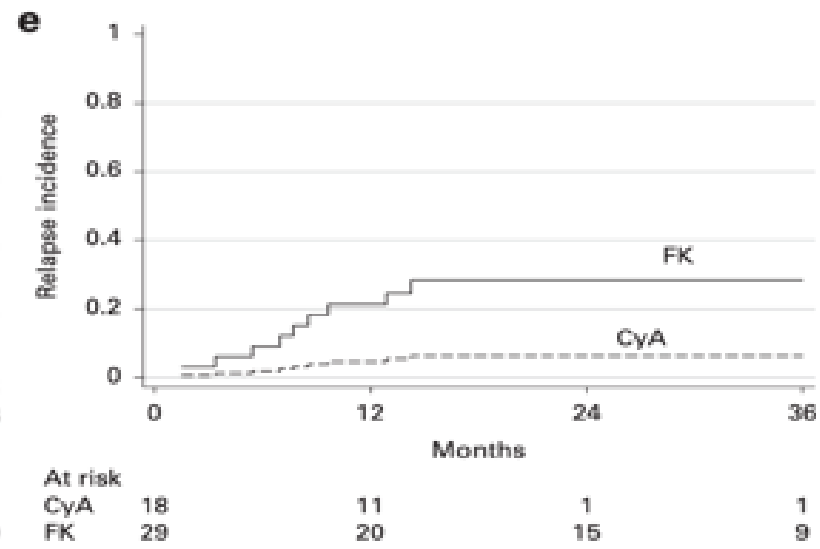
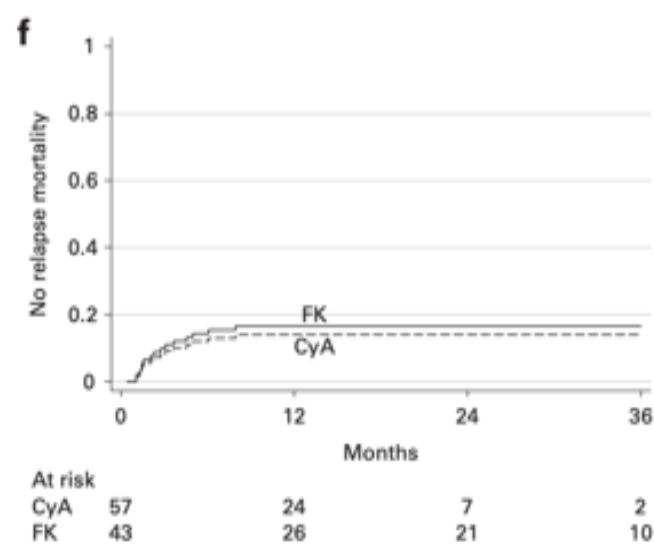
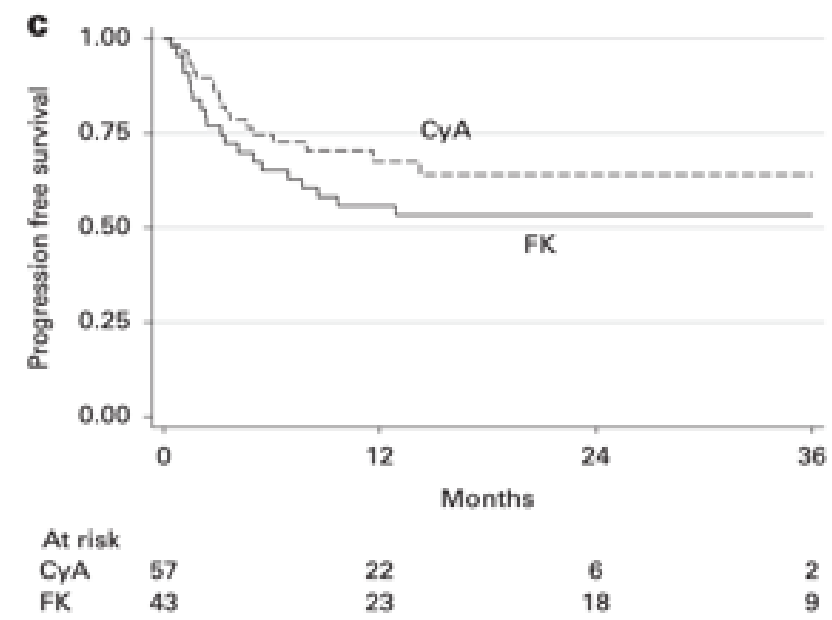
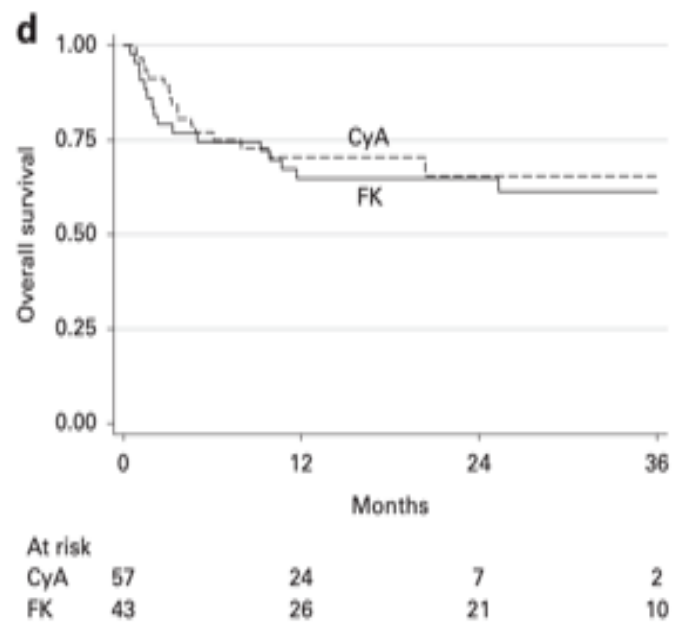
In-vivo T-sejt depléción (TCD)/T-sejt repletés HSCT: 3. Baltimore PTCY protokoll módosítása Castagna által: tacrolimus helyett cyclosporin-A

Castagna et al: PTCY a +3. és +4. napon, majd a +5. naptól CSA+MMF



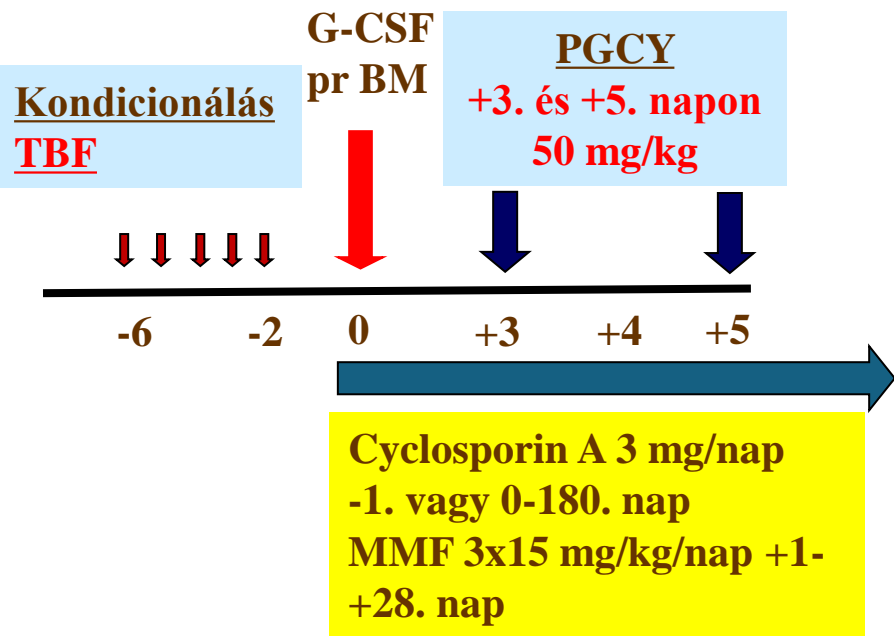
Cyclosporin A 3 mg/nap +5-180. nap
MMF 3x15 mg/kg/nap +5- +35. nap

Hypothesis
Vajon a Baltimore protokollban a gyengébb ISU hatást képviselő CSA a tacrolimus helyett befolyásolja a kimenetelt, erősíti-e a GVL hatást?

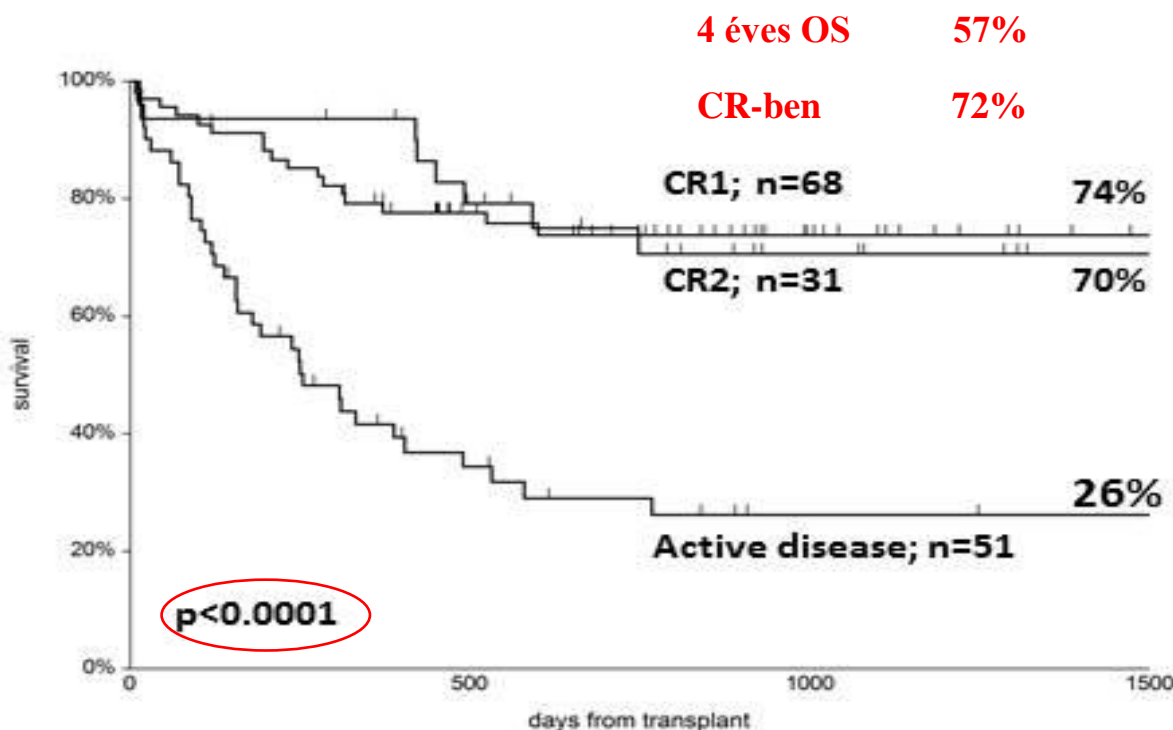


In-vivo T-sejt depléció (TCD)/T-sejt repleted HSCT: 4. Baltimore PTCY protokoll módosítása Bacigalupo által: tacrolimus helyett cyclosporin-A és PTCY adása előtt alkalmazott CSA+MMF

Bacigalupo et al: PTCY a +3. és +5. napon, majd a 0. naptól CSA+MMF



Overall survival



korai CsA használata kockáztatja a GVHD magas rizikóját- nem extrapolálható haplo-PBSC-re?!

Hypothesis

Bacigalupo által feltett kérdés megválaszolására: vajon a CNI korai alkalmazása megvédi-e a PGCY hatásától az alloreaktív T-sejtek bizonyos frakcióját? néhány alloreaktív T-sejt a CsA expozíció hatására nem proliferál és a PGCY hatásától megkímélt erősítve a GVL hatást-a GVHD rizikó növekedését várták, de nem bizonyult emelkedettnek

Klinikai kimenetel

150 beteg, magas engraftment arány: NC dózis az engraftment idejével kapcsolódik, rejekció nem függ az NC dózis vagy az őssejt forrástól
Grade 2-4 aGVHD 17%, grade 3-4 aGVHD 5%, extenzív cGVHD 15%,
4 éves OS 57%
Relapsus arány 13%, 4 éves GRFS 55%

In-vivo T-sejt depléció (TCD)/T-sejt repleted HSCT: 5. EBMT ALWP (Baltimore) Luznik versus Castagna versus Bacigalupo PTCY protokoll összehasonlítása

Bacigalupo által feltett kérdés megválaszolására: vajon a CNI korai alkalmazása megvédi-e a PGCY hatásától az alloreaktív T-sejtek bizonyos frakcióját? Study design: 509 patients

Luznik et al

Castagna et al

Bacigalupo et al

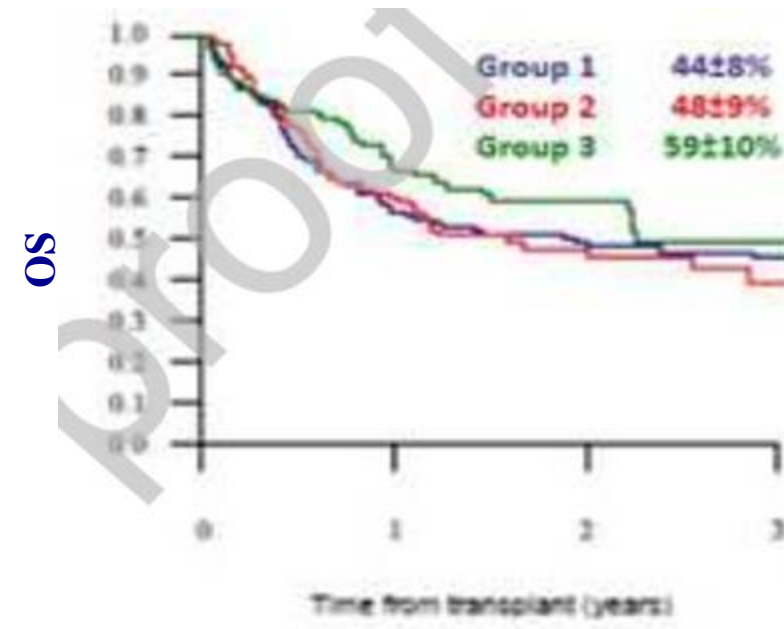
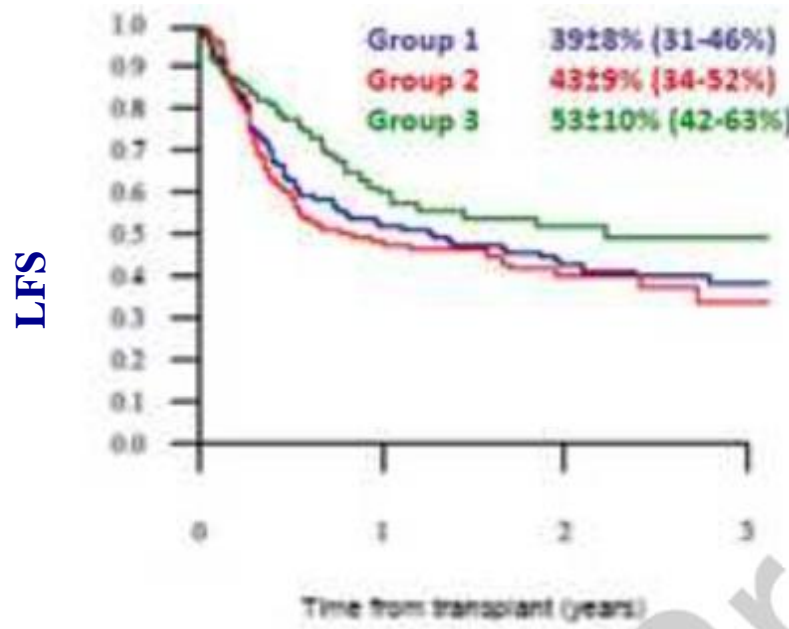
(group 1, 12 centers)-215 patients

(group 2, 11 centers)-170 patients

(group 3, 11 centers)-124 patients

Univariate analysis

Outcome	2-y RI % [95% CI]	2-y NRM % [95% CI]	2-y LFS % [95% CI]	2-y OS % [95% CI]	2-y GRFS % [95% CI]
Group 1 (PTCY d+3,+4; Tacro+MMF d+5)	36 [28-43]	26 [19-32]	39 [31-46]	44 [36-52]	33 [26-40]
Group 2 (PTCY d+3,+4; CsA+MMF d+5)	37 [29-45]	20 [13-27]	43 [34-52]	48 [39-57]	36 [28-45]
Group 3 (PTCY d+3,+5; CsA d0, MMF d+1)	26 [17-35]	21 [14-30]	53 [42-63]	59 [49-69]	46 [36-57]
p-value	0.02	0.35	0.05	0.15	0.02



In-vivo T-sejt depléción (TCD)/T-sejt repletés HSCT: 5. EBMT ALWP (Baltimore) Luznik versus Castagna versus Bacigalupo PTCY protokoll összehasonlítása

Bacigalupo által feltett kérdés megválaszolására: vajon a CNI korai alkalmazása megvédi-e a PGCY hatásától az alloreaktív T-sejtek bizonyos frakcióját? Study design: 509 patients

Luznik et al

(group 1, 12 centers)-215 patients

Castagna et al

(group 2, 11 centers)-170 patients

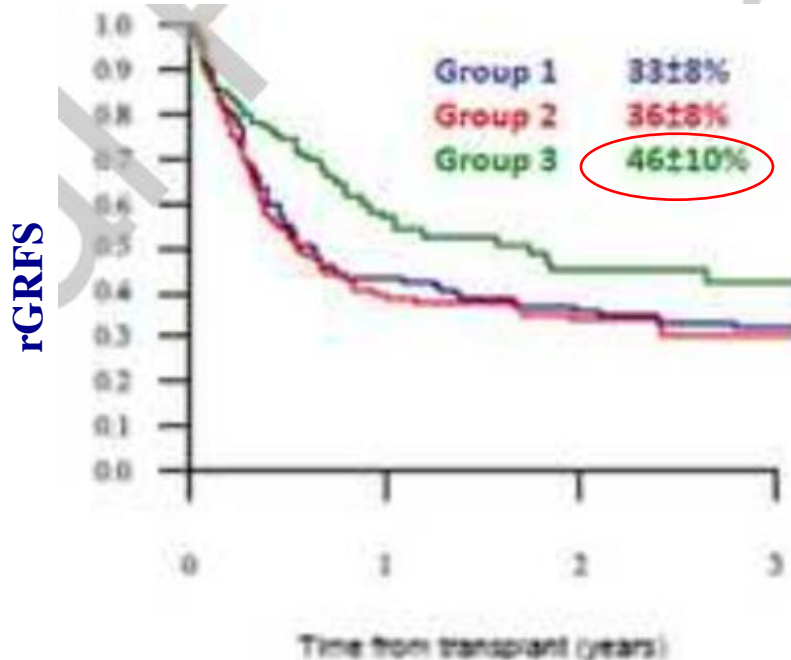
Bacigalupo et al

(group 3, 11 centers)-124 patients

Univariate analysis

Outcome	2-y RI % [95% CI]	2-y NRM % [95% CI]	2-y LFS % [95% CI]	2-y OS % [95% CI]	2-y GRFS % [95% CI]
Group 1 (PTCY d+3,+4; Tacro+MMF d+5)	36 [28-43]	26 [19-32]	39 [31-46]	44 [36-52]	33 [26-40]
Group 2 (PTCY d+3,+4; CsA+MMF d+5)	37 [29-45]	20 [13-27]	43 [34-52]	48 [39-57]	36 [28-45]
Group 3 (PTCY d+3,+5; CsA d0, MMF d+1)	26 [17-35]	21 [14-30]	53 [42-63]	59 [49-69]	46 [36-57]
p-value	0.02	0.35	0.05	0.15	0.02

Refined (rGRFS) él, nincs grade 3-4 acut vagy súlyos cGVHD vagy relapsus



Klinikai kimenetel

509 beteg: **group 3 trend alacsonyabb cGVHD-ra** (HR 0.51, 95% CI 0.25-1.06; p=0.07), **magasabb rGRFS** (HR 0.62, 95% CI 0.41-0.95; p=0.03), **magasabb LFS** (HR 0.58, 95% CI 0.36-0.93; p=0.02) és **alacsonyabb relapsus** (HR 0.49, 95% CI 0.26-0.94; p=0.03) mint **group 1**. **Group 1 és 2 között nem volt különbség a kimenetelben.**

In-vivo T-sejt depléción (TCD)/T-sejt replet HSCT PTCY : Haplo-HSCT DPC-OHII protokoll módosítása Acut leukemia

Luznik et al protokoll módosítása PBSC-re ATG alkalmazásával

Luznik et al protokoll módosítása PBSC-re ATG és Bacigalupo et al által módosított CNI időzítés tacrolimus alkalmazásával

Luznik et al protokoll CNI időzítés visszaállítása tacrolimussal és PBSC-vel, ATG elhagyása és JAK-gátló beillesztése

DPC-OHII 2014-2020.10

DPC-OHII 2020.11-2023.12

DPC-OHII 2024.01-től

Nem manipulált
G-CSF pr PBSC

Nem manipulált
G-CSF pr PBSC

Nem manipulált
G-CSF pr PBSC

Postgraft CY: +3. és
+4. napon 50 mg/kg

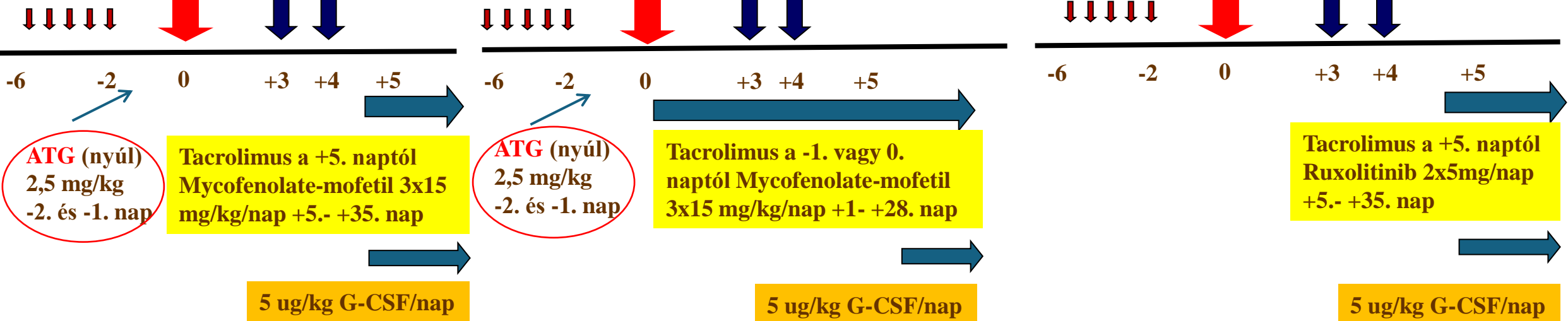
Postgraft CY: +3. és
+4. napon 50 mg/kg

Postgraft CY: +3. és
+4. napon 50 mg/kg

Kondicionálás

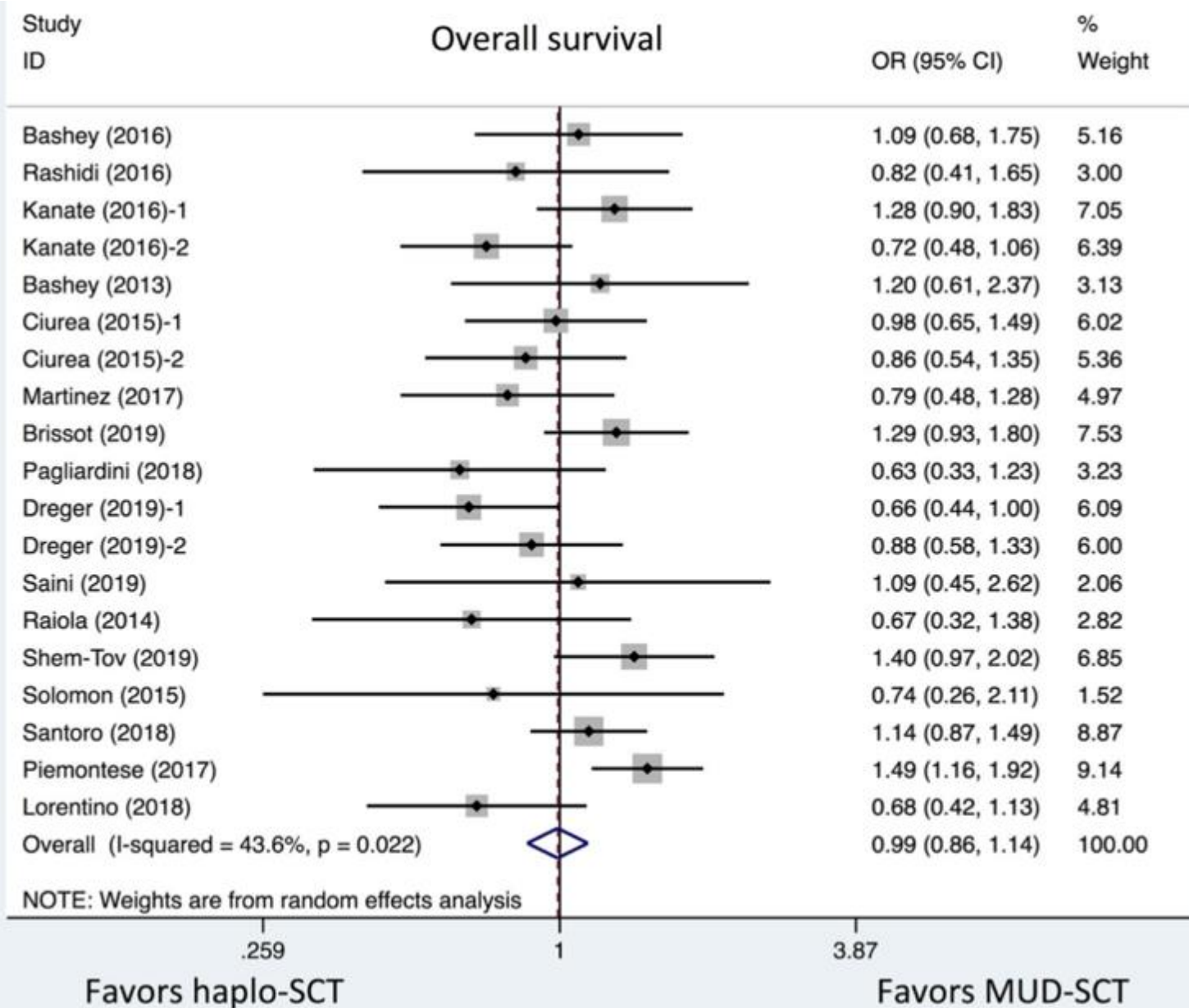
Kondicionálás

Kondicionálás



Számos vizsgálat folyik az ATG és PGCY kombinációjával különböző dózisokban
Tényleg 2x50 mg/kg PGCY-ot kell?

Haploidenticus versus Idegen donoros-HSCT: meta-analízis



Főleg retrospektív adatok-a 17- ből csak 1 a prospektív vizsgálat

OS: OR 0.99 (95% CI 0.86-1.14, p=0,89), OS hasonló a MUD-hoz

PFS: OR 1.00 (95% CI 0.88-1.15, p=0,95), PFS hasonló a MUD-hoz

NRM: OR 0.83 (95% CI 0.65-1.04, p=0,11), NRM összehasonlítható volt MUD-hoz, tendencia a Haplo javára

RR: OR 1.08 (95% CI 0.95-1.22, p=0,24), RR összehasonlítható volt a MUD-hoz, tendencia a MUD javára

Acut GVHD grade 2-4: OR 0.74 (95% CI 0.62-0.88, p=0,001), Acut GVHD alacsonyabb volt a MUD-hoz képest

Chronicus GVHD : OR 0.5 (95% CI 0.38-0.66, p <0,001), Chronicus GVHD alacsonyabb volt a MUD-hoz képest

Test of OR=1 : z= 0.14 p = 0.887

Haploidenticus versus Idegen donoros-HSCT: meta-analízis

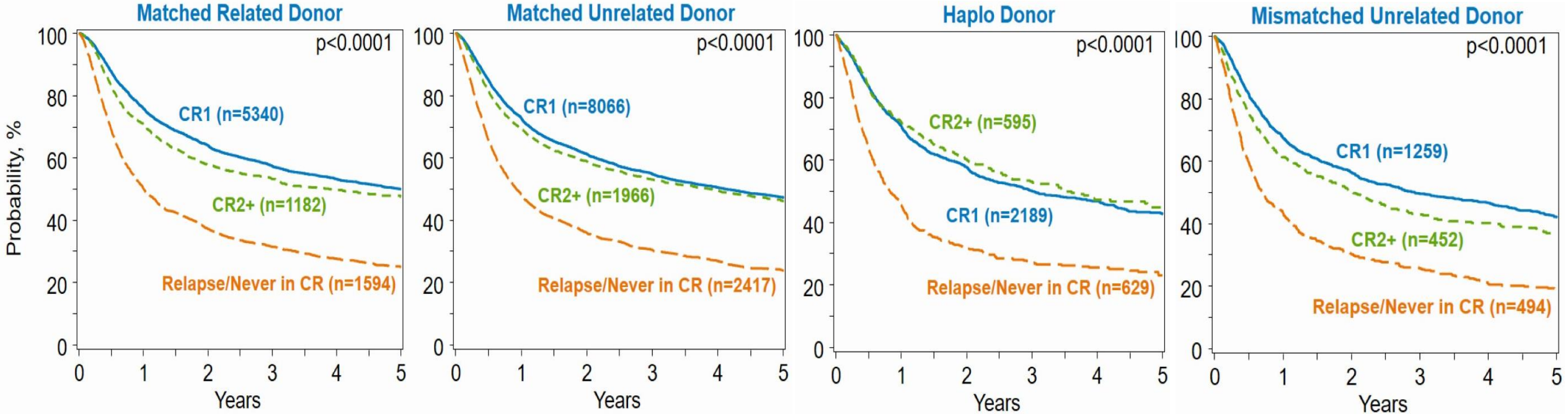
Endpoint	acute leukemia		Endpoint	lymphoma	
	Pooled OR (95%CI)	I^2		Pooled OR (95%CI)	I^2
OS	1.13 (0.94–1.35)	44	OS	0.87 (0.69–1.09)	35
PFS	1.19 (0.98–1.43)	35	PFS	0.99 (0.83–1.17)	0
NRM	0.97 (0.69–1.38)	77	NRM	0.75 (0.60–0.94)	0
RR	1.03 (0.84–1.27)	55	RR	1.22 (1.02–1.46)	0
aGVHD	0.86 (0.70–1.06)	48	aGVHD	0.71(0.50–1.02)	71
cGVHD	0.70 (0.55–0.88)	60	cGVHD	0.28 (0.16–0.50)	84

Acut leukemia: Haplo hasonló OS, PFS, NRM és RR, de csökkent acut és chronicus GVHD

Lymphoma: Haplo hasonló OS, PFS, emelkedett RR és csökkent NRM, acut és chronicus GVHD

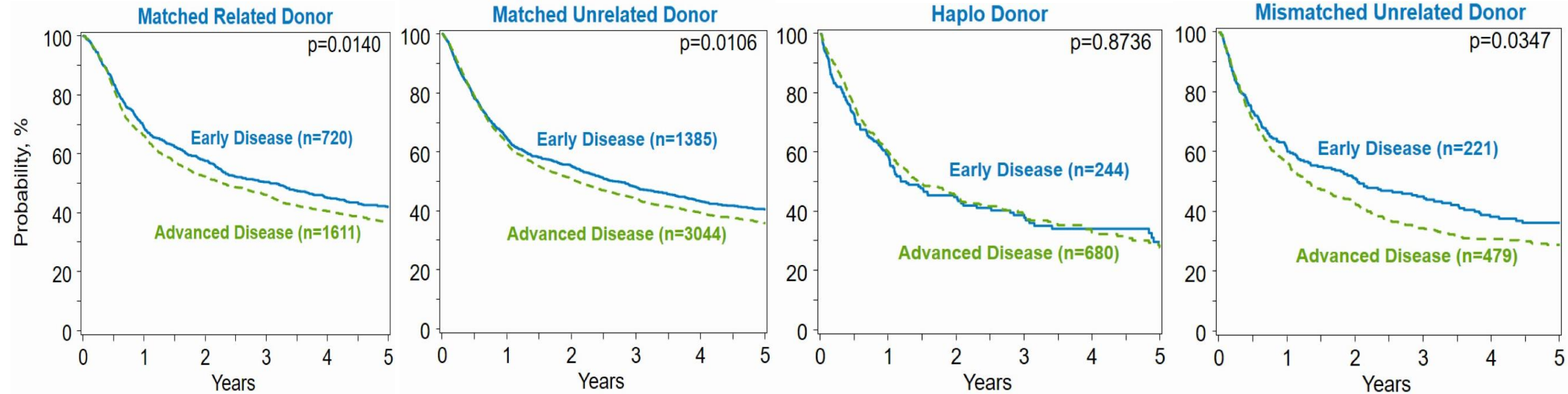
Hasonló OS, PFS, TRM és RR, de alacsonyabb acut és chronicus GVHD Haplo-HST esetében PGCY jobb a GIAC-nál

Túlélési eredmények AML-ben a pretranszplantációs betegség státusz szerint 2010-2020 között: HLA-identikus testvér vs 10/10 MUD vs Haploidentikus vs MMUD



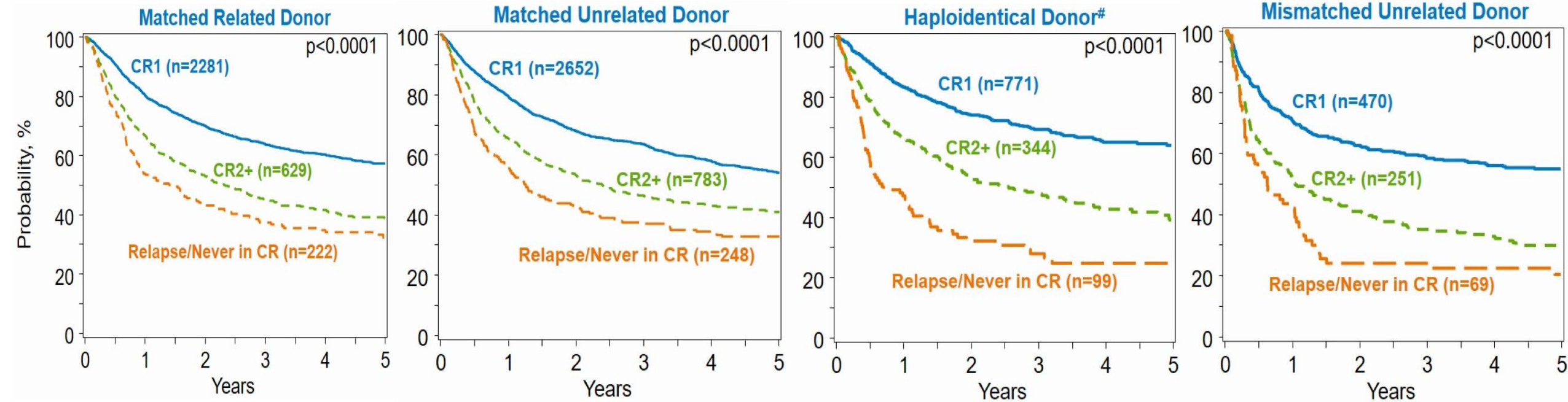
3 éves OS	HLA-id testvér	10/10 MUD	Haploidentikus	MMUD
CR1	57%	55%	50%	49%
CR2+	53%	53%	53%	42%
Rel/aktív betegség	31%	30%	27%	26%

Túlélési eredmények MDS-ben a pretranszplantációs betegség státusz szerint 2010-2020 között: HLA-identikus testvér vs 10/10 MUD vs Haploidentikus vs MMUD



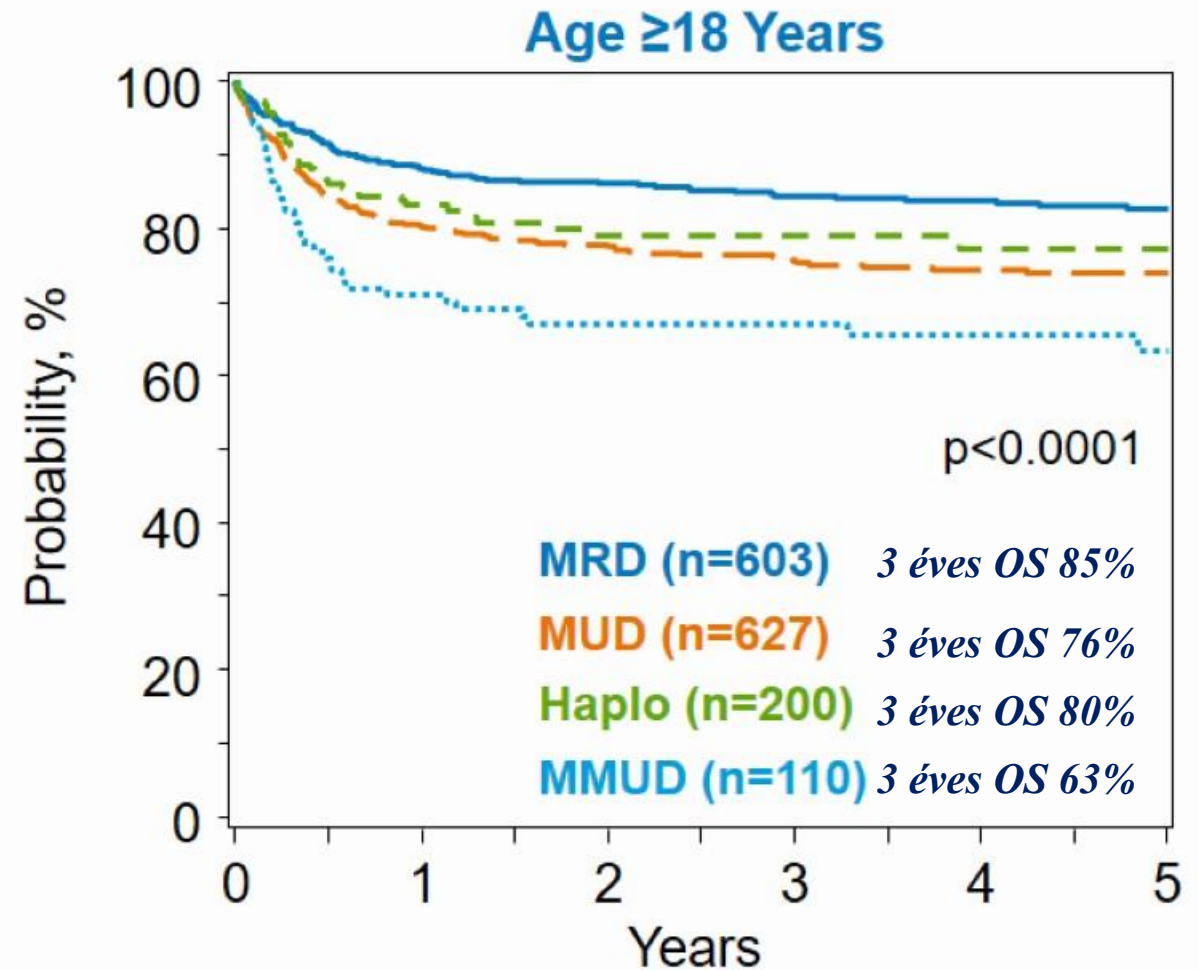
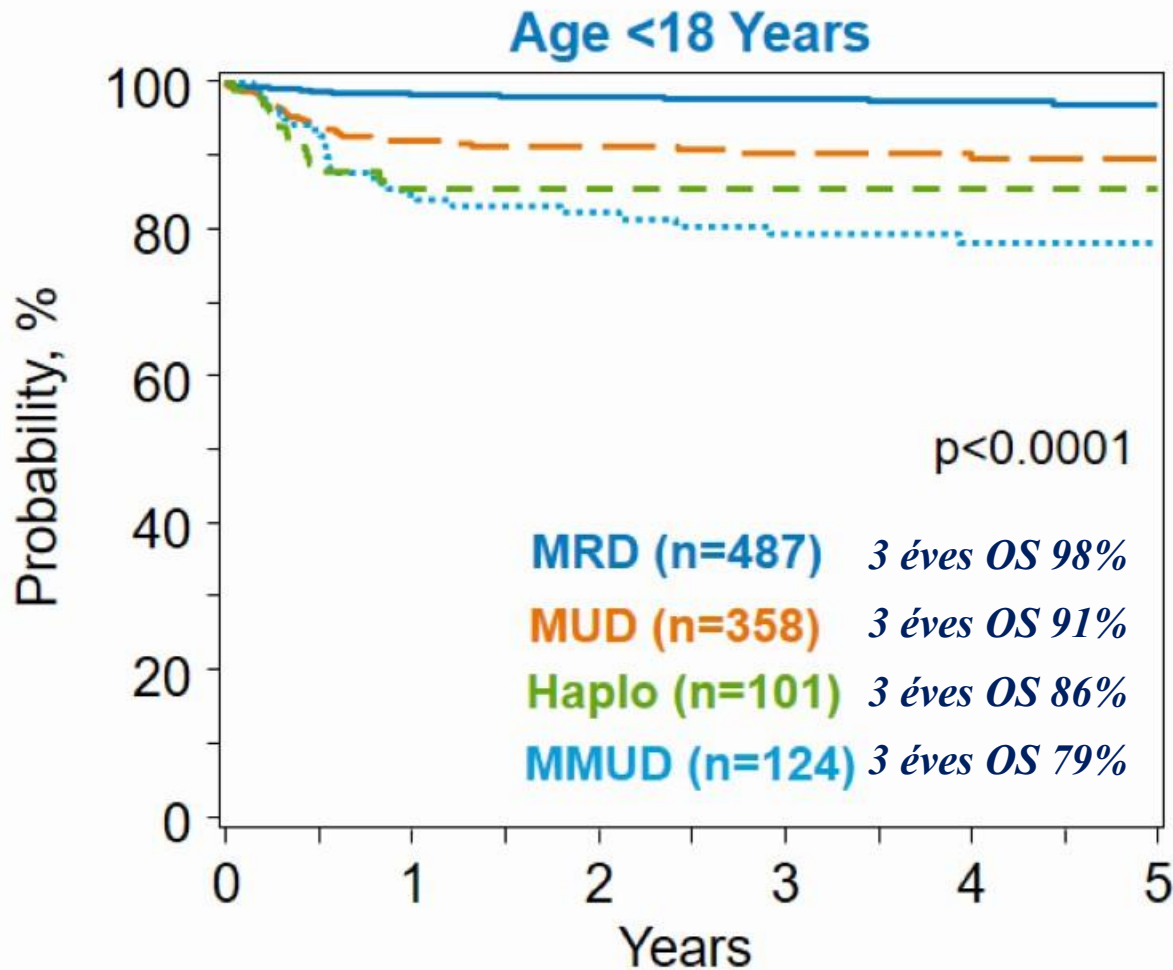
3 éves OS	HLA-id testvér	10/10 MUD	Haploidentikus	MMUD
Korai betegség	50%	48%	39%	46%
Előrehaladott betegség	46%	44%	39%	34%

Túlélési eredmények ALL-ben a pretranszplantációs betegség státusz szerint 2010-2019 között: HLA-identikus testvér vs 10/10 MUD vs Haploidentikus vs MMUD

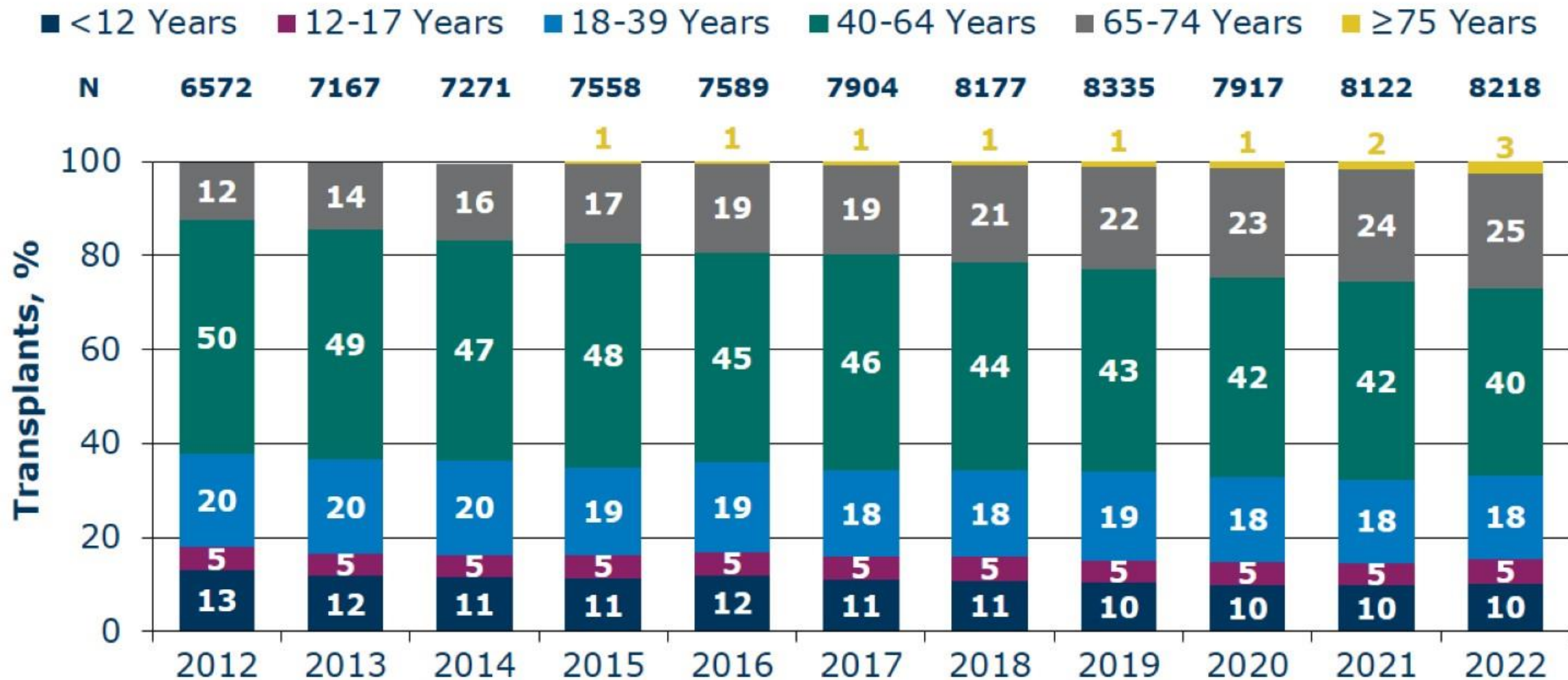


3 éves OS	HLA-id testvér	10/10 MUD	Haploidentikus	MMUD
CR1	64%	63%	69%	58%
CR2+	45%	46%	47%	35%
Rel/aktív betegség	37%	37%	28%	24%

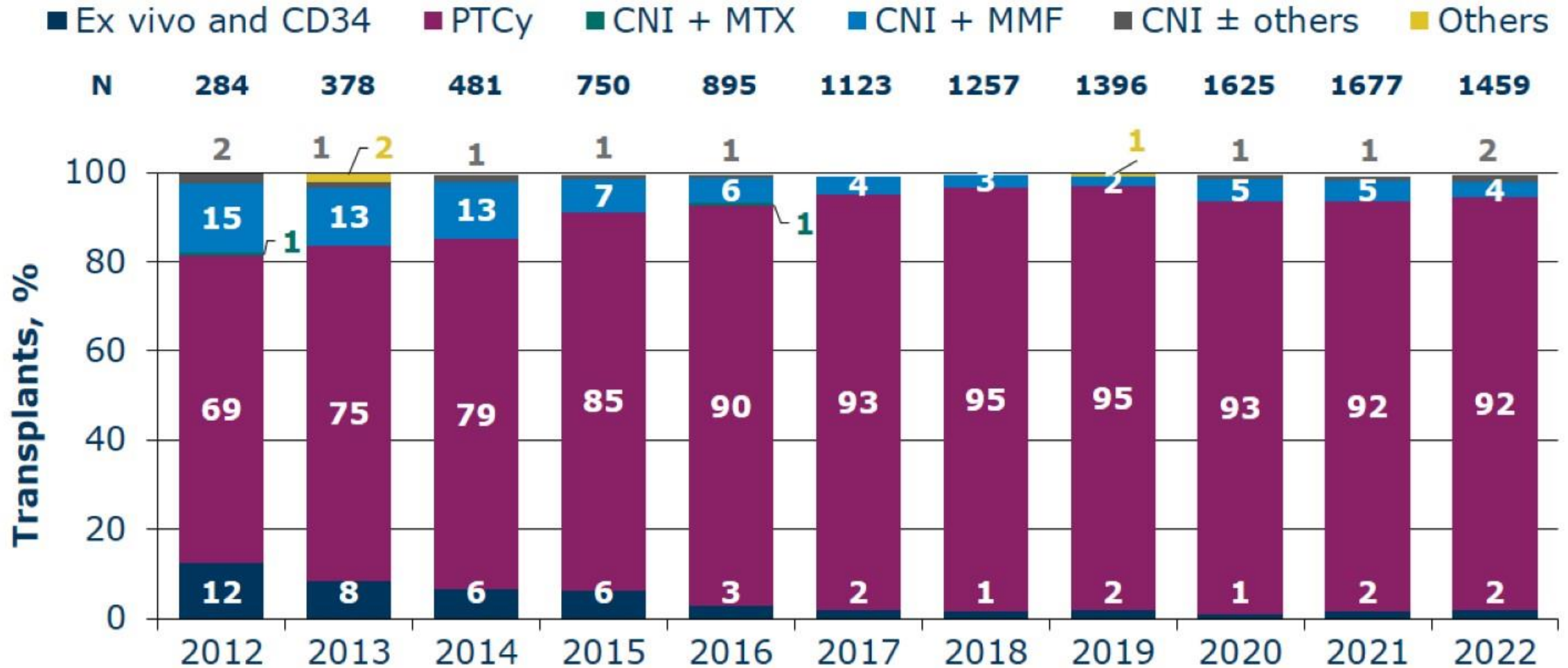
Survival after Allogeneic HCTs for Severe Aplastic Anemia (SAA), in the U.S., 2010-2020



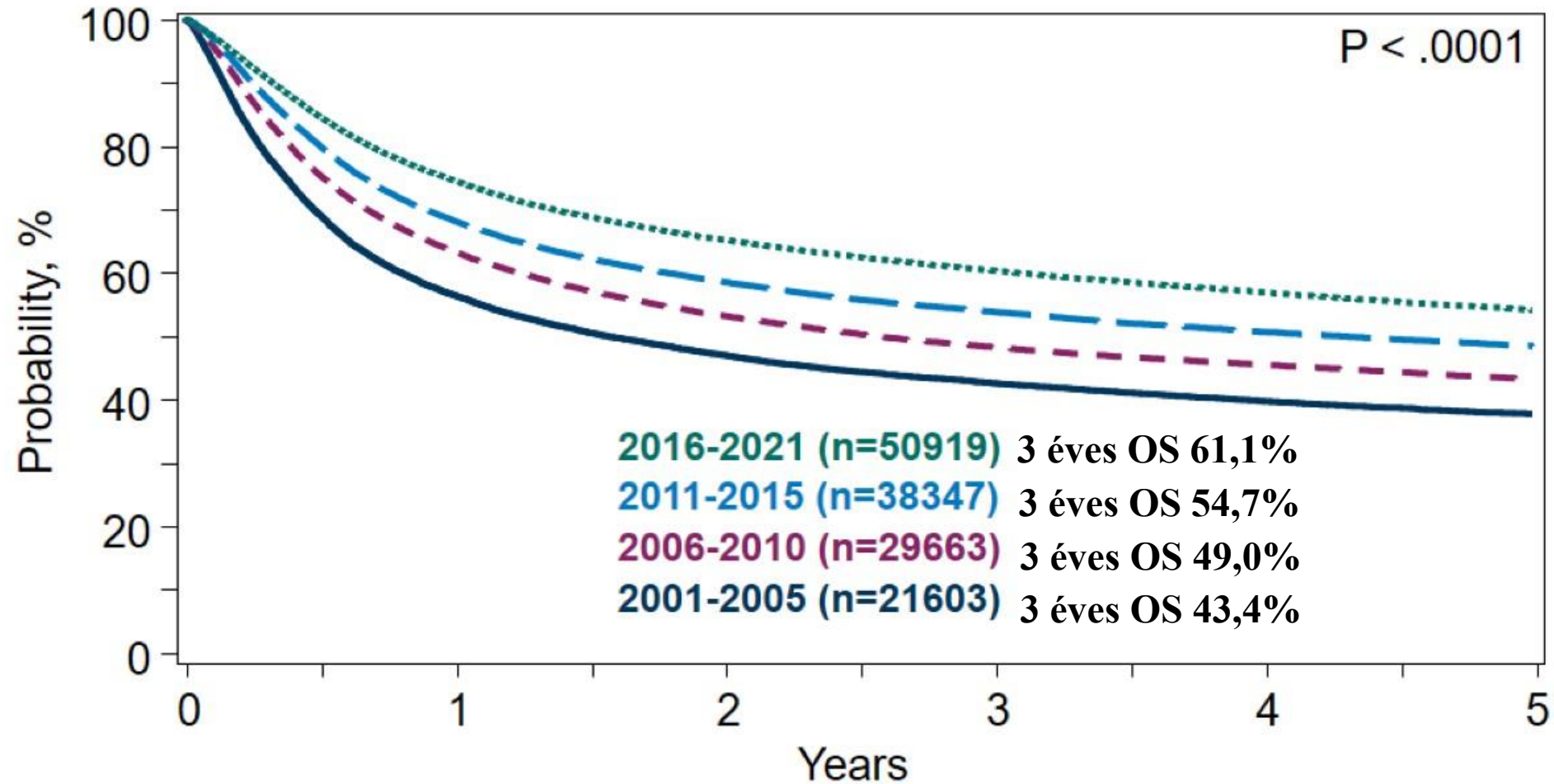
Recipient Age of Allogeneic HCTs in the US



GVHD Prophylaxis of Haplo Donor HCTs in the US, Adults

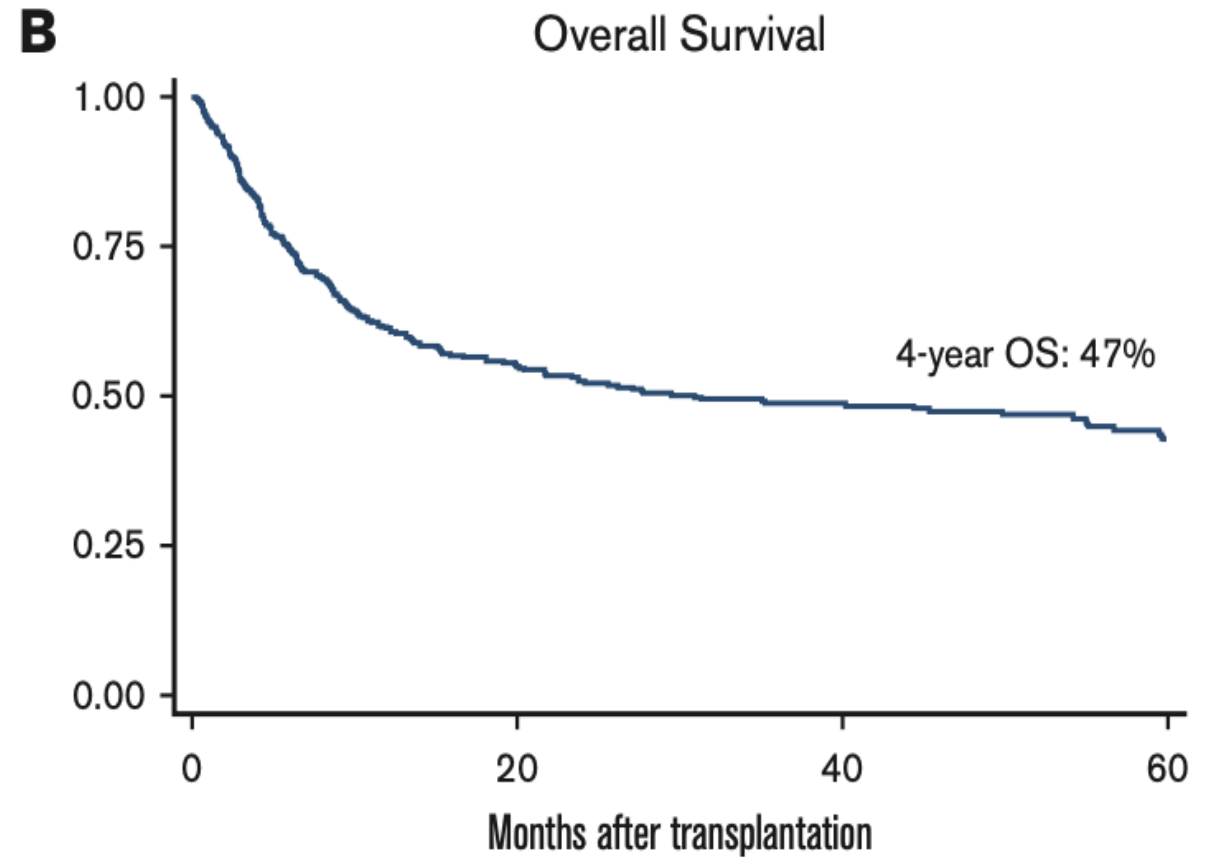
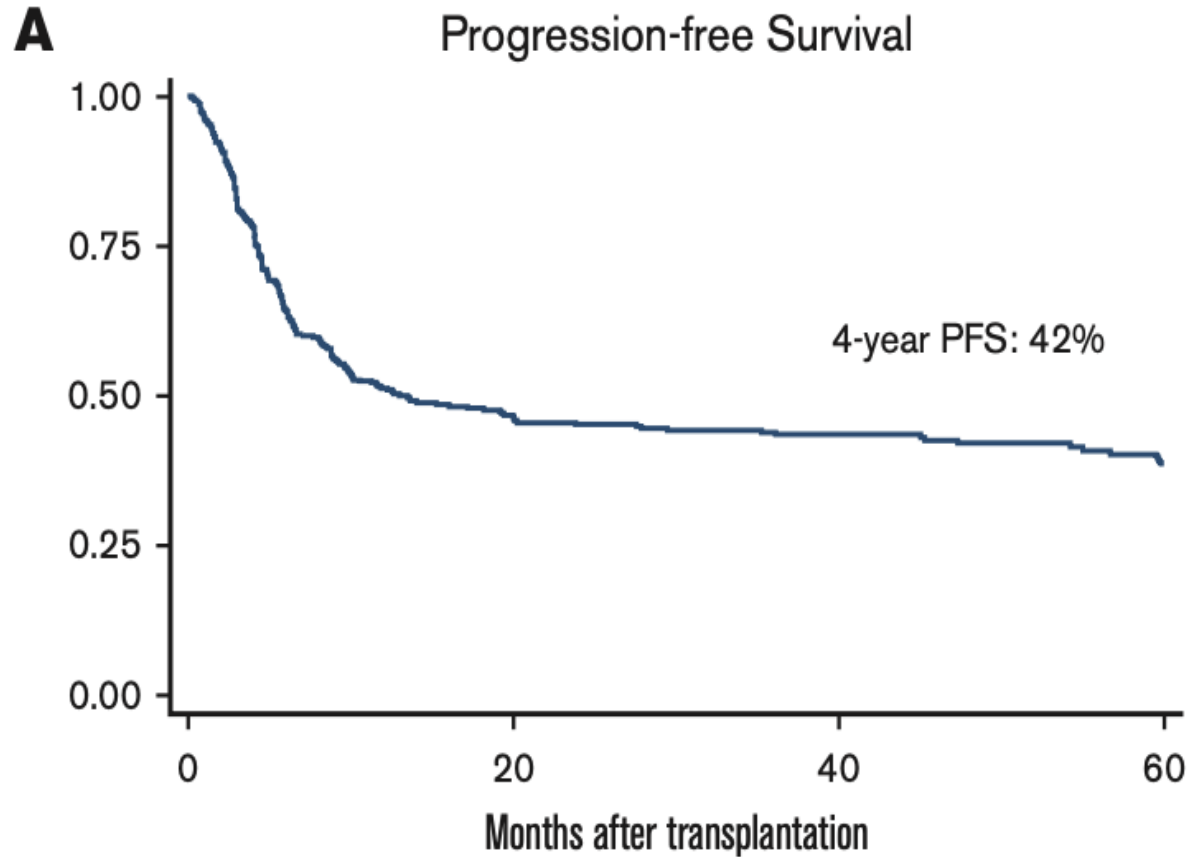


Trends in Survival after Allogeneic HCTs, in the US, 2001-2021



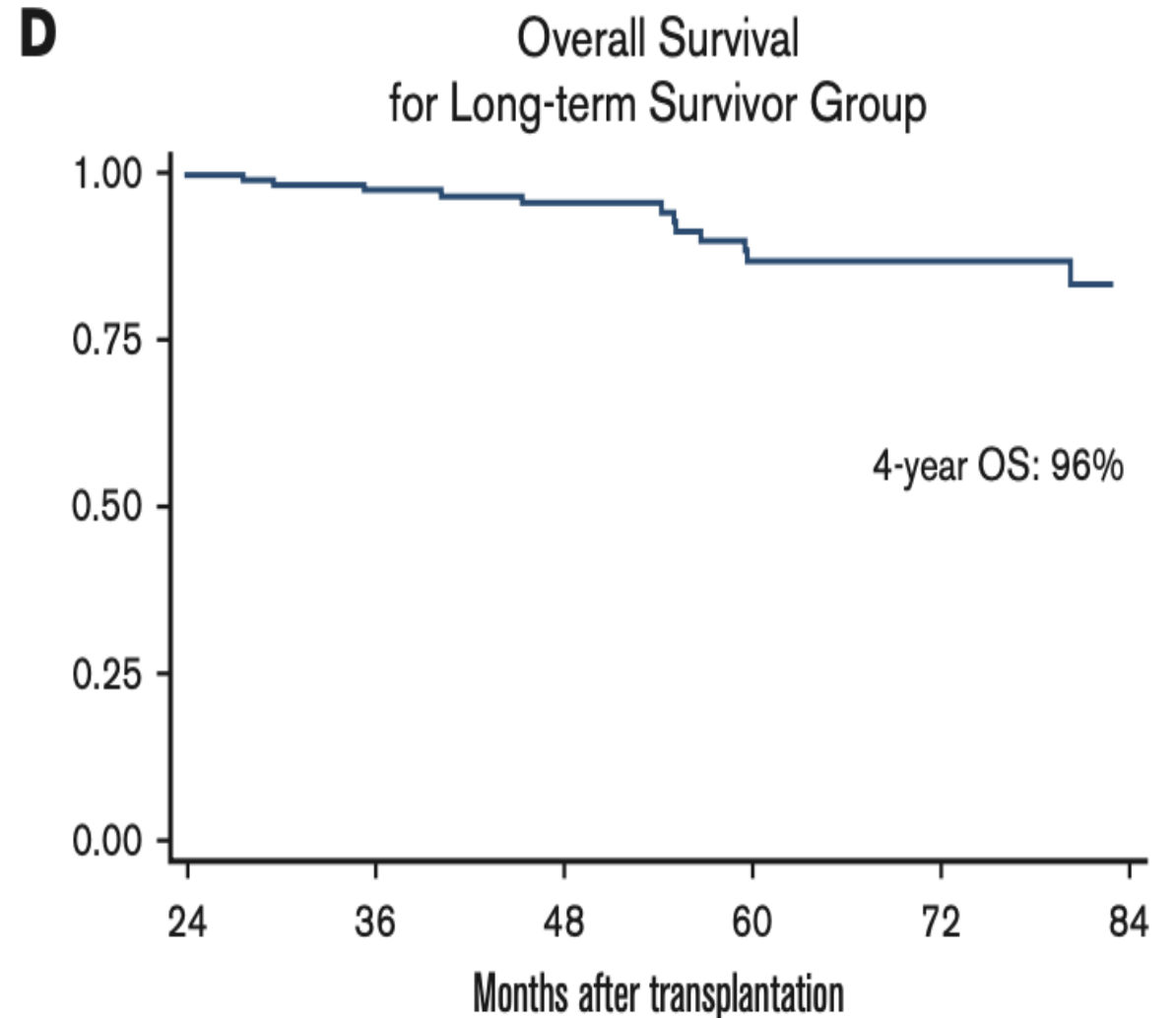
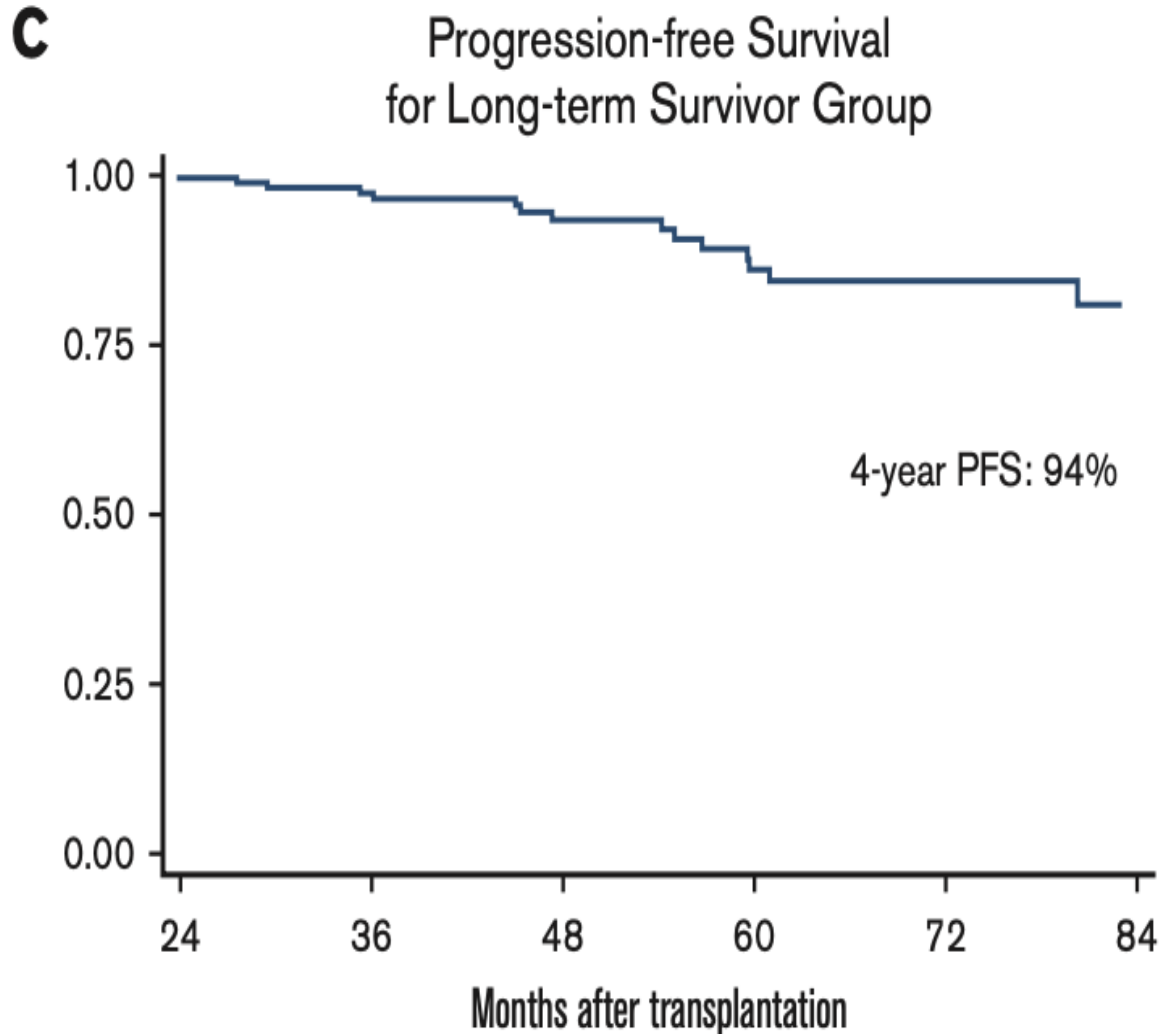
Hosszú-távú kimenetel PGCY-al végzett Haploidentikus-HSCT-t követően

N:335 beteg, összes beteg



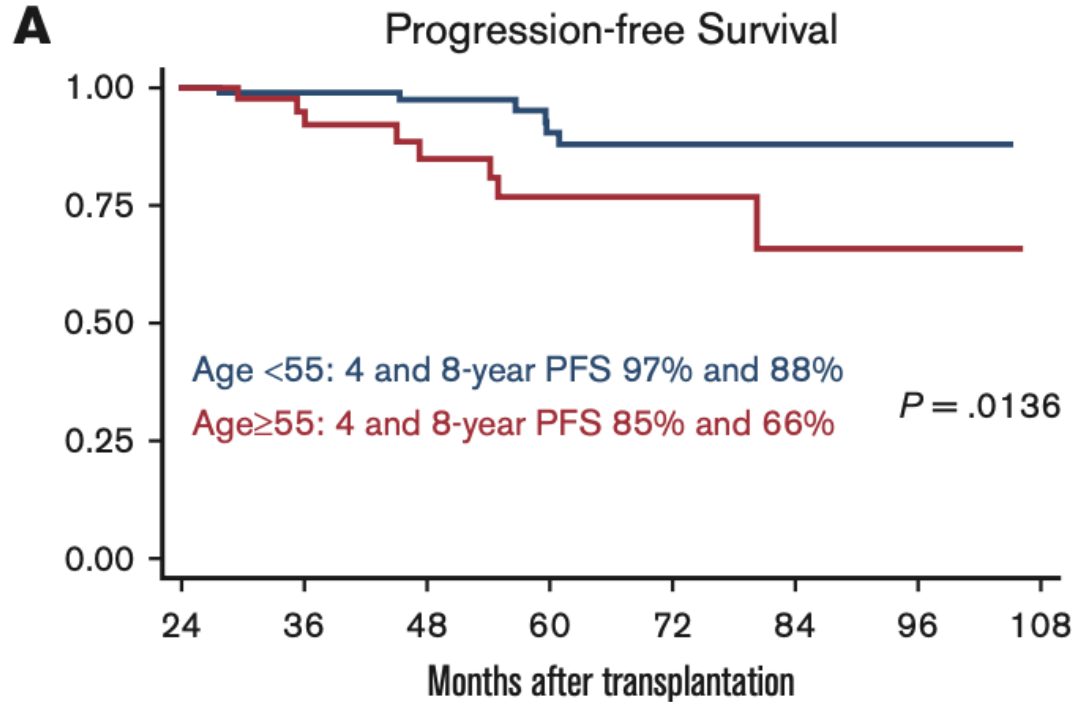
Hosszú-távú kimenetel PGCY-al végzett Haploidentikus-HSCT-t követően

N:142 beteg, él és betegségmentes 2 évnél



Hosszú-távú kimenetel PGCY-al végzett Haploidentikus-HSCT-t követően

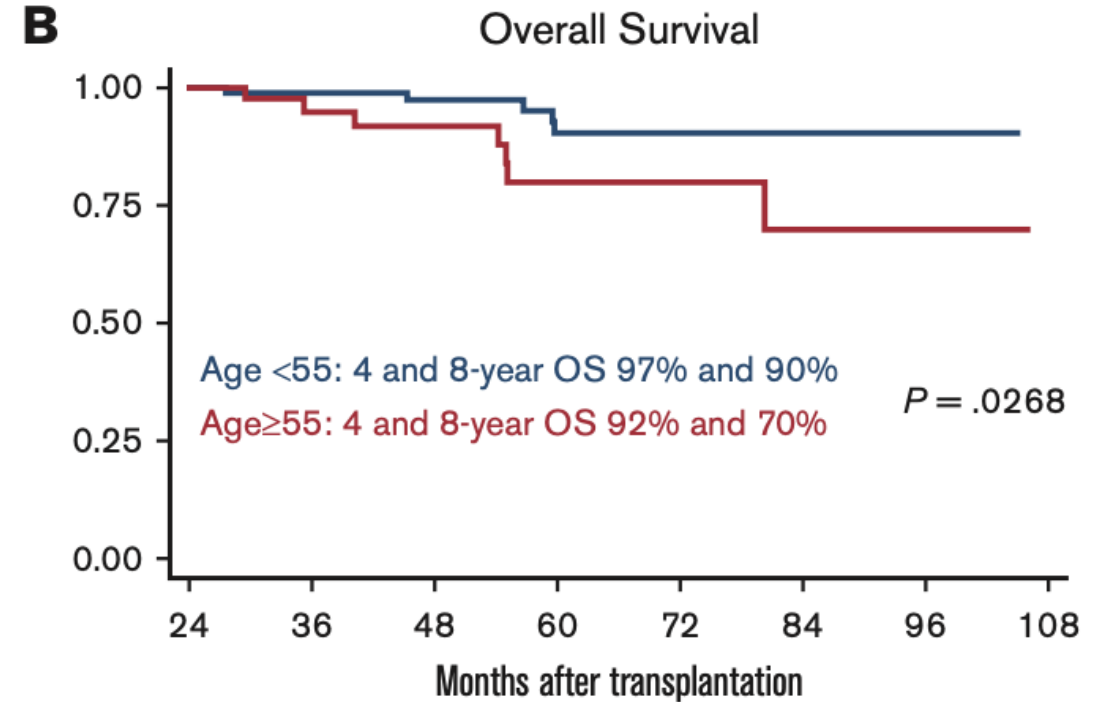
N:142 beteg, él és betegségmentes 2 évnél



Number at risk

Age<55	95	87	59	38	23	12	7	3
Age≥55	47	34	23	18	12	6	3	2

— Age<55 — Age≥55



Number at risk

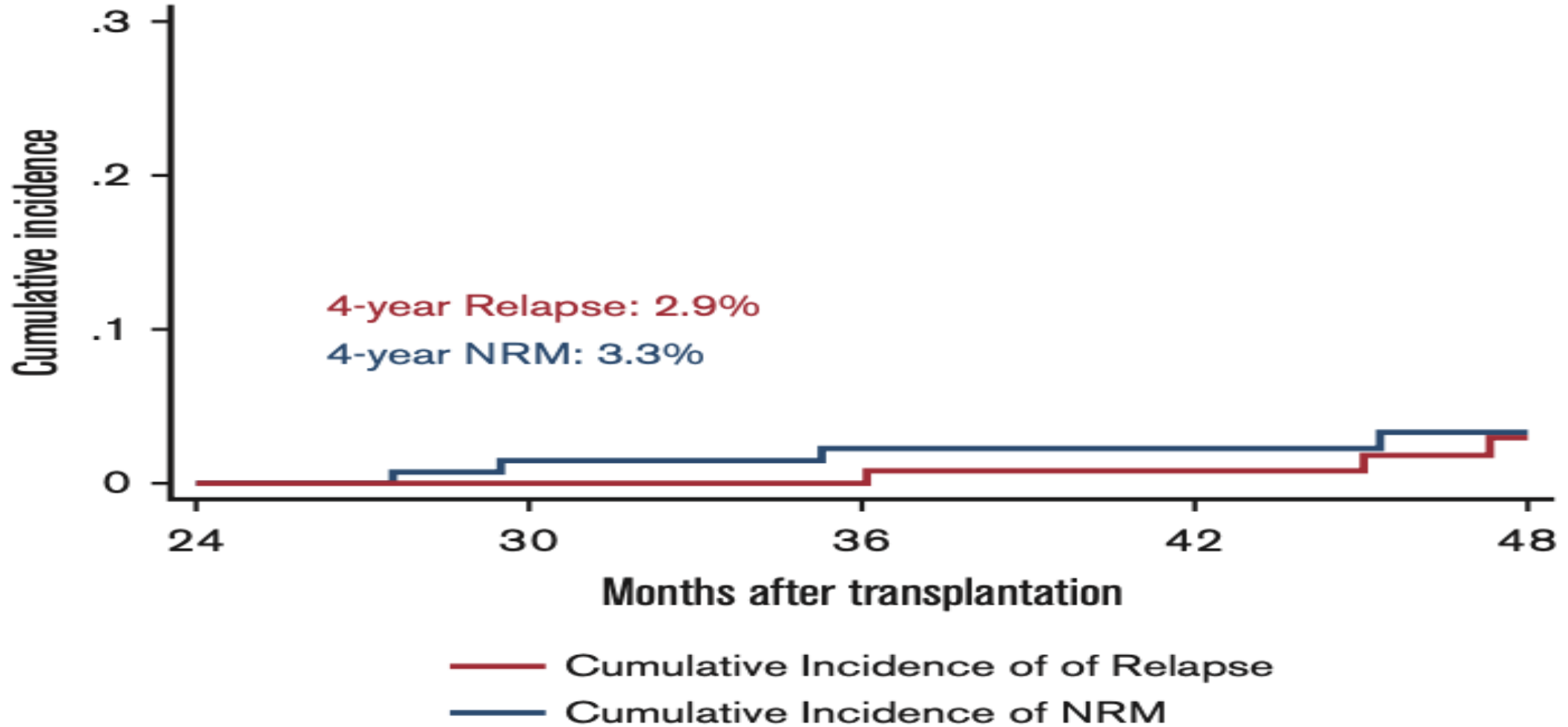
Age<55	95	87	59	38	23	12	7	3
Age≥55	47	34	25	19	13	7	4	3

— Age<55 — Age≥55

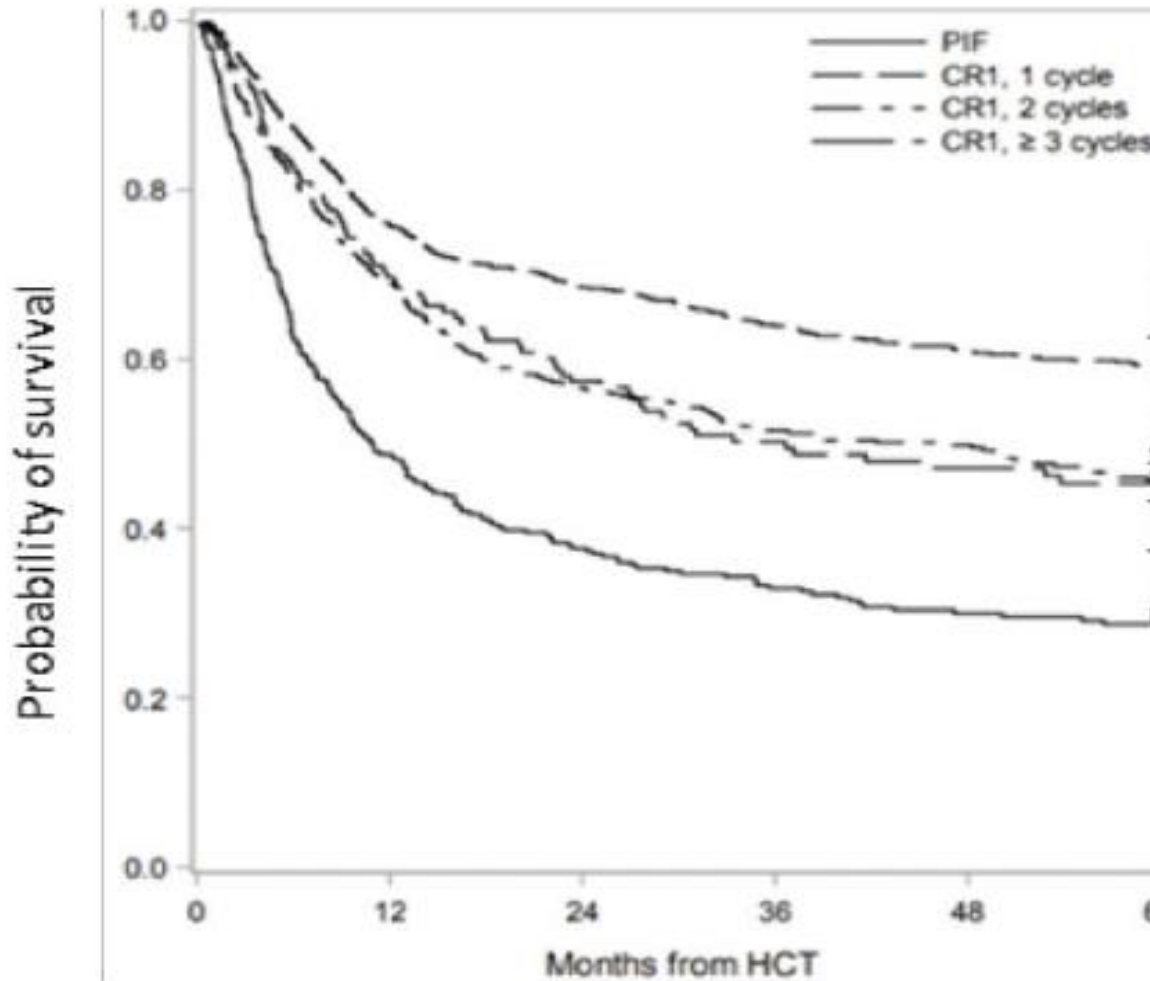
Hosszú-távú kimenetel PGCY-al végzett Haploidentikus-HSCT-t követően

N:142 beteg, él és betegségmentes 2 évnél

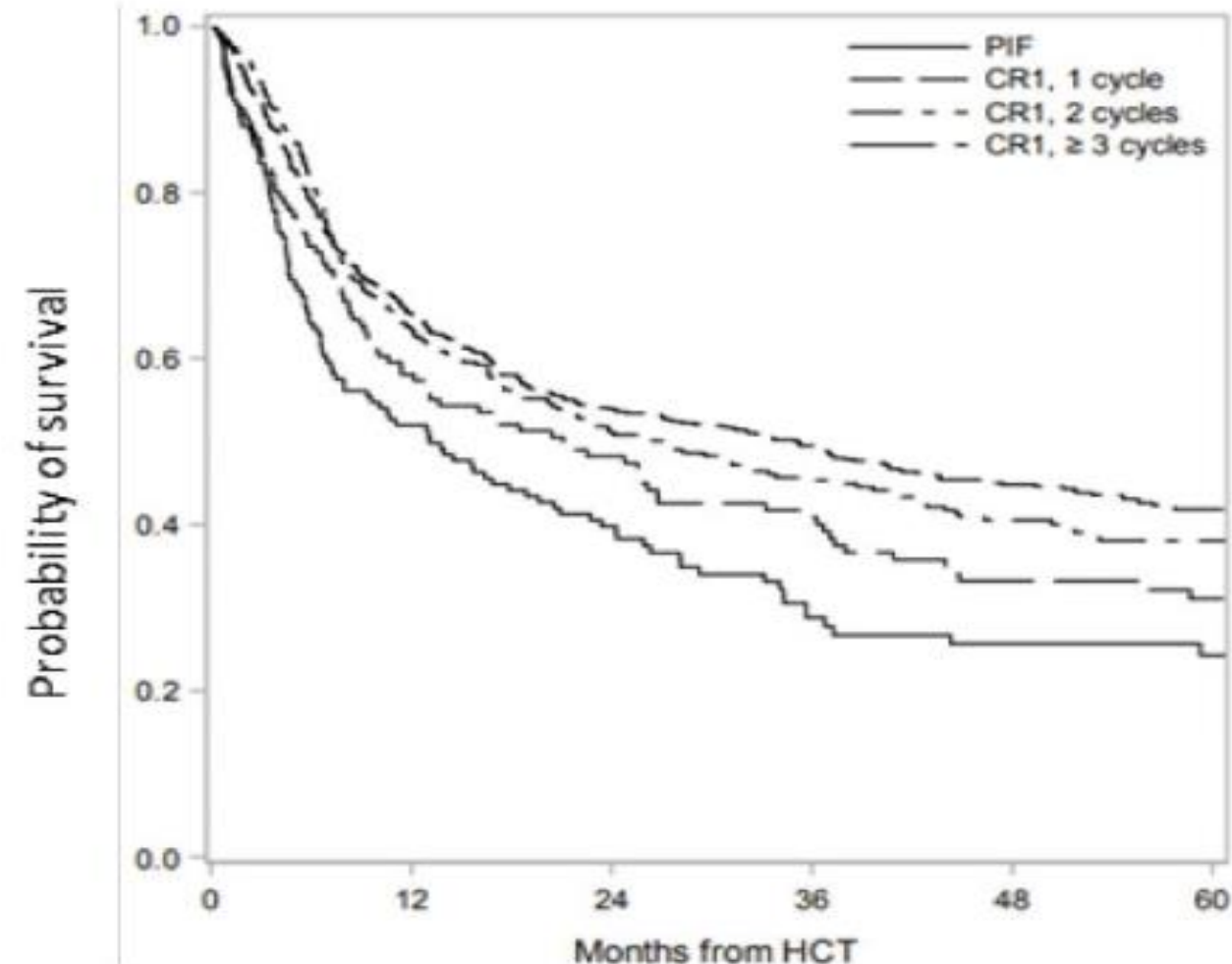
Cumulative Incidence of Relapse and NRM for Long-term Survival Group



Pre-transplant indukciós és konszolidációs ciklusok hatása az allogén-HSCT kimenetére: CIBMTR 3113 AML-es betegen végzett analízise



AML CR (n=1473; 862 az 1. ciklus után, 454 a 2 ciklus után, 157 ≥ 3 ciklus után) és PIF (n=328) MAC-al. 1 ciklus indukció után CR esetén jobb OS összehasonlítva 2 vagy több ciklus után elért CR-el (p<0.01). PIF esetén a legrosszabb az OS vs CR(p<0.01).



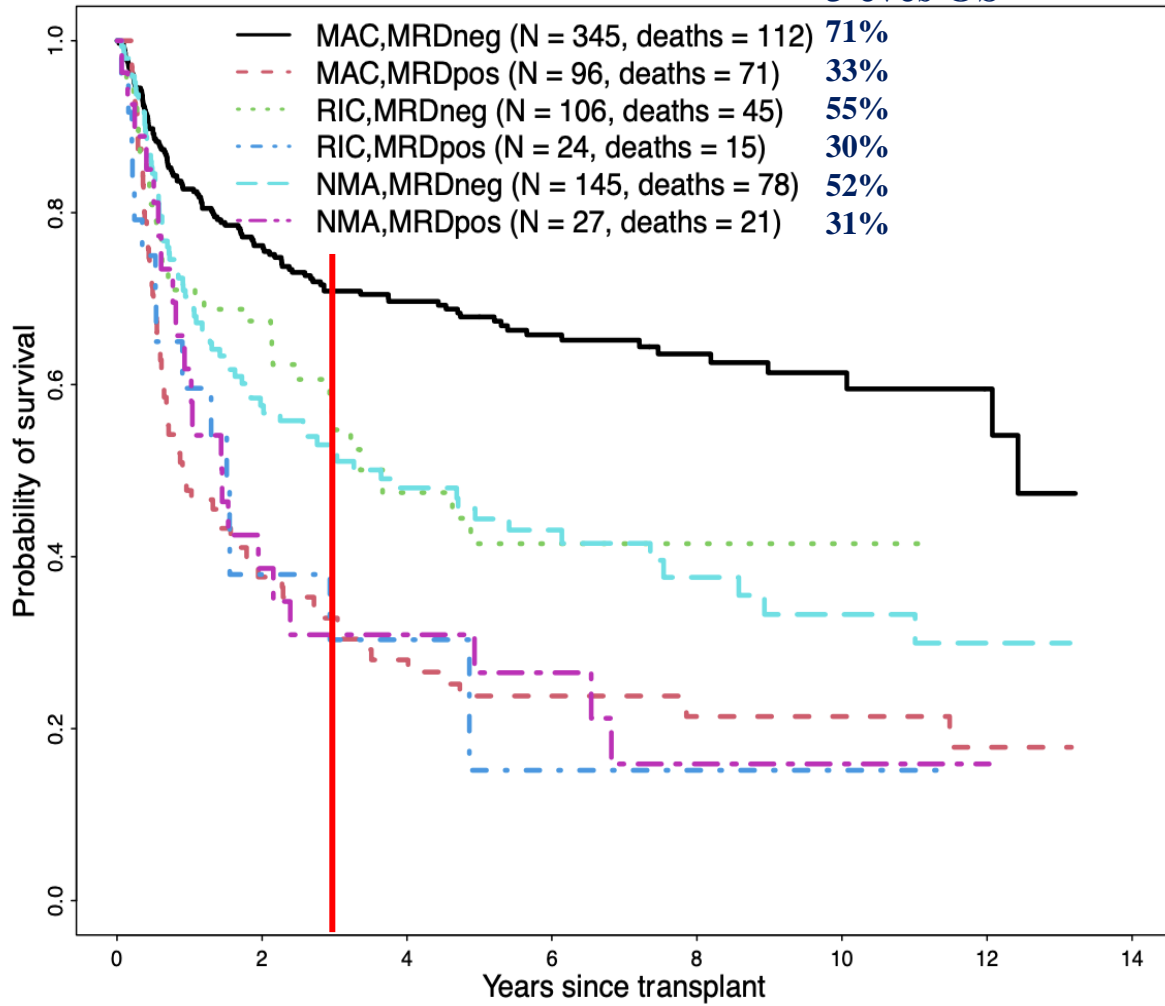
AML CR (n=1162; 714 az 1. ciklus után, 310 a 2. ciklus után, 138 ≥ 3 ciklus után) és PIF (n=150) RIC-el. A CR eléréséhez szükséges indukciós ciklusok száma nem befolyásolta az OS-t. PIF esetén a legrosszabb az OS vs CR.

Az MRD szerepe AML allogén-HSCT kimenetelére

C

Overall survival

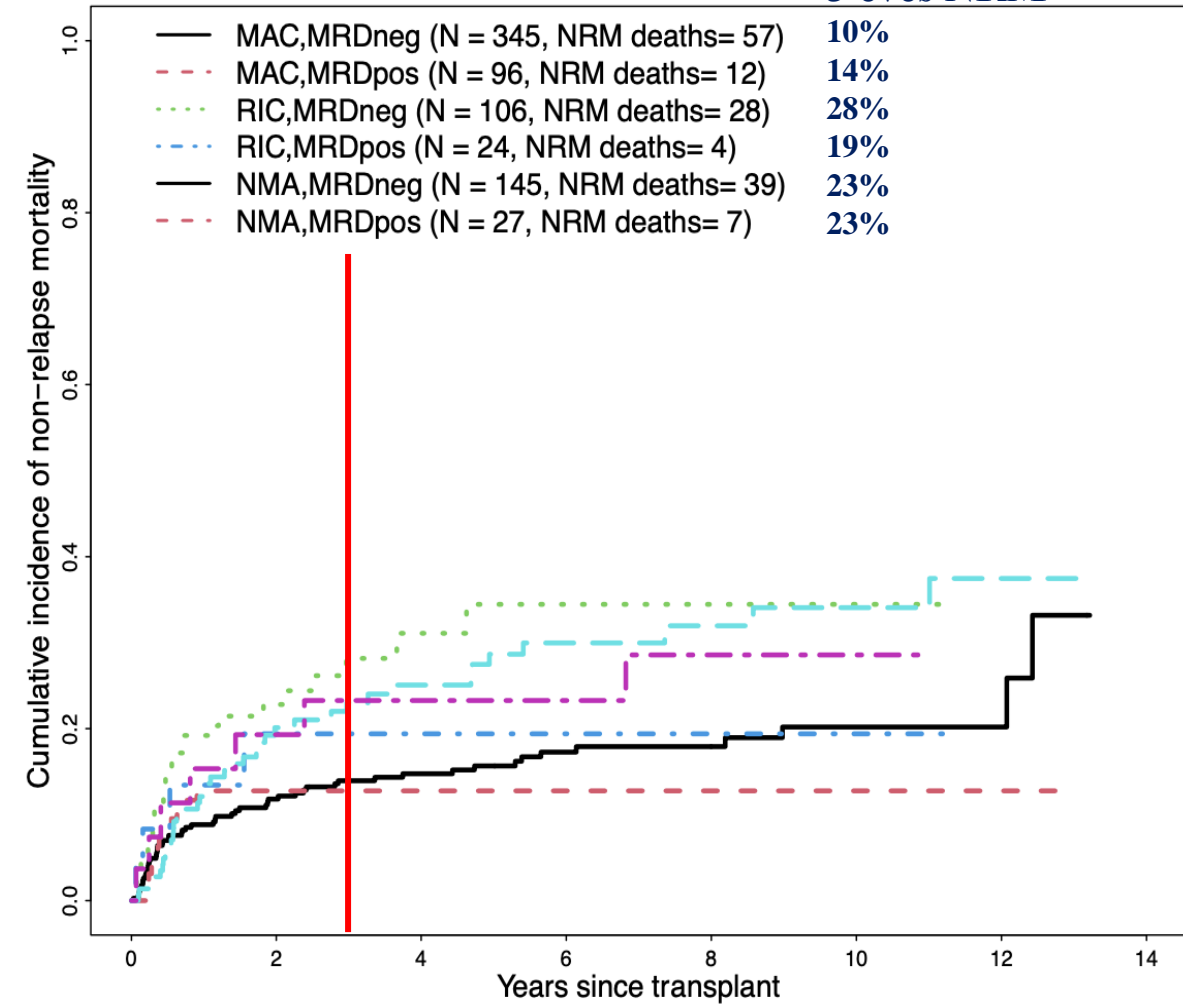
3 éves OS



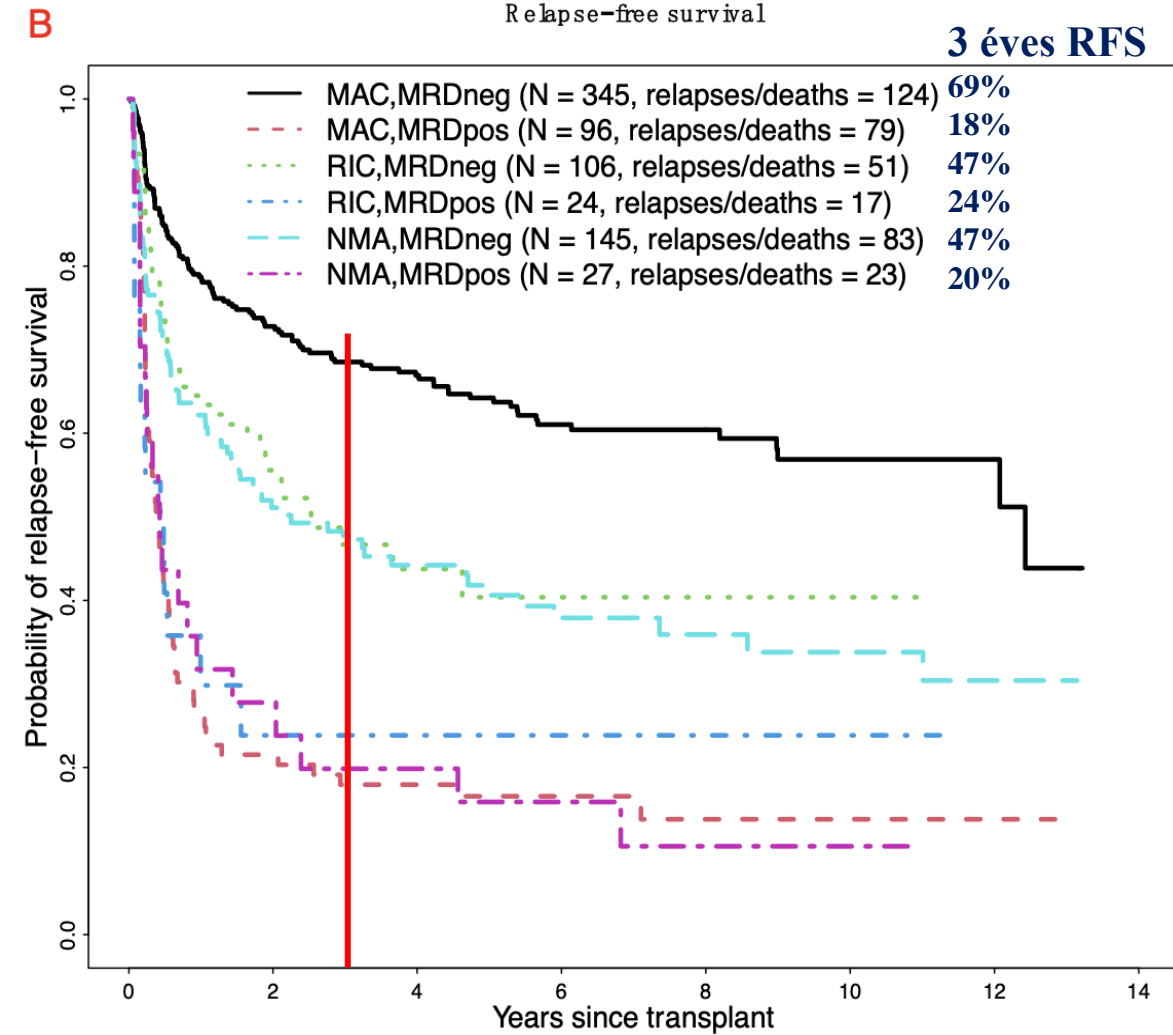
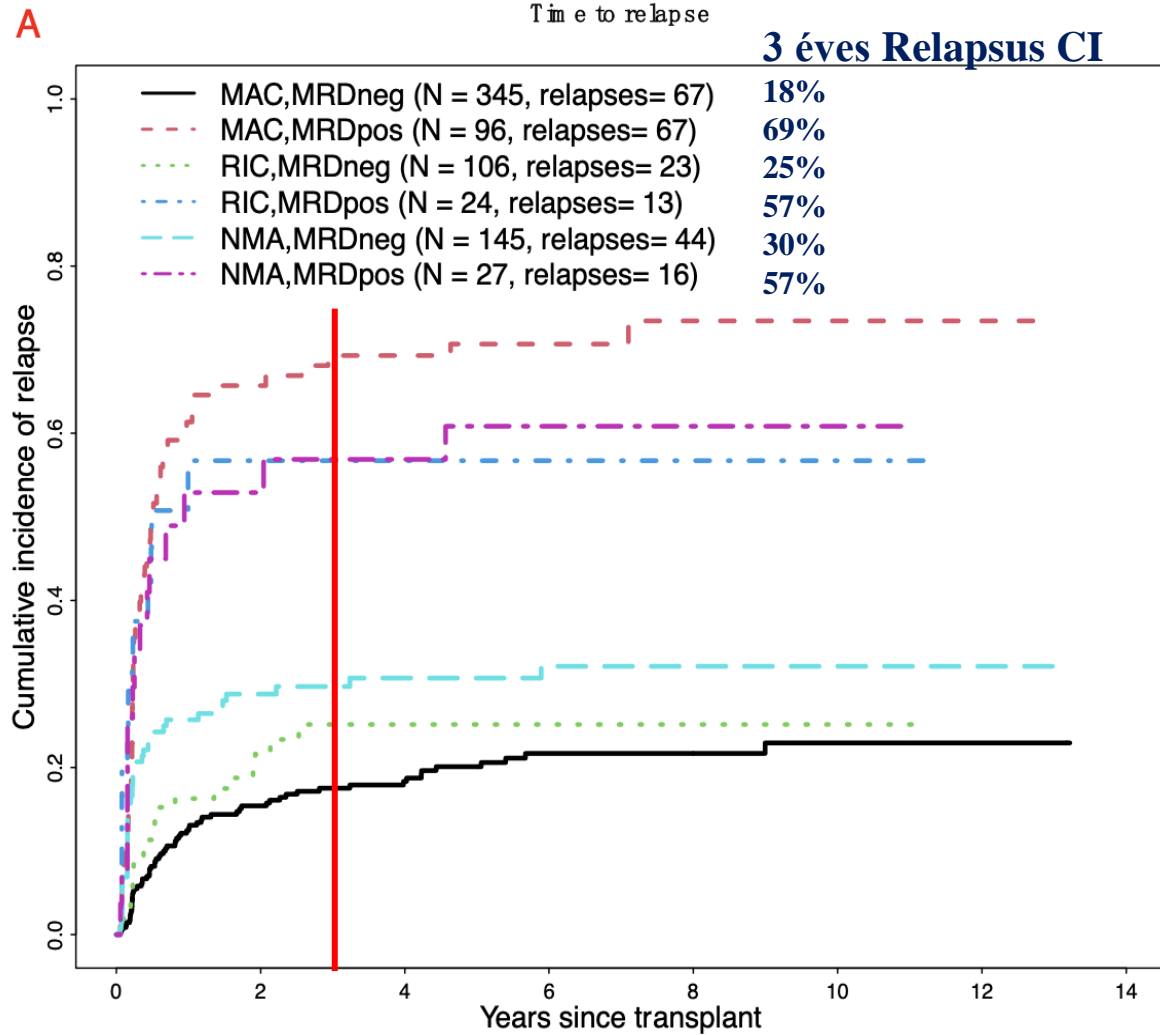
D

Time to non-relapse mortality

3 éves NRM



Az MRD szerepe AML allogén-HSCT kimenetelére

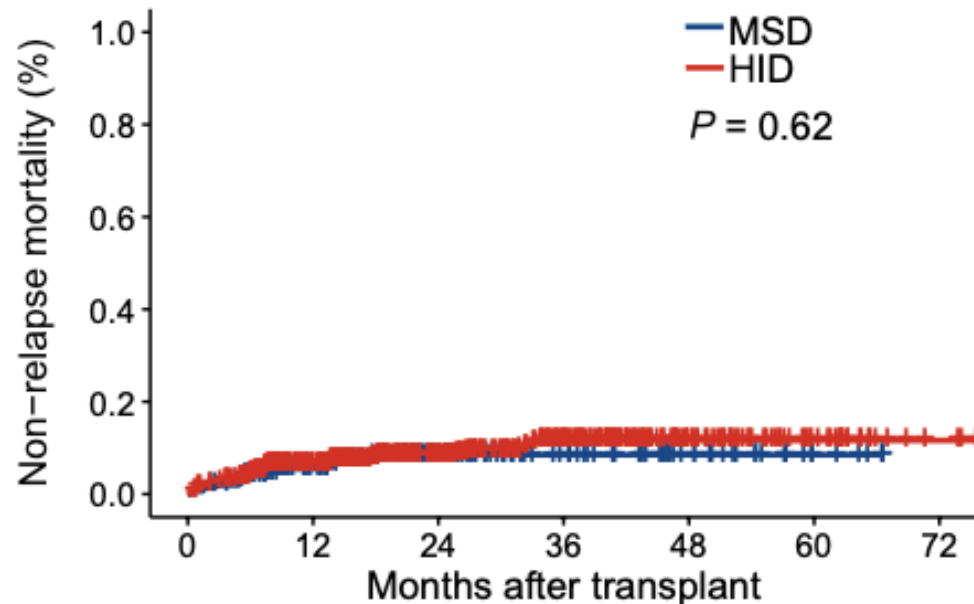


Haploidenticus HSCT eredményei azonosak MRD HSCT eredményeivel

2015-2022 között, 663 beteg

A

Non-relapse mortality

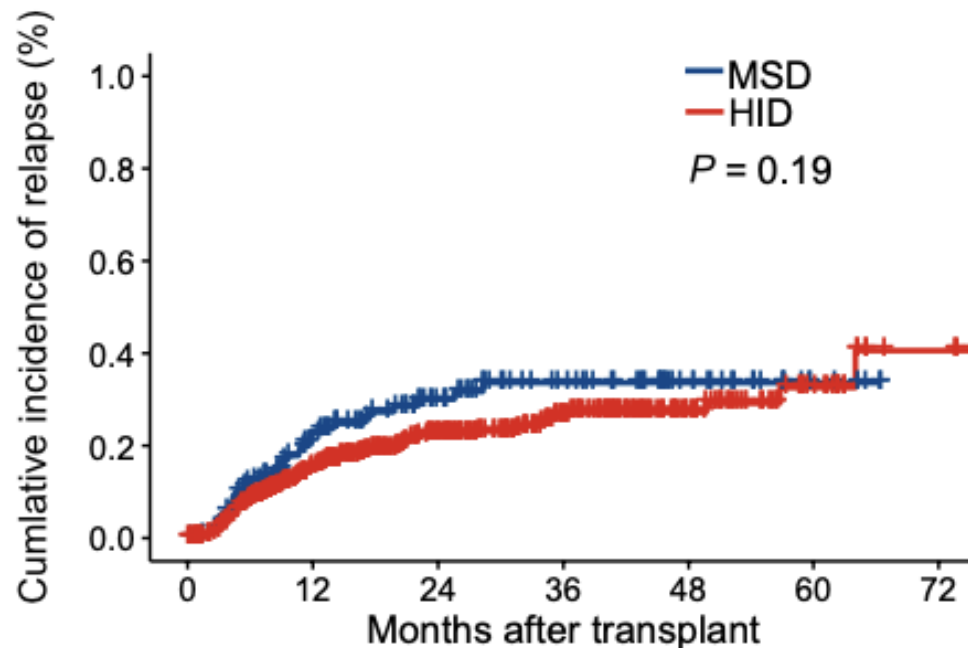


Number at risk

MSD	155	113	73	42	21	5	0
HID	508	358	231	140	62	26	7
	0	12	24	36	48	60	72

B

Cumulative incidence of relapse



Number at risk

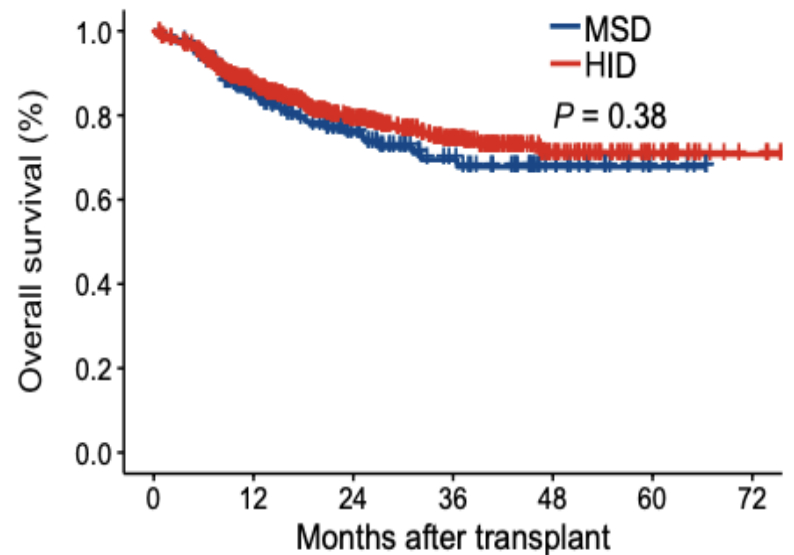
MSD	155	99	63	41	21	5	0
HID	508	328	216	131	57	23	7
	0	12	24	36	48	60	72

Haploidenticus HSCT eredményei azonosak MRD HSCT eredményeivel

2015-2022 között, 663 beteg

C

Overall survival

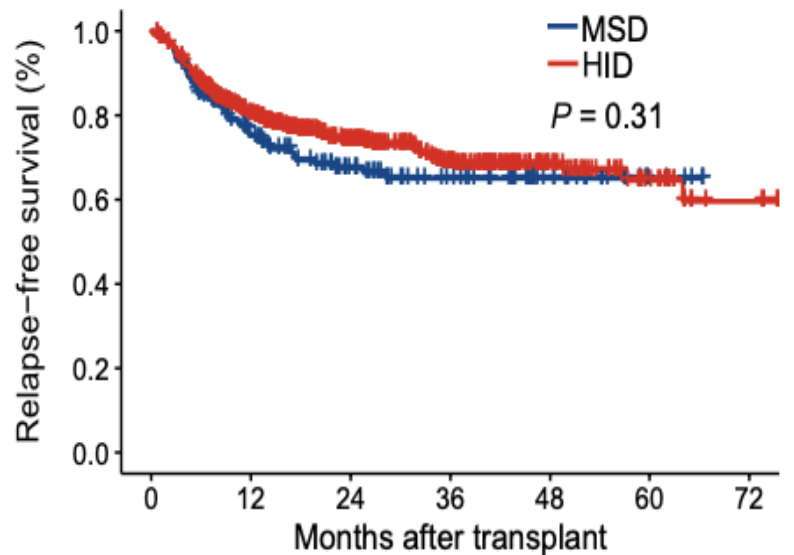


Number at risk

MSD	155	113	73	42	21	5	0
HID	508	358	231	140	62	26	7
	0	12	24	36	48	60	72

D

Relapse-free survival

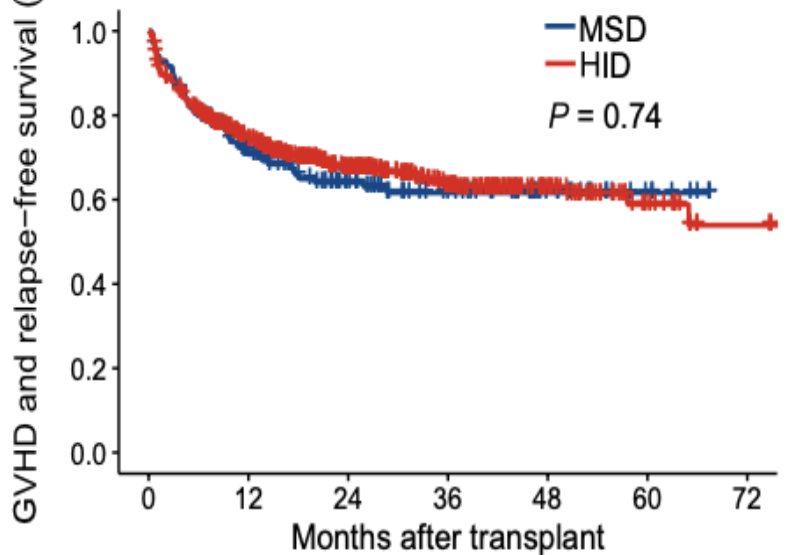


Number at risk

MSD	155	99	63	41	21	5	0
HID	508	328	216	131	57	23	7
	0	12	24	36	48	60	72

E

GVHD and relapse-free survival



Number at risk

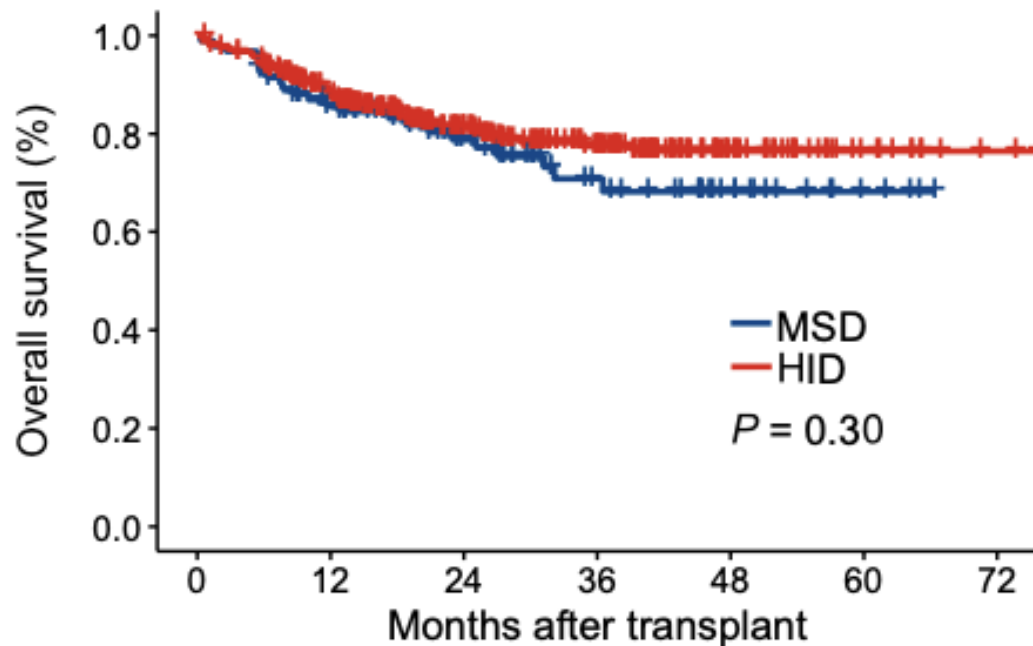
MSD	155	95	61	40	19	7	0
HID	508	308	197	121	53	20	7
	0	12	24	36	48	60	72

Haploidenticus HSCT eredményei azonosak MRD HSCT eredményeivel

2015-2022 között, 663 beteg

F

First complete remission, MRD negative

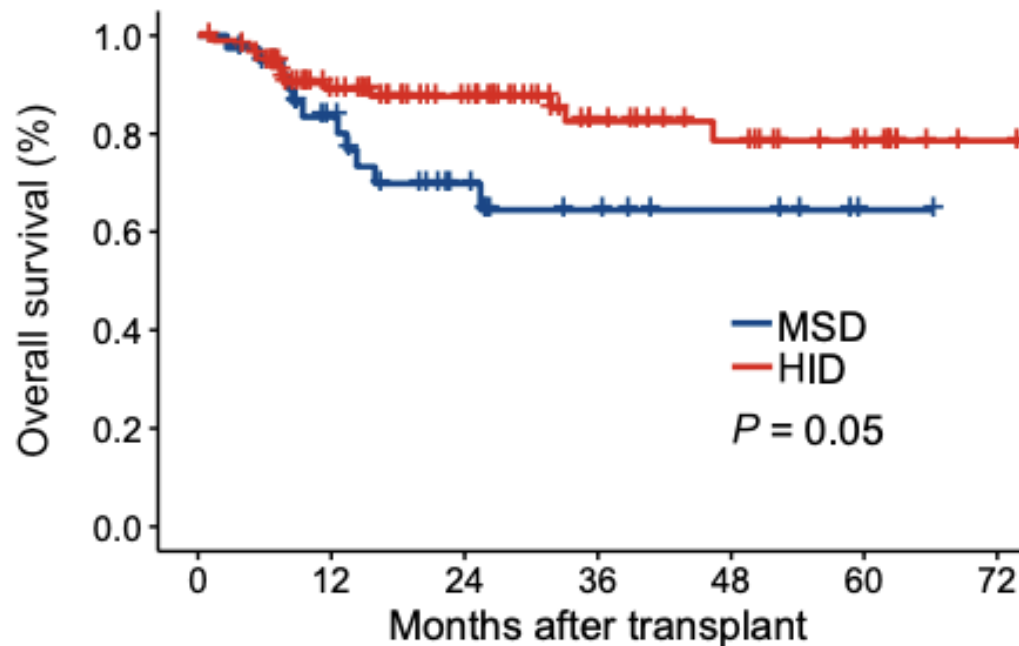


Number at risk

	0	12	24	36	48	60	72
MSD	94	71	49	27	14	4	0
HID	313	234	150	98	38	13	4

G

First complete remission, MRD positive

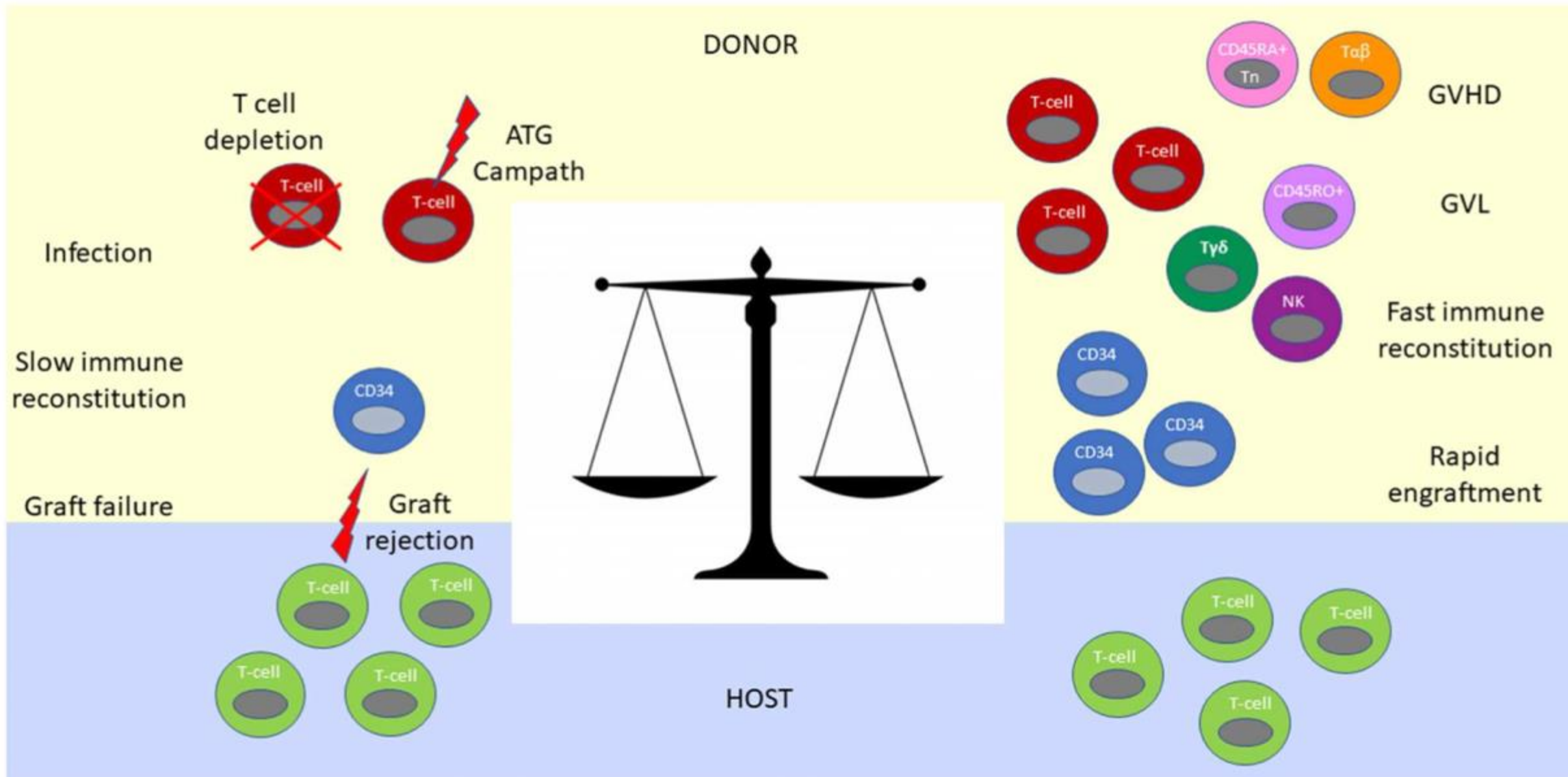


Number at risk

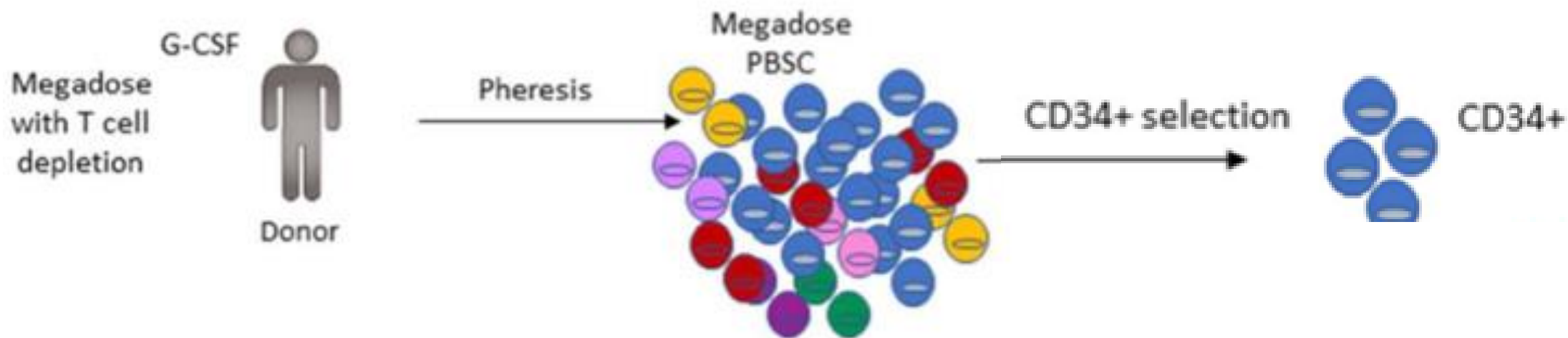
	0	12	24	36	48	60	72
MSD	39	26	14	8	5	1	0
HID	99	69	51	28	20	12	3

Haplo-HSCT ajánlott 1. CR-ben MRD+ esetén

Haplo-HSCT kimenetelét meghatározó immunológiai egyensúly



Ex-vivo T-sejt depléció (TCD): 1. Megadózis CD34+ őssejtek



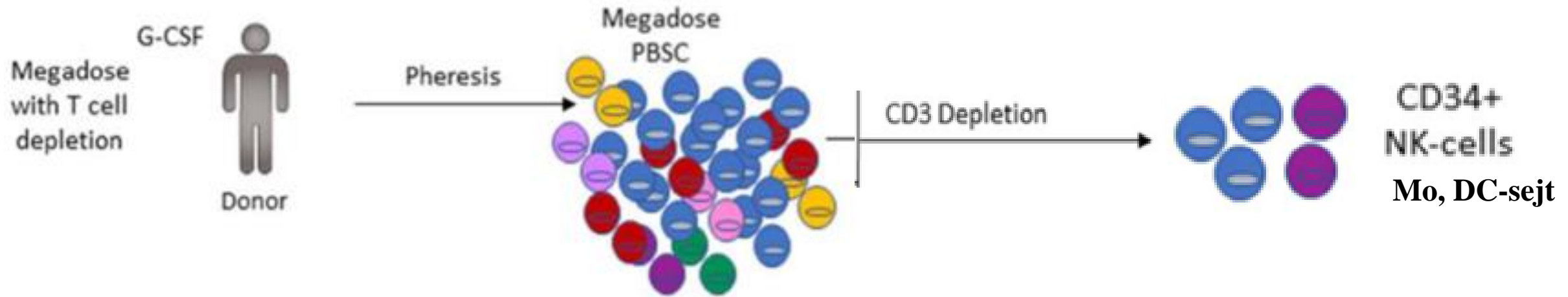
Hypothesis

G-CSF mobilizált megadózisú CD34+ őssejtek immunmagnetikus CD34+ pozitív szelekciója
Elmélet: megadózisú CD34+ sejtek veto hatása
Főleg a gyermek transzplantációs gyakorlatban használták

Klinikai kimenetel

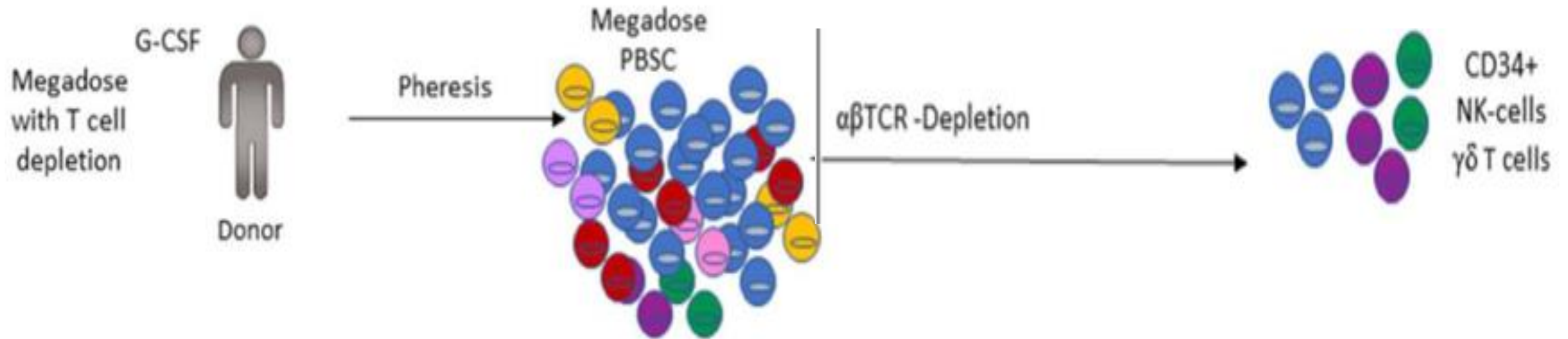
Igen lassú immunrestitutio, cytopeniák, CVID,
Igen magas infekció arány,
Magas relapsus arány- jelentősen károsodott GVL hatás
Engraftment arány 91%
Grade 2-4 aGVHD 8%, cGVHD 7%
TRM 37-44%

Ex-vivo T-sejt depléció (TCD): 2. CD3+-CD19+ kettős negatív depléció



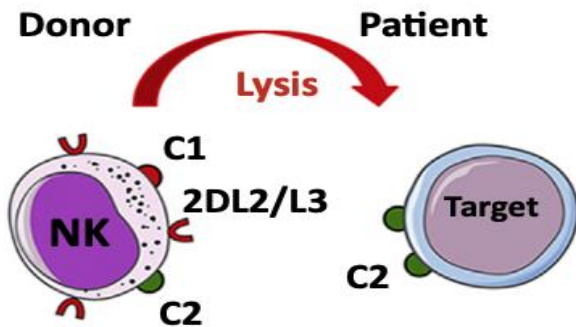
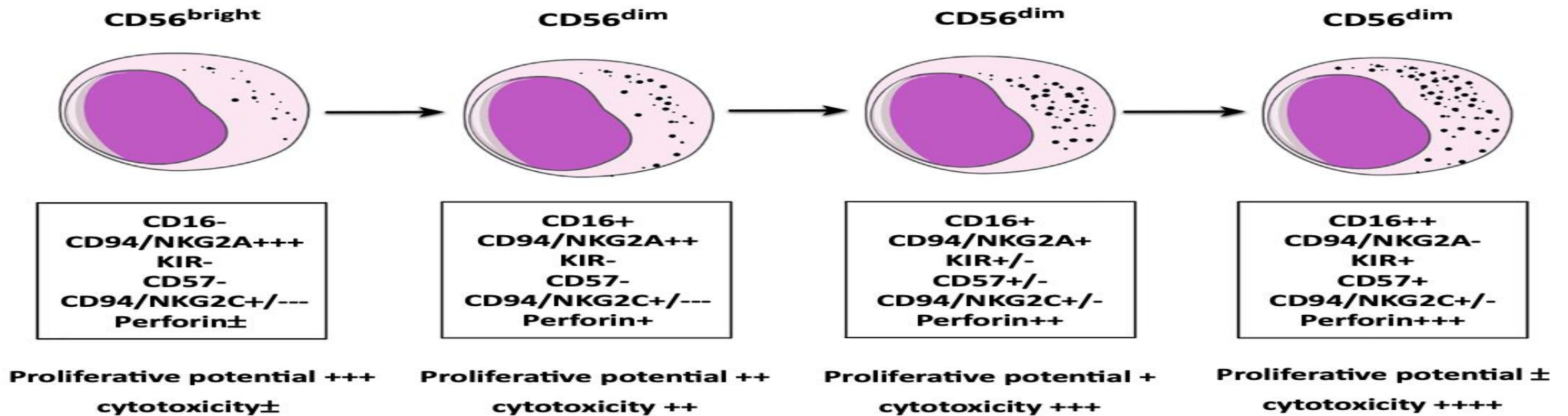
Hypothesis	Klinikai kimenetel
<p>G-CSF mobilizált megadózisú CD3+-CD19+ sejtek kettős negatív depléciója immunmagnetikus szelekcióval</p> <p>Elmélet: megadózisú CD34+ sejtek veto hatása</p> <p>Főleg a gyermek transzplantációs gyakorlatban használták</p> <p>NK-sejtek, monocyták, DC-sejtek jelenléte jobb immunrestitutio eredményez</p> <p>Szignifikánsan magasabb GVHD a CD34+ szelekcióhoz viszonyítva</p>	<p>Engraftment arány 95%</p> <p>Grade 2-4 aGVHD 46%, cGVHD 18%</p> <p>2-éves TRM 42%</p> <p>2 éves Relapsus 31%</p> <p>2 éves OS 28%</p>

Ex-vivo T-sejt depléció (TCD): 3. TCR $\alpha\beta$ +CD19 dupla negatív szelekcióval



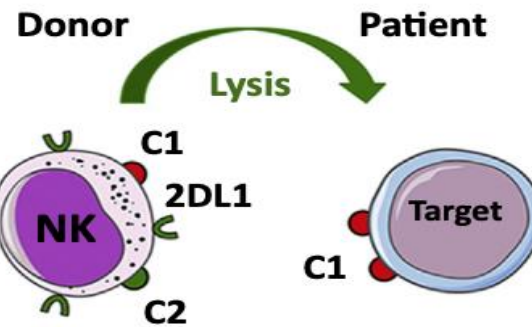
Hypothesis	Klinikai kimenetel
G-CSF mobilizált megadózisú őssejt készítmény TCR$\alpha\beta$+CD19 dupla negatív szelekcióval CliniMACS Prodigy rendszerrel Főleg a gyermek transzplantációs gyakorlatban használták kezdetben, de jelentős térhódítás várható a felnőtt gyakorlatban a KIR szerepének megértésével NK-sejtek, TCR γ delta T-sejtek monocyták, DC-sejtek jelenléte	Engraftment arány 97,5% Rejekció veszély-főleg lymphoid malignitásokban Alacsony TRM-5% Grade 1-2 aGVHD 30%, cGVHD nincs Relapsus 24% Kiváló RFS

NK-sejtek differenciációja és NK-sejt alloreaktivitás Haplo-HSCT során



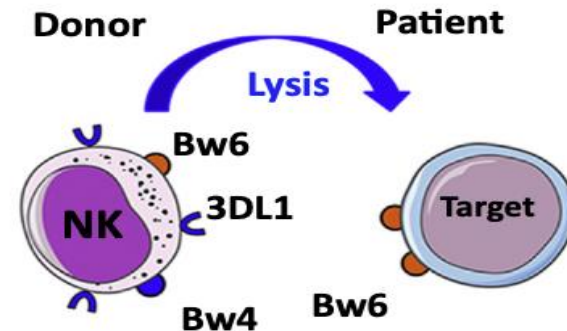
C1 alloreactivity

KIR receptor	Ligand
2DL2/L3	HLA-C ^{Asn80} (C1) HLA-B*46:01,*73:01 (C1)



C2 alloreactivity

KIR receptor	Ligand
2DL1	HLA-C ^{Lys80} (C2)



Bw4 alloreactivity

KIR receptor	Ligand
3DL1	HLA-B and -A (Bw4)

Donor választás szempontjai Haploidenticus TCR $\alpha\beta$ +CD19 dupla negatív szelektált graft tervezésekor

Általános szempontok: anya versus apa (gyermek transzplantációs tapasztalatok alapján) de felnőttkorban inkább testvér vagy gyerek vagy egyéb collateral donor, fiatal ffi

Donor specifikus antitestek (DSA) vizsgálata
1000 MFI alatt (lehetőleg 500 MFI)

KIR (Killer cell immunoglobulin-like receptor vizsgálat)

NK alloreaktivitás GVH versus HvG irányában,
KIR B haplotípus,
magasabb B-tartalom score,
KIR2DS1 jelenléte C2+ recipiens esetén
NK alloreaktív subcsoport mérete

Donor specifikus HLA ellenes antitest (DSA) eredmény (MFI):

Mintaszám (minta dátuma)	A 3	A 23	B 7	B 39	Cw 7	Cw 7	DR 7	DR 13	DRw	DRw	DQB 2	DQB 7	DPB 04:01	DPB 04:02
3873289 2021.08.30	10	5	52	25	8	8	62	46			57	43	59	73

Recipiens specifikus HLA ellenes antitest (RSA) eredmény (MFI):

Mintaszám (minta dátuma)	A 23	A 29	B 39	B 51	Cw 1	Cw 7	DR 13	DR 13	DRw	DRw	DQB 7	DQB 6	DPB 02:01	DPB 04:02
3873290 2021.08.30	0	330	22	44	49	33	317	317			55	219	190	163

Alkalmazott módszer: xMAP (Luminex). Pozitivitási küszöbérték 500 MFI (Mean Fluorescence Intensity). Az alkalmazott módszer kvantitatív meghatározásra nem alkalmas.

Informatikai analízis:

KIR ligand kalkulátor: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/ligand.html>

KIR B content kalkulátor: https://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/donor_b_content.html

Napló-szám	Név	3DL3	2DS4 del	2DL1	2DS4	2DL3	2DL5	2DL2	2DL4	3DL2	2DS2	2DS5	3DS1	3DL1	2DS3	2DS1
65361		1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1

Jelmagyarázat: 0 – KIR gén nincs jelen; 1- KIR gén jelen van

Donor neve, születési dátuma, rokonsági fok	NK alloreaktivitás (KIR/KIR-L mismatch GvH irányban)	NK alloreaktivitás (KIR/KIR-L mismatch HvG irányban)	KIR haplotípus	B content B haplotípusú donor esetén	KIR2DS1 jelenléte C2+ recipiens esetén
	KIR mismatch GvH irányban (Bw4)	nincs KIR mismatch	Bx2	semleges	van 2DS1

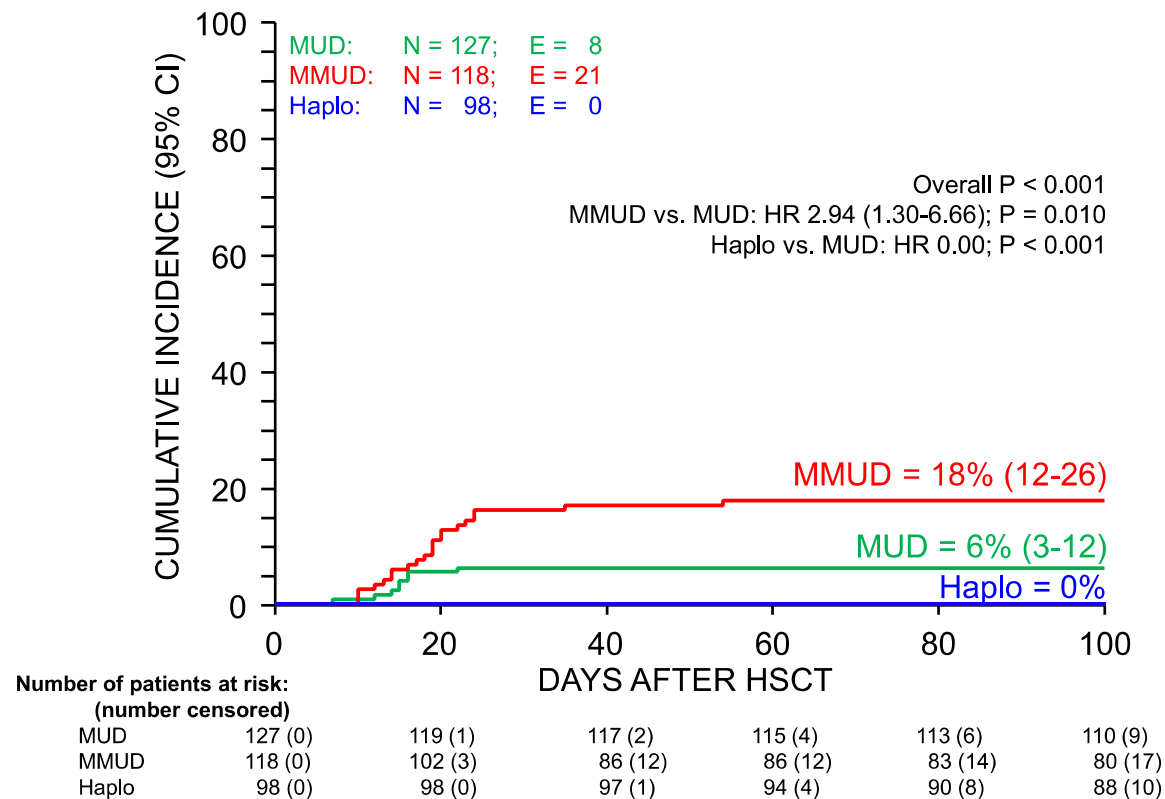
További általános megfontolások: ABO vércsoport, CMV, EBV donor/recipiens

Ex vivo T-sejt depletios metódika-TCR $\alpha\beta$ +CD19 dupla negatív selectio – Gyermek Haploidenticus HSCT versus MUD versus MMUD

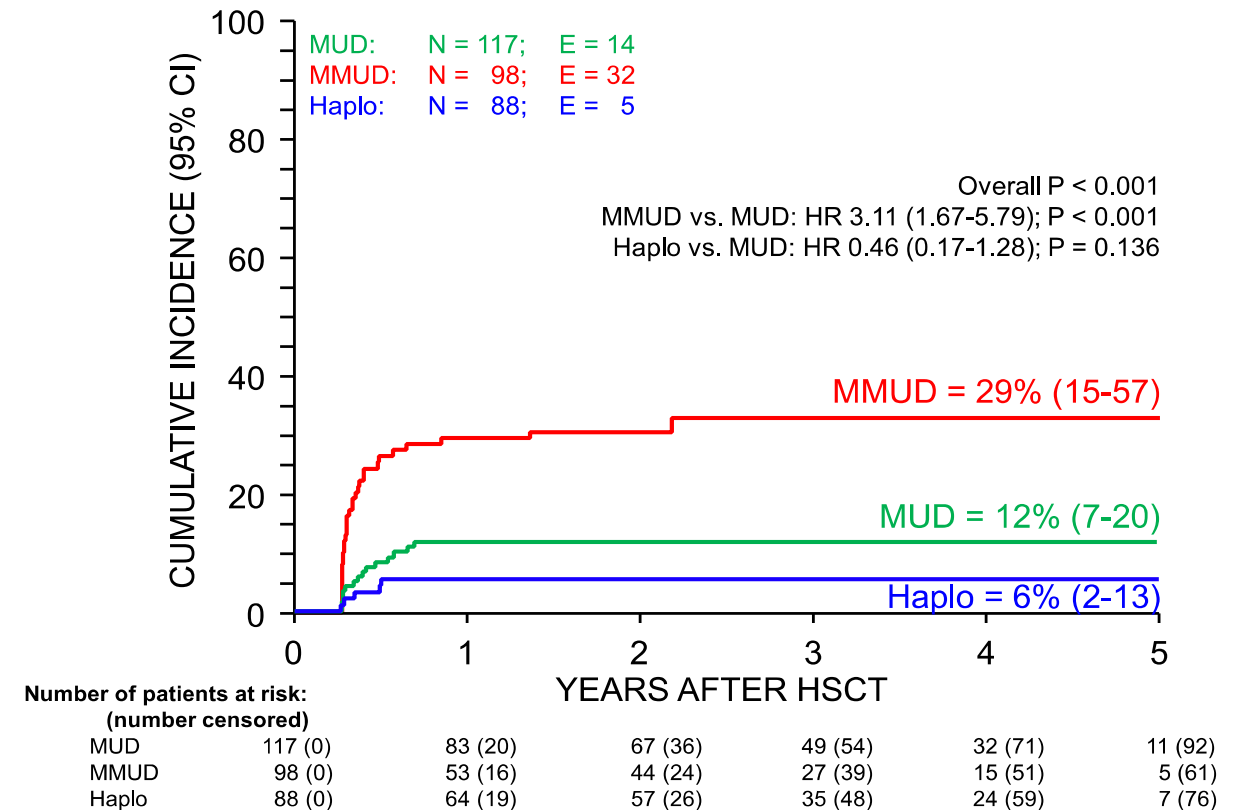
Multicentricus retrospektív analysis:

127 8/8 MUD, 118 MMUD (7/8 vagy 6/8) és 98 TCR $\alpha\beta$ TCD Haplo-HSCT

Grade III-IV acute GVHD by donor



Chronic GVHD by donor

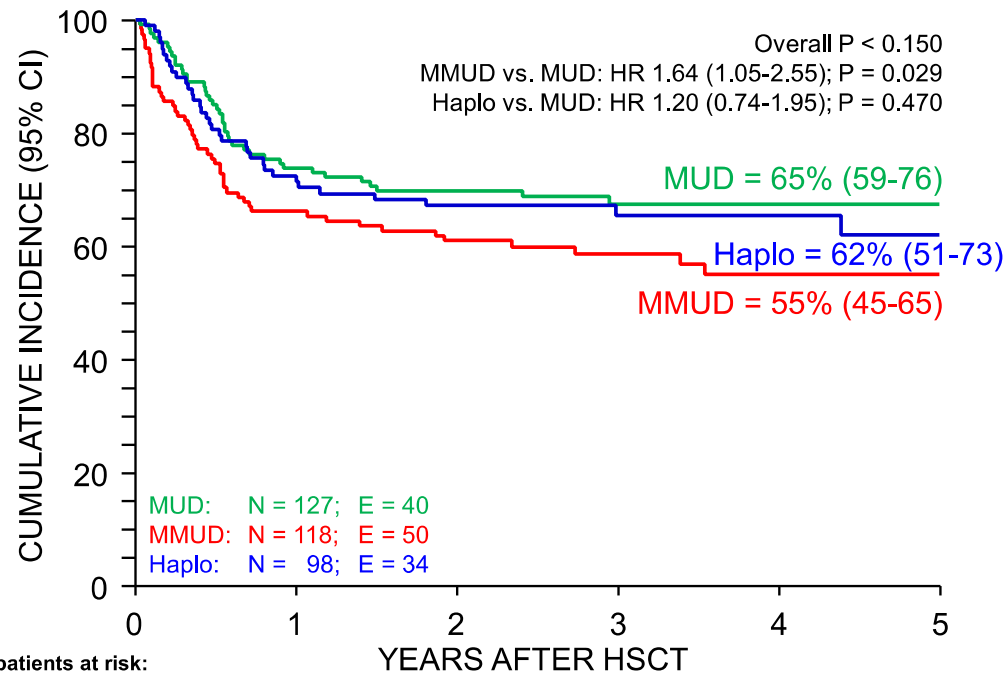


Ex vivo T-sejt depletios metódika-TCR $\alpha\beta$ +CD19 dupla negatív selectio – Gyermek Haploidenticus HSCT versus MUD versus MMUD

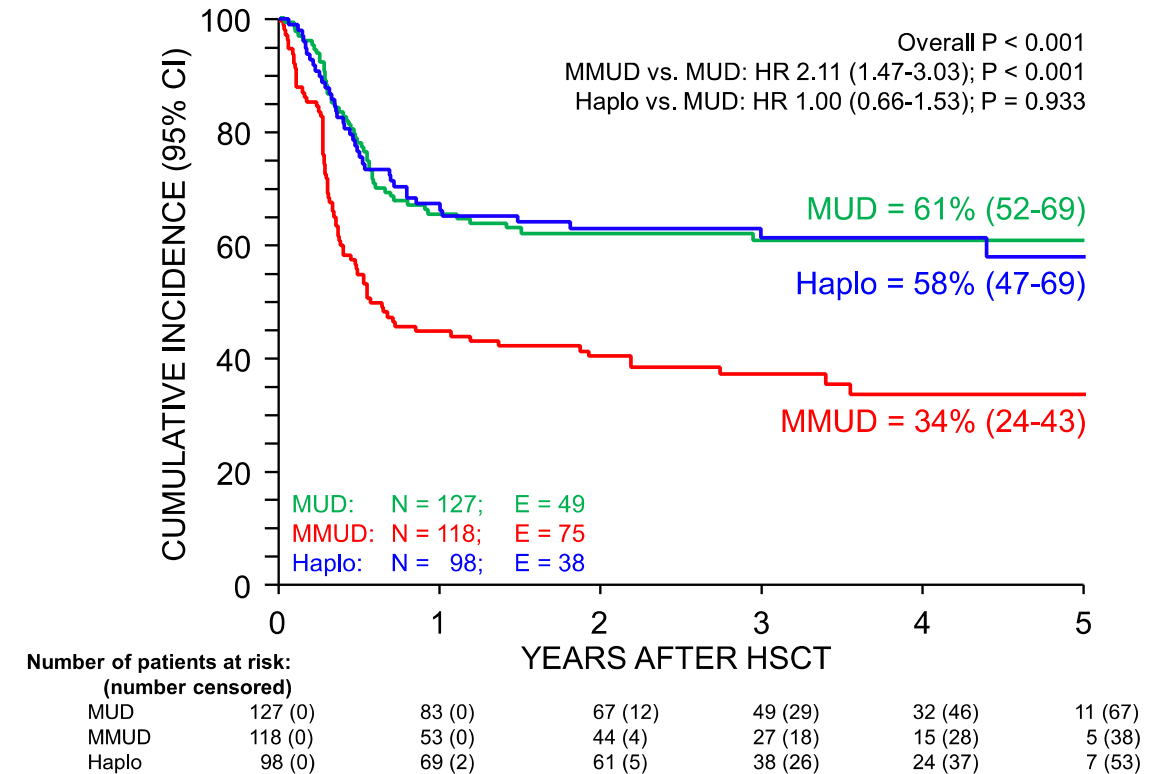
Multicentricus retrospektív analysis:

127 8/8 MUD, 118 MMUD (7/8 vagy 6/8) és 98 TCR $\alpha\beta$ TCD Haplo-HSCT

Leukemia-free survival by donor



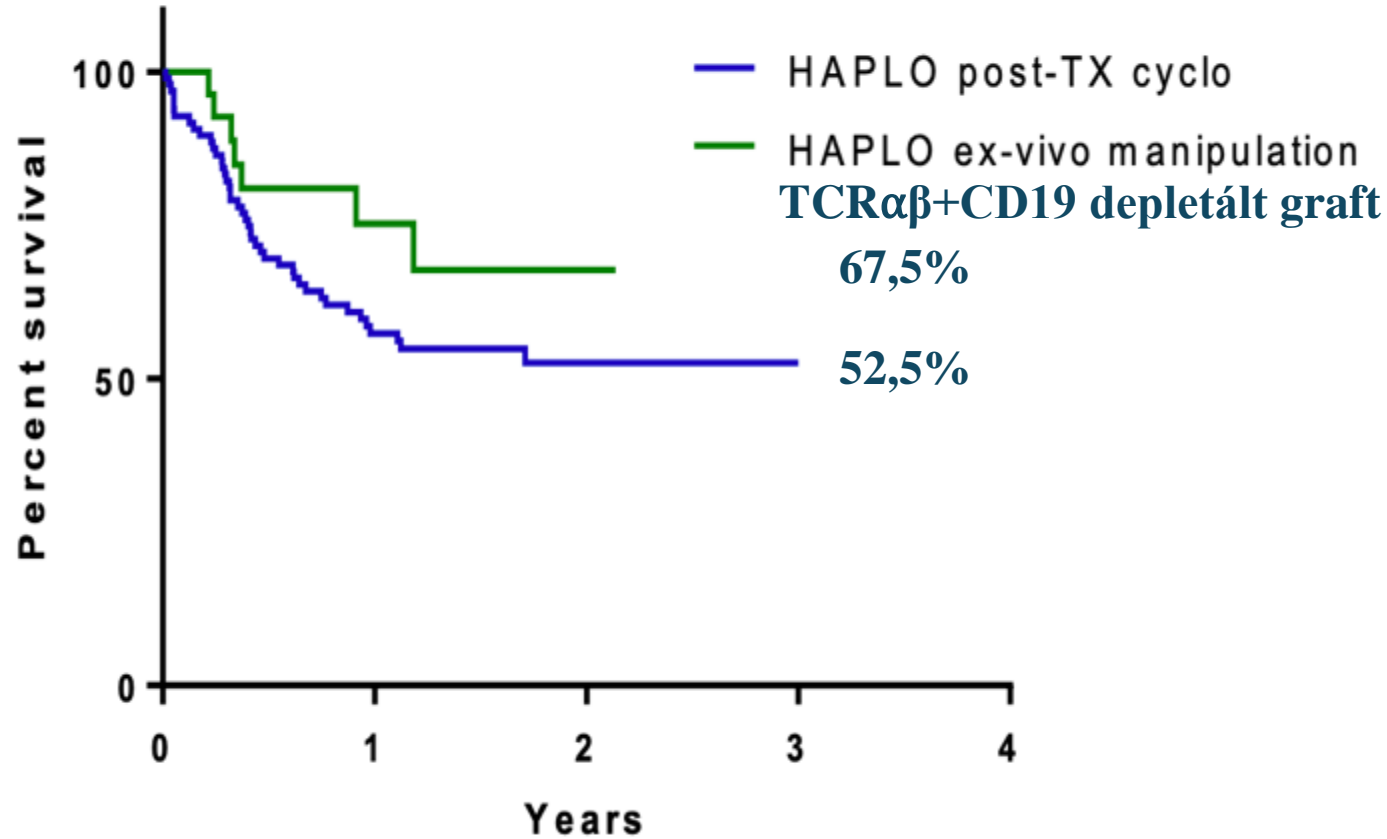
Chronic GVHD-free relapse-free survival by donor



OS alakulása Haplo HSCT-t követően a DPC-OHII-ben 2019 és 2021 között: PTCY versus TCR $\alpha\beta$ +CD19 depletált graft

HAPLO post-TX cyclo vs. HAPLO ex-vivo manipulation

Overall survival (3 years)



Comparison of Survival Curves

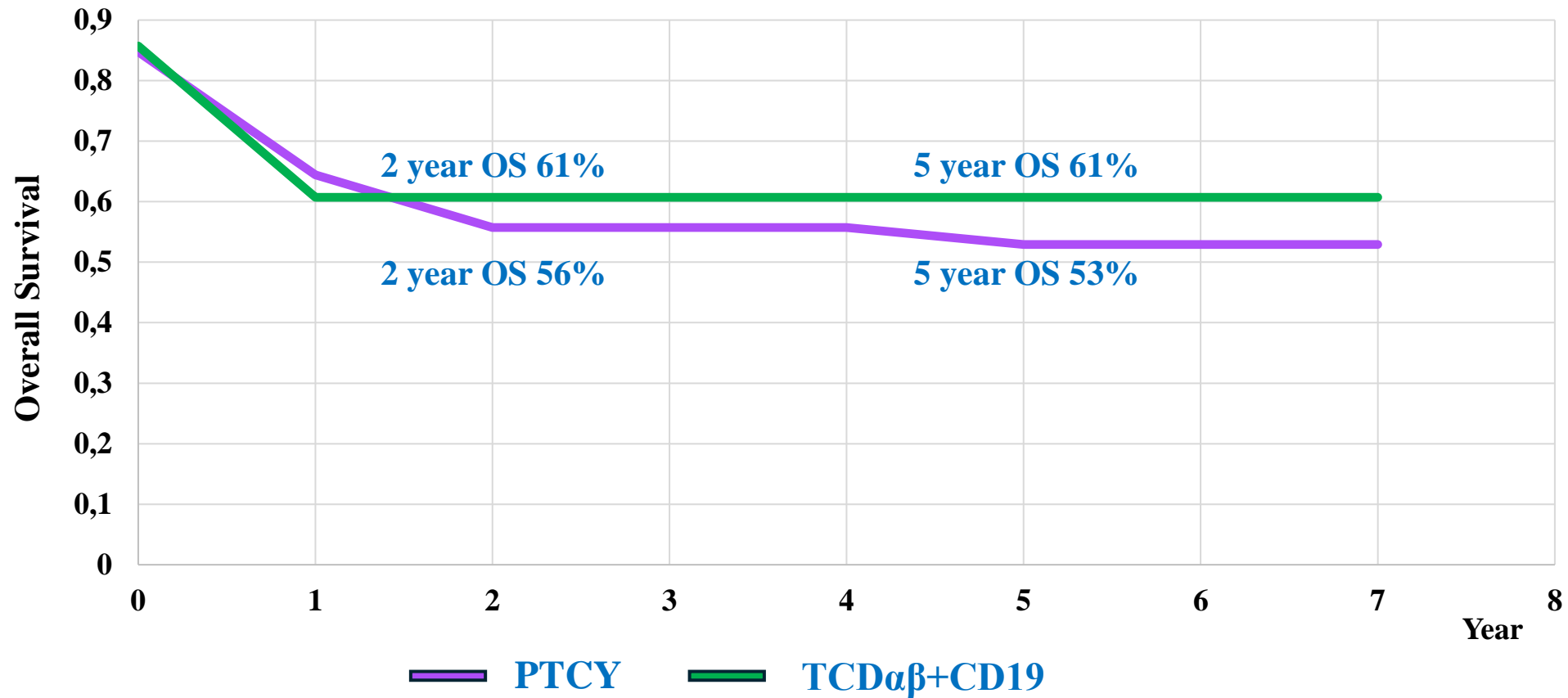
Chi square	2,117
df	1
P value	0,1456
P value summary	ns
Are the survival curves sig different?	No

END-point

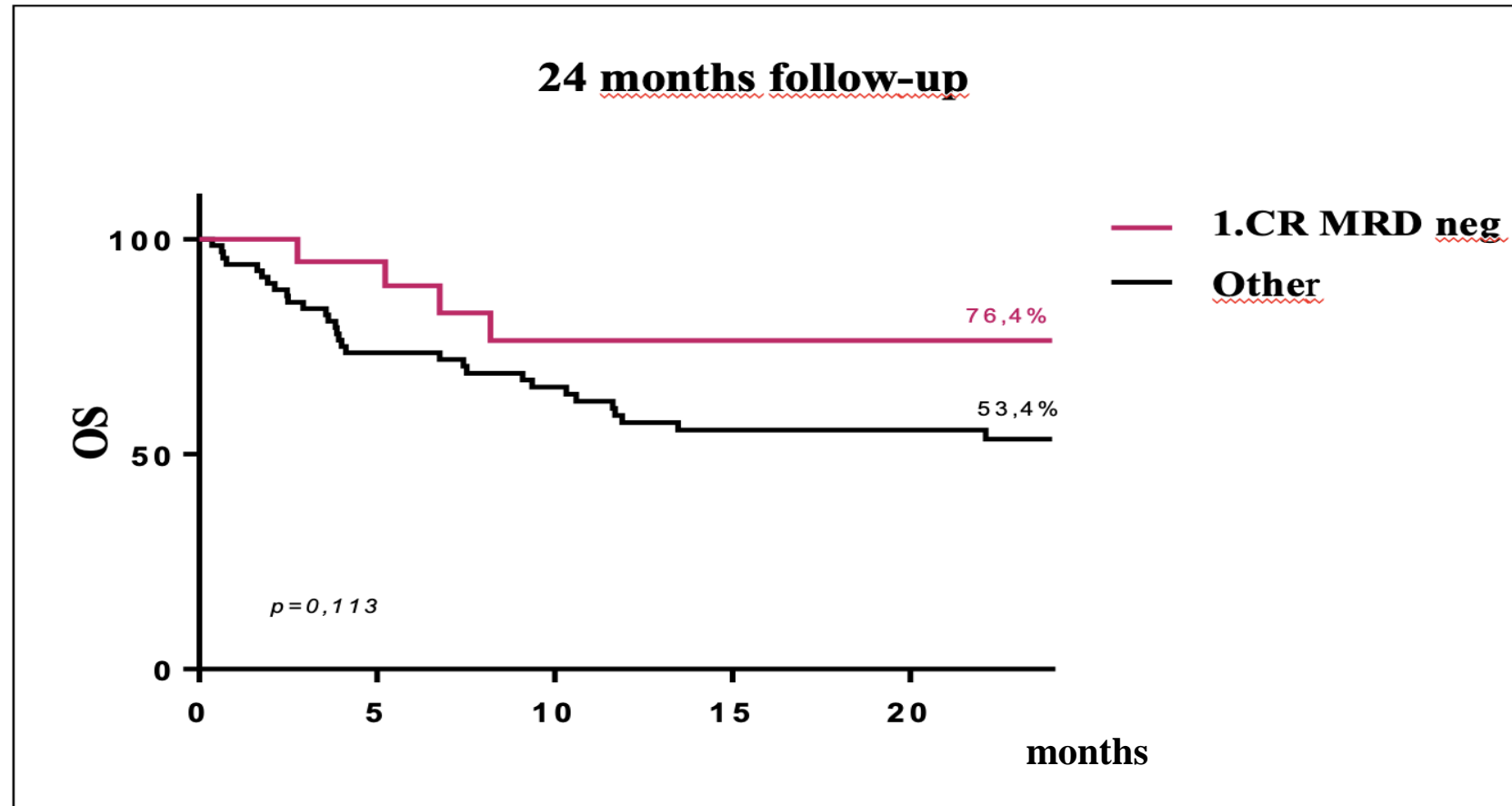
Post-TX cyclo (n=96)	52,56%
Ex-vivo (n=27)	67,71%

TCR $\alpha\beta$ depletált graft: nincs immunszuppresszió

PTCY versus TCD $\alpha\beta$ +CD19 Haploidentical HSCT in AML: 2- and 5 year OS



Haploidentical HSCT in AML: OS according to pretransplant 1. CR MRD negative versus other disease state



	PTCY	TCD $\alpha\beta$ +CD19
1. CR MRD neg	61,5%	77%
Other	49%	52%

KIR mismatched szerepe Haploidenticus-HSCT eredményére

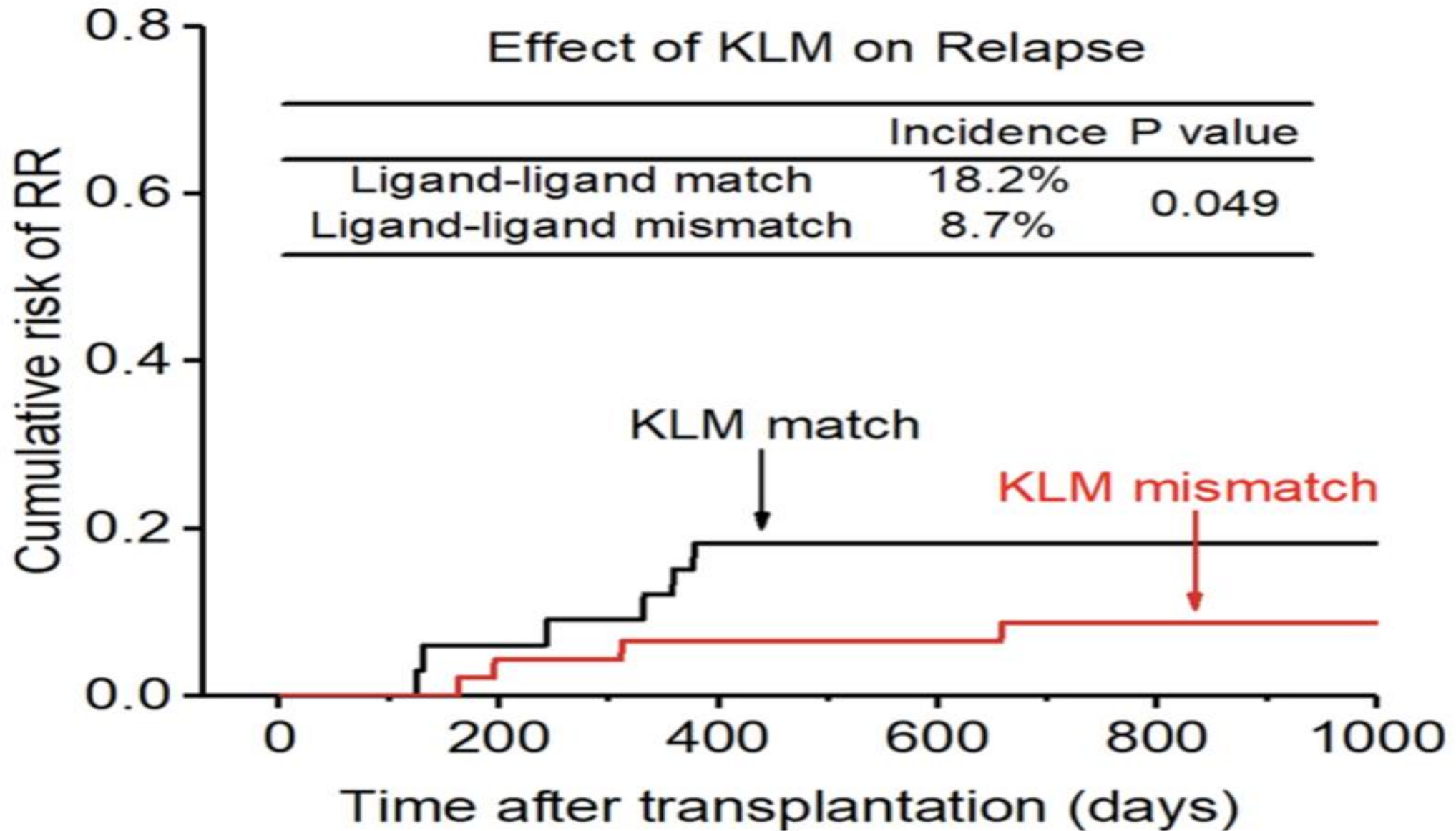


FIGURE 5

Effect of killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) ligand-ligand mismatch (KLM) on relapse rate (RR).

KIR mismatched szerepe Haploidenticus-HSCT eredményére

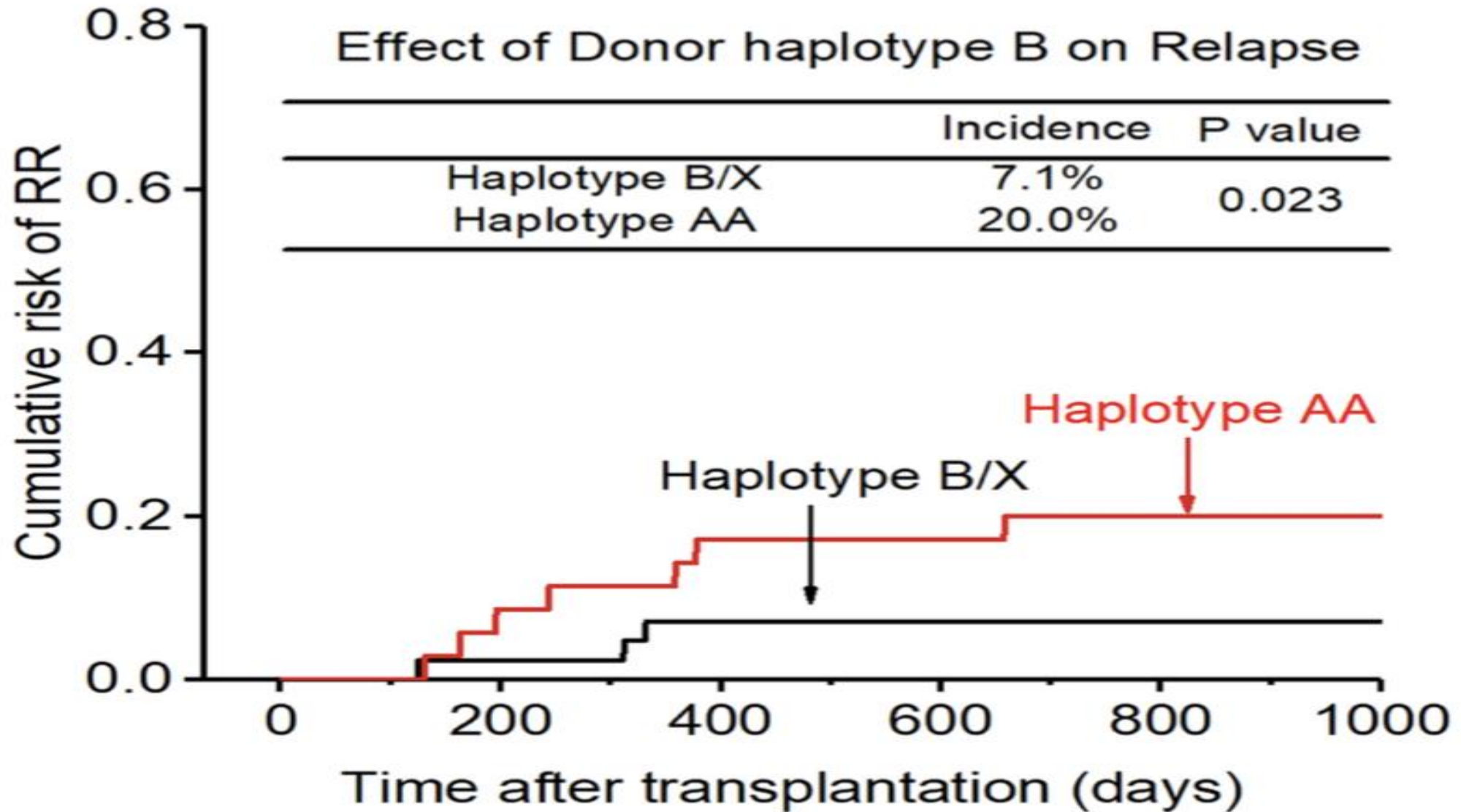


FIGURE 7
Effect of killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) haplotype-B on relapse rate (RR).

KIR mismatched szerepe Haploidenticus-HSCT eredményére

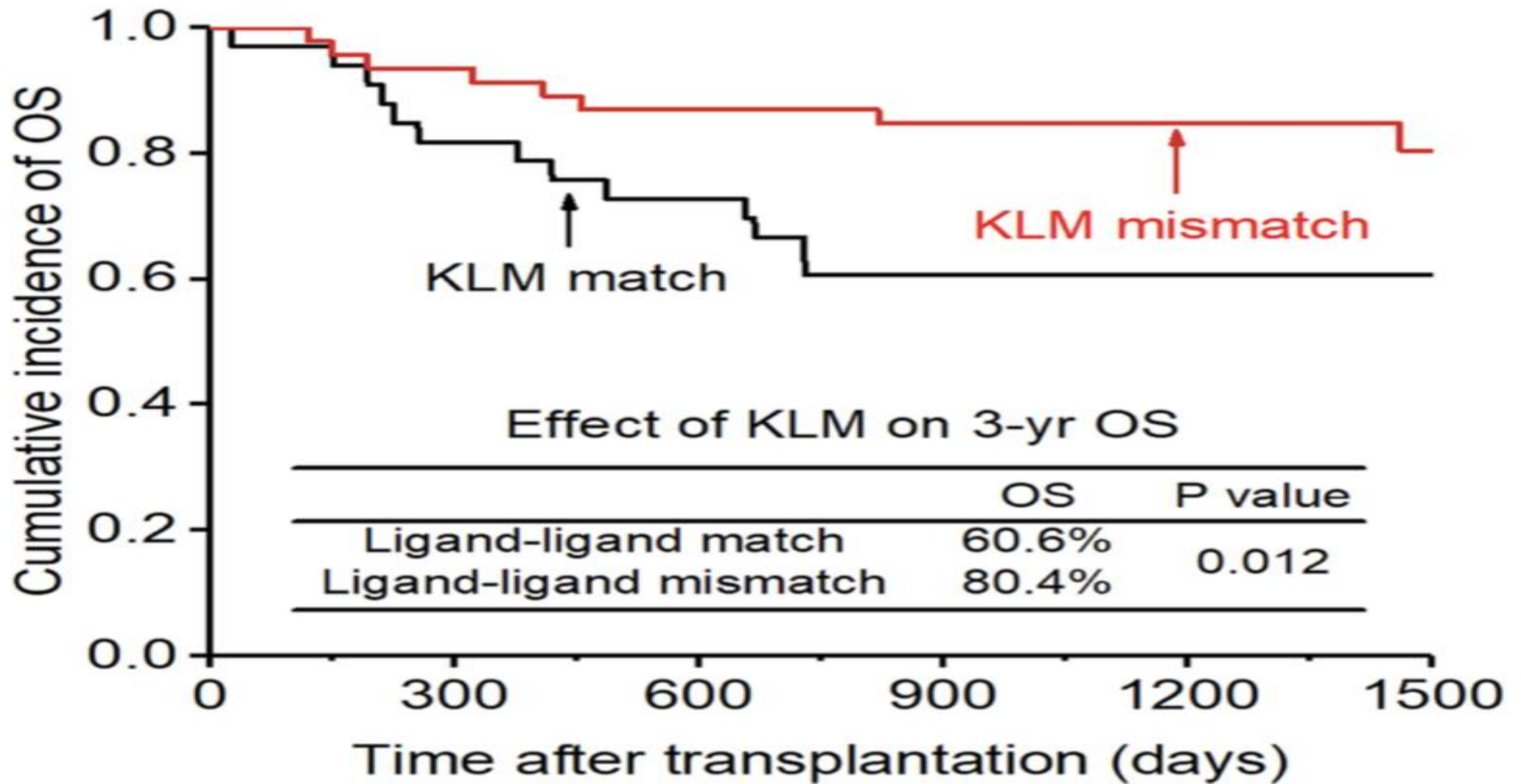


FIGURE 8
Effect of killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) ligand-ligand mismatch (KLM) on overall survival (OS).

KIR mismatched szerepe Haploidenticus-HSCT eredményére

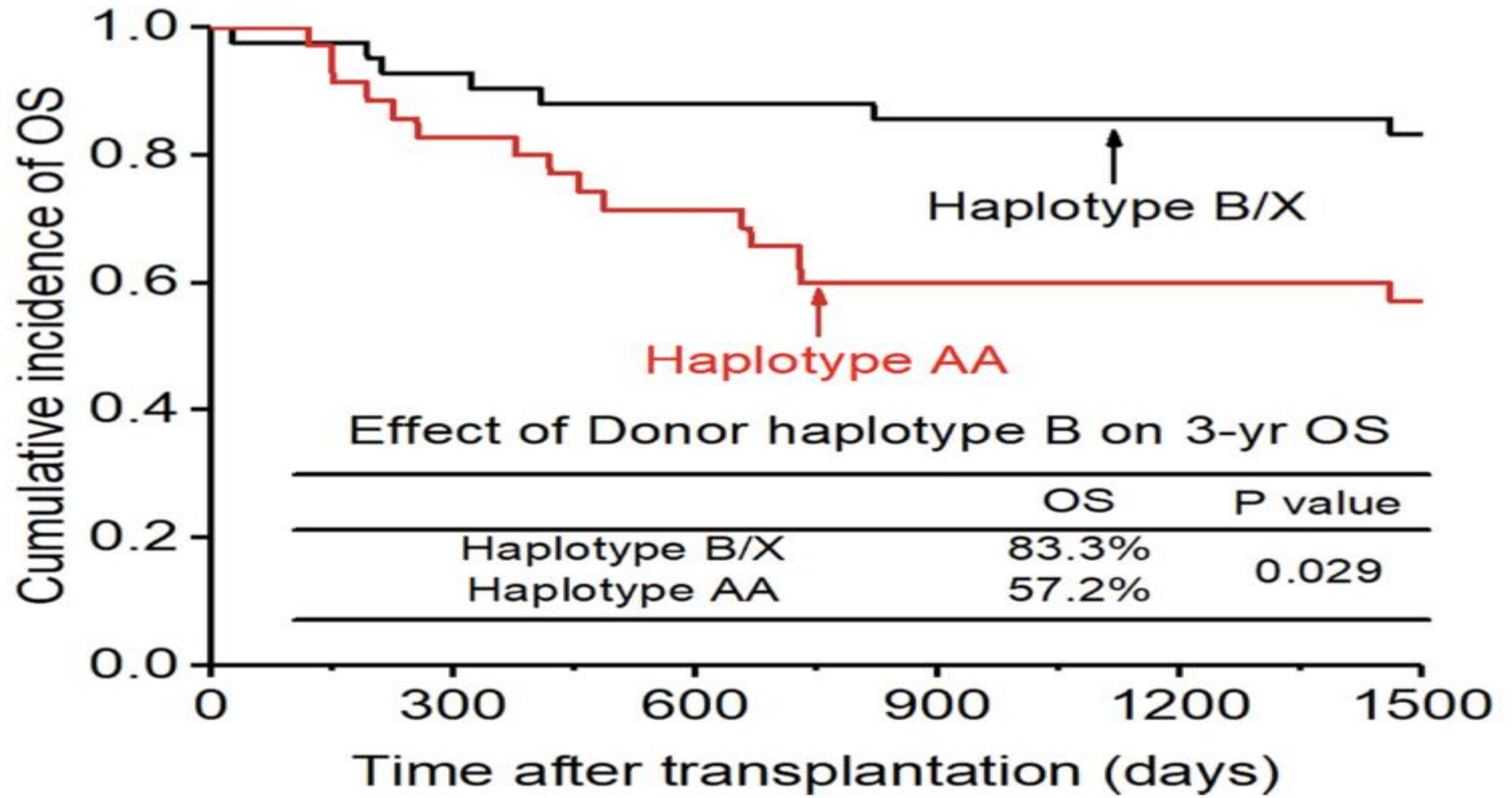
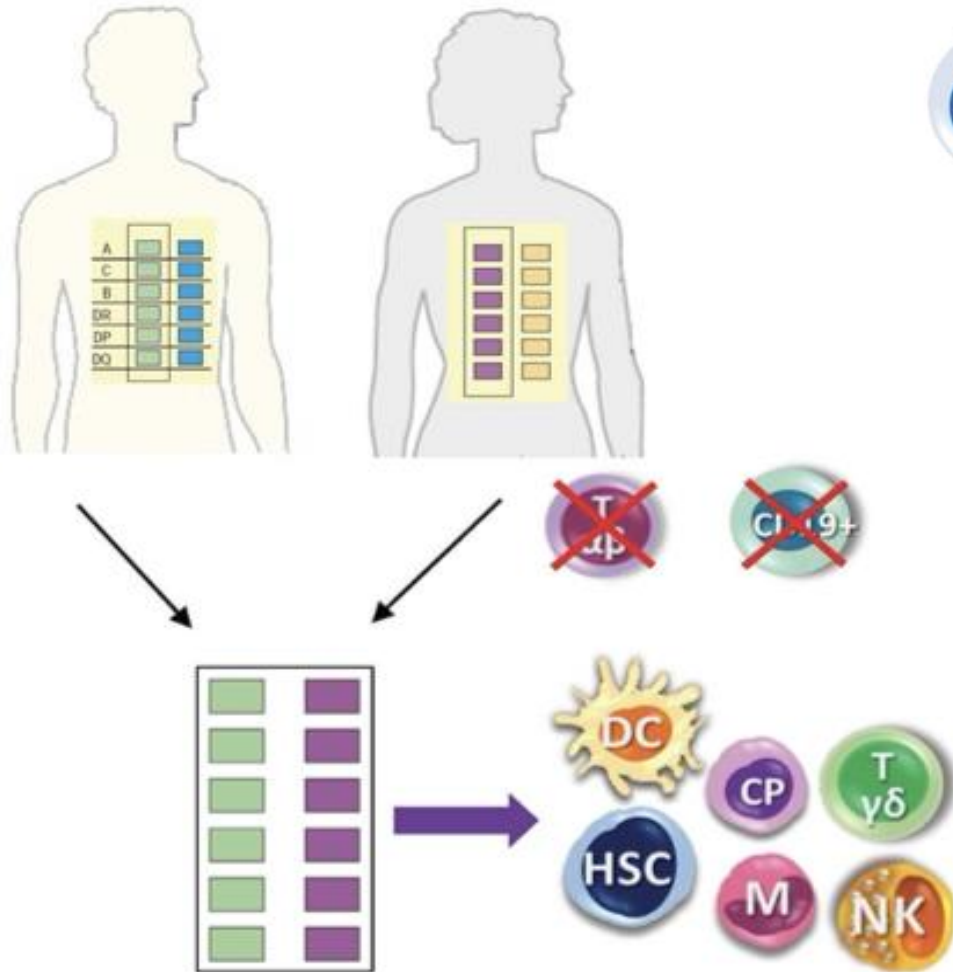


FIGURE 10
Effect of killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) haplotype-B on overall survival (OS).

TCR $\alpha\beta$ +CD19 dupla negatív szelekcióval végzett Haplo-HSCT-t követően adoptív immuntherápiás platformok

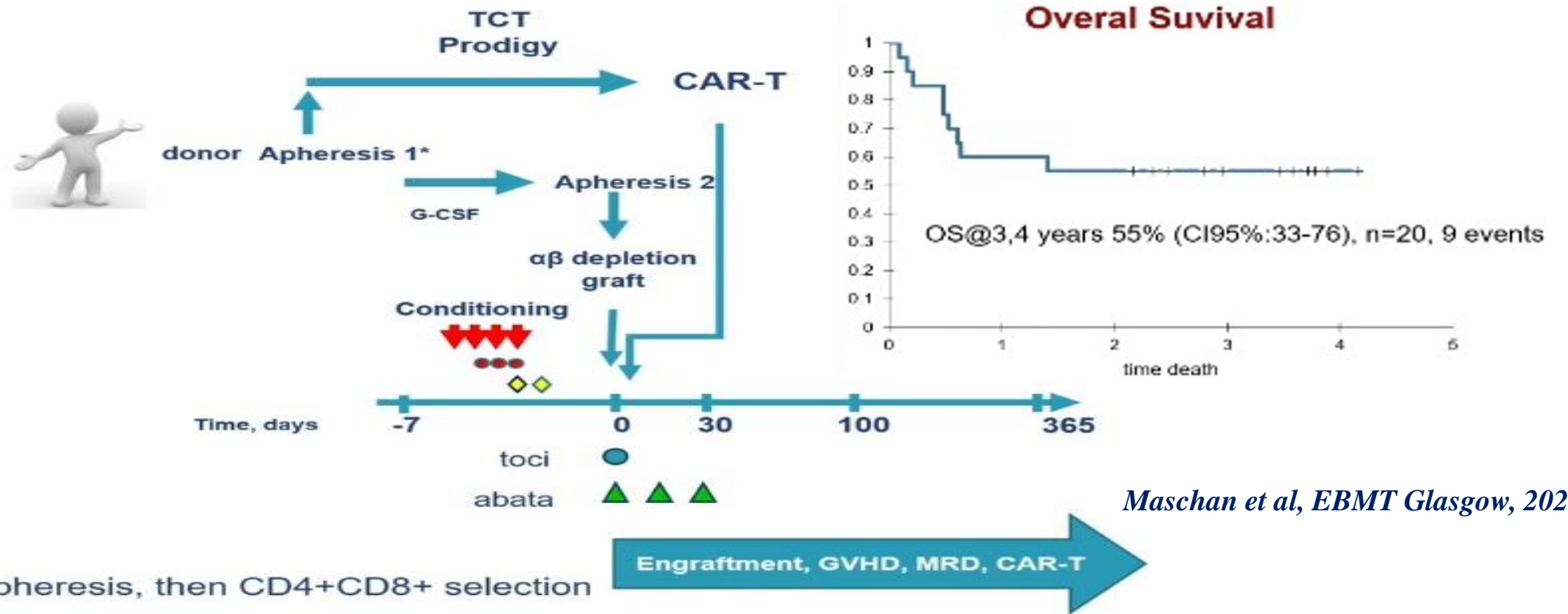
$\alpha\beta$ T-cell/CD19 B-cell depleted haploidentical HSCT

Post-HSCT allogeneic adoptive immunotherapy



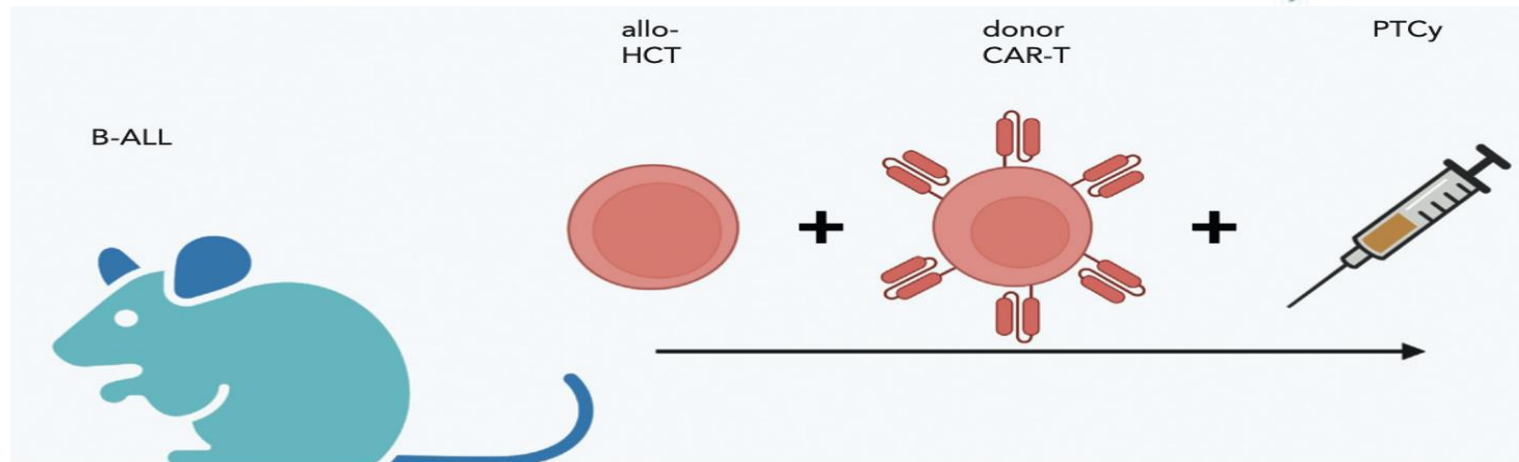
Előnyök	Hátrányok	Klinikai alkalmazás
Relative könnyű előállítás	Kevés validált antitest/antigén célpont	Leukemiák, szolid tumorok, kezelése
Célzott therápia (pl. CD19)	Mellékhatásokkal kapcsolódik	Immun reconstitutio elősegítése a HSCT után
Potencálisan univerzális donorokkal genome editing megközelítéssel (CRISPR/Cas9)	Költéges előállítási folyamat	

haplo CAR-T + HSCT concept



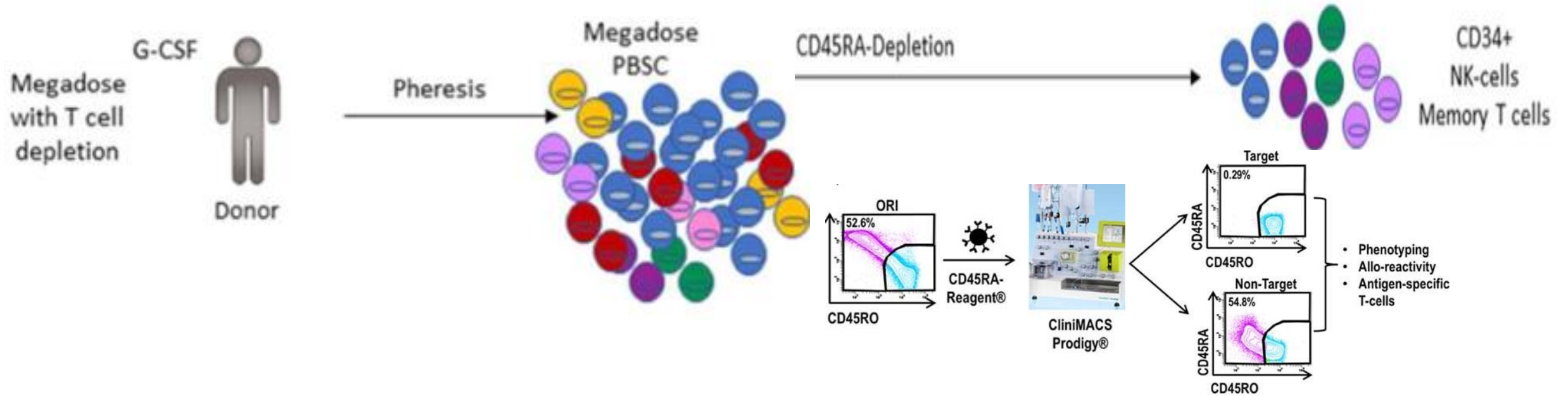
Maschan et al, EBMT Glasgow, 2024

*unstimulated lymphapheresis, then CD4+CD8+ selection



Schmidts, Blood, 2023

Ex-vivo T-sejt depléció (TCD): 4. CD34+ pozitív szelekció és-CD45RA+ negatív depléció



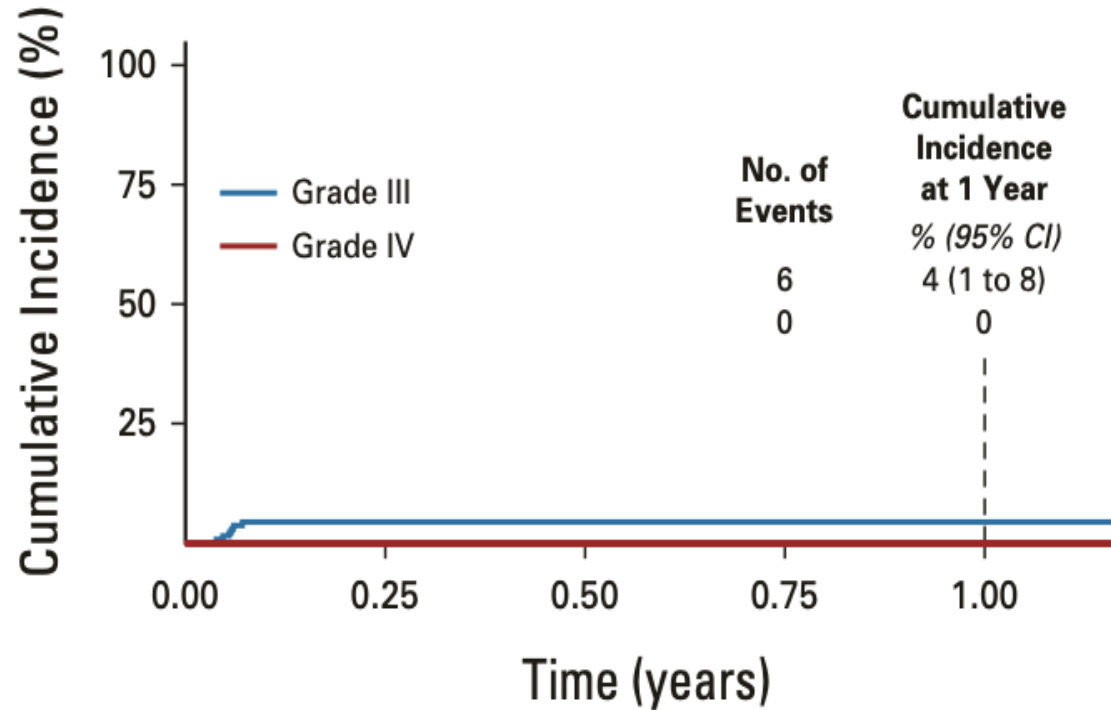
Hypothesis	Klinikai kimenetel
<p>G-CSF mobilizált megadózisú őssejt készítmény CD34+ szelekciója CD45RA negatív deplécióval kombinálva CliniMACS Prodigy/Plus rendszerrel</p> <p>NK-sejtek, memória T-sejtek, monocyták, DC-sejtek jelenléte</p>	<p>Engraftment arány megfelelő</p> <p>Nincs rejekció veszély</p> <p>3 éves OS 68,9%, LFS 62,2%</p> <p>TRM-11,5%</p> <p>Grade 2-4 aGVHD 36,1%, grade 3-4 aGVHD 29,2%, cGVHD 20,8%</p> <p>Relapsus 26,5%</p>

Naik et al, Blood, 2021, Baumeister et al, Frontiers in Immunol, 2020, Dhuyser et al, Front Immunol, 2022

Naive T-Cell Depletion to Prevent Chronic Graft-Versus-Host Disease

Cumulative incidence of (A) grade III-IV aGVHD, (B) grade II aGVHD,

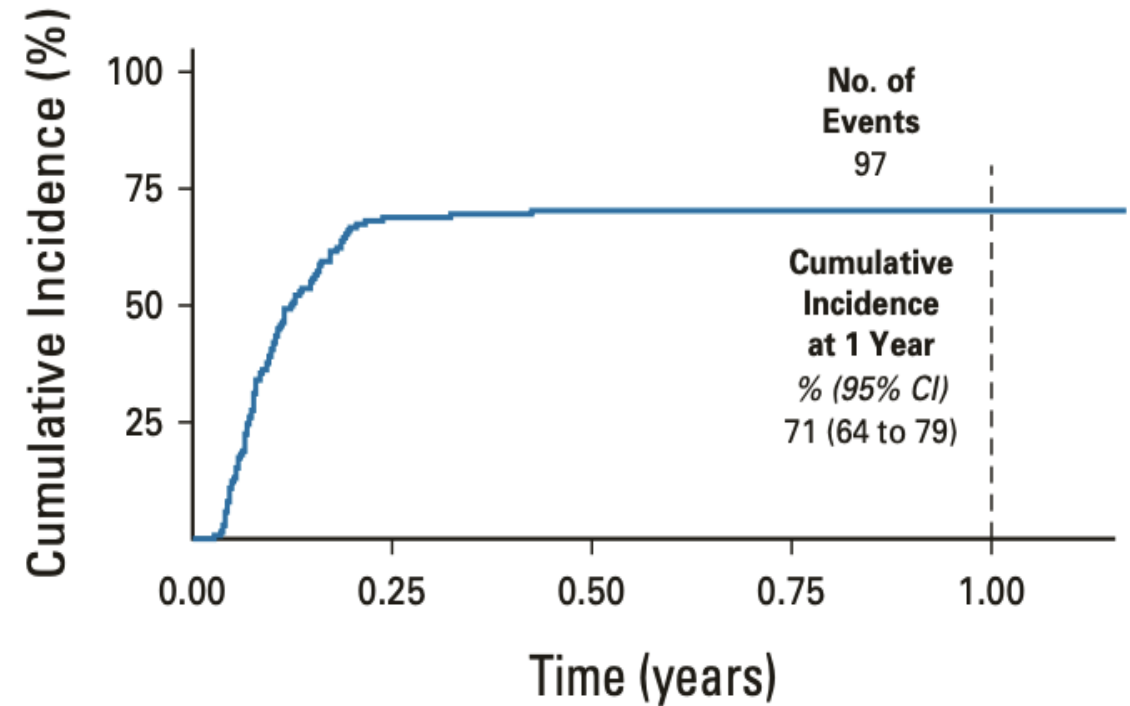
A



No. at risk:

— 138 126 123 115 108

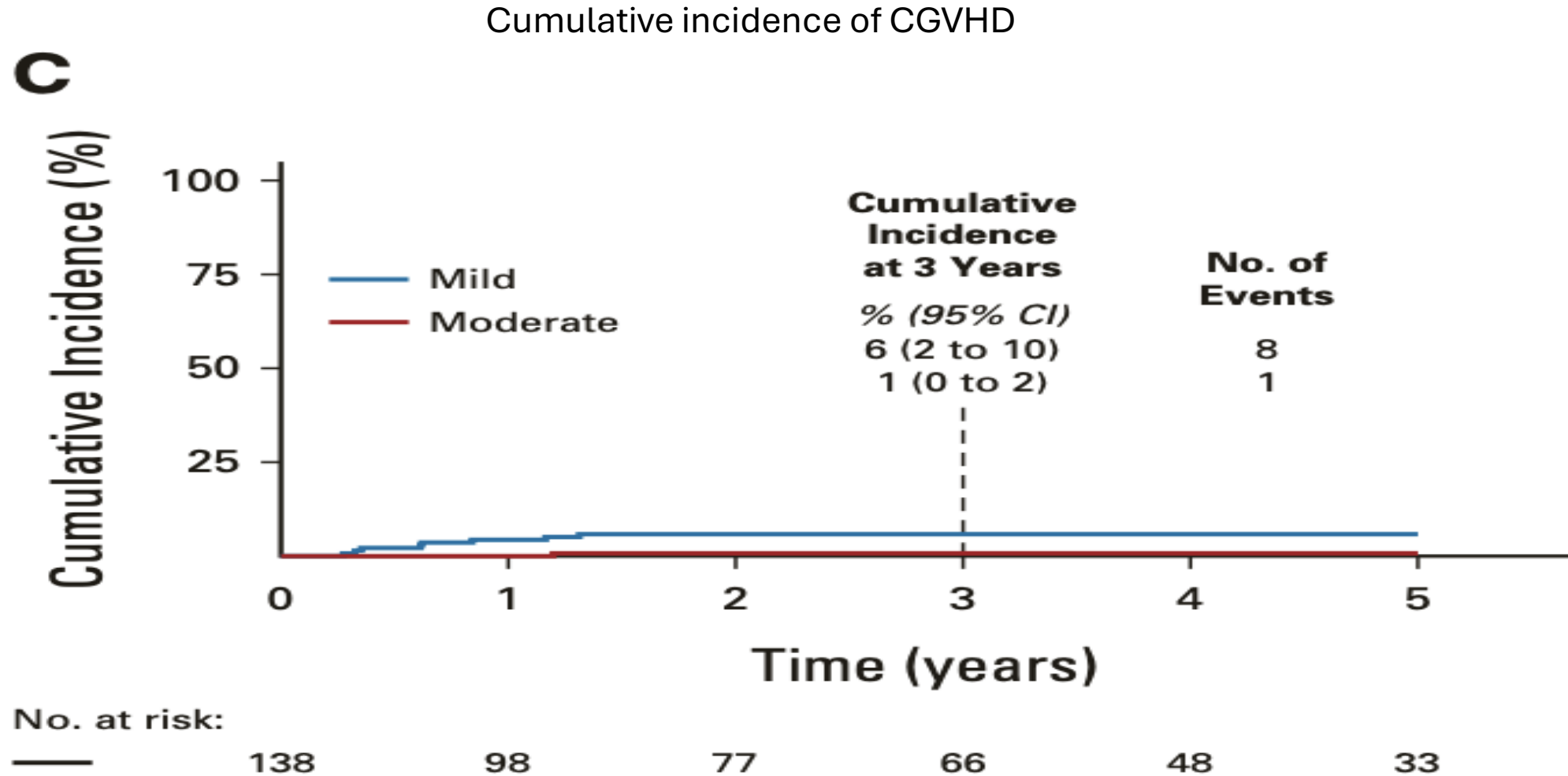
B



No. at risk:

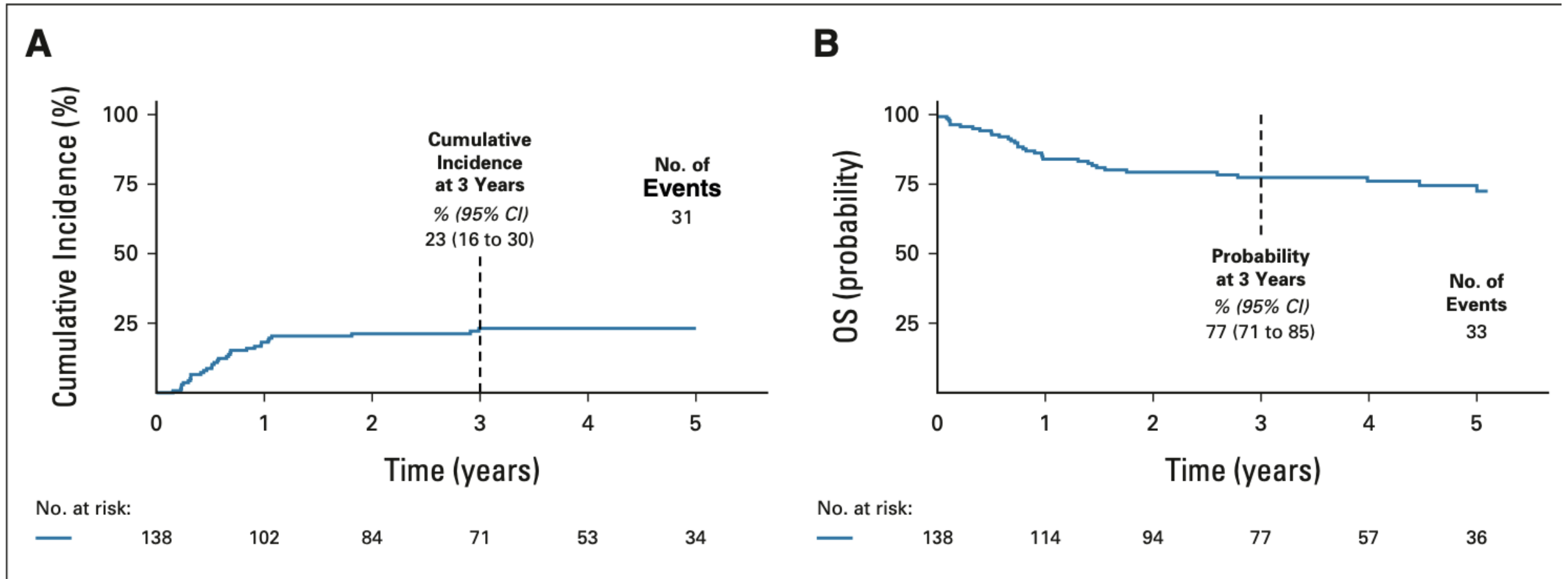
— 138 38 34 30 26

Naive T-Cell Depletion to Prevent Chronic Graft-Versus-Host Disease



Naive T-Cell Depletion to Prevent Chronic Graft-Versus-Host Disease

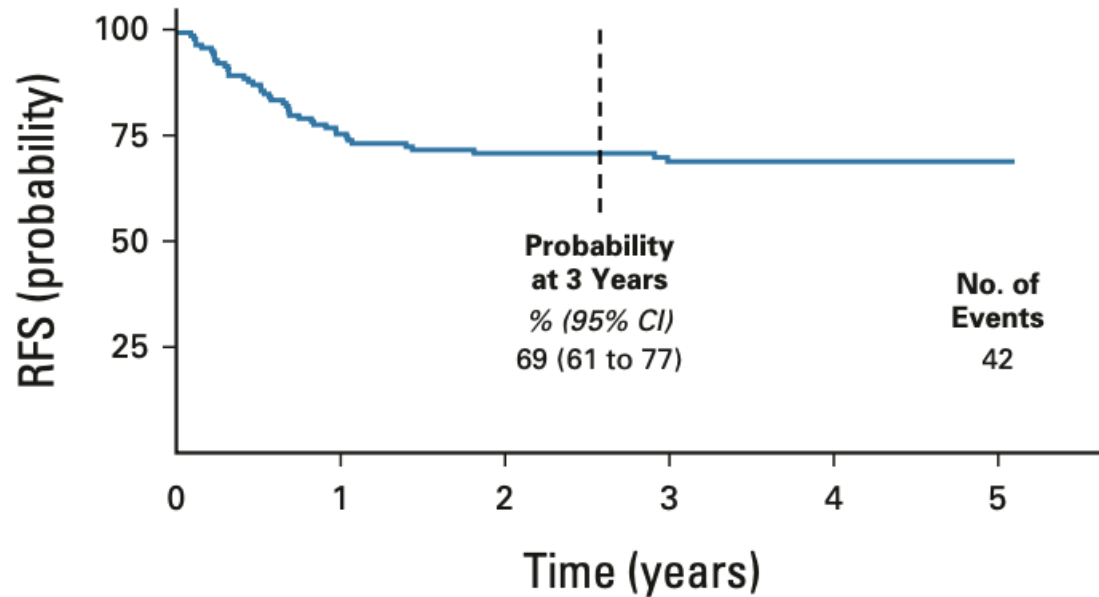
Cumulative incidence of Relapse and probability of OS



Naive T-Cell Depletion to Prevent Chronic Graft-Versus-Host Disease

Cumulative incidence of probability of RFS and CRFS (cGVHD-free, relapse-free survival)

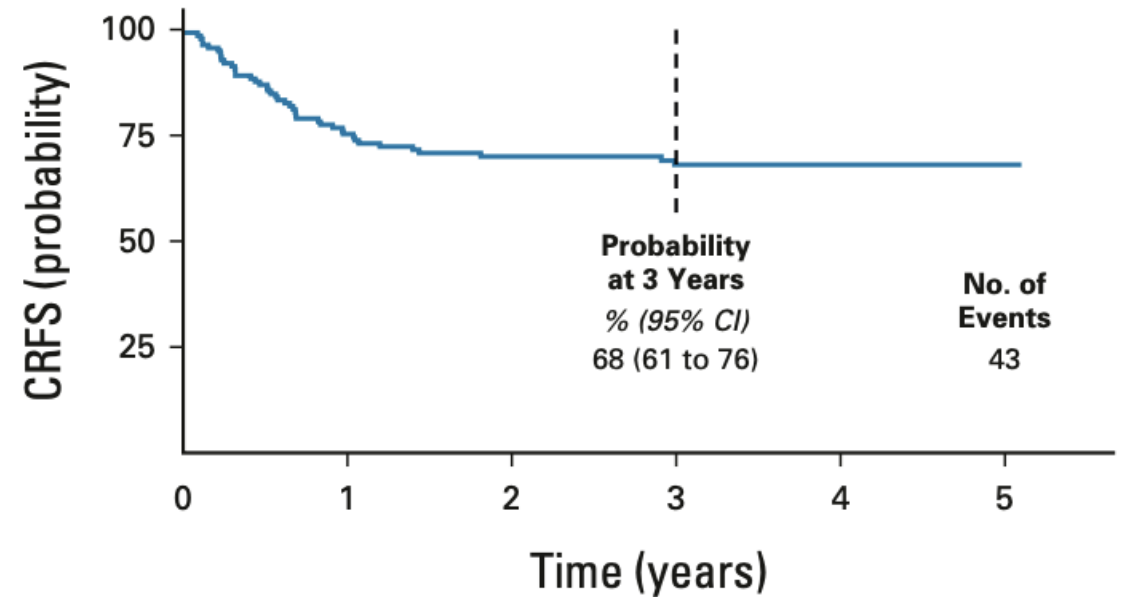
C



No. at risk:

— 138 102 84 71 53 34

D

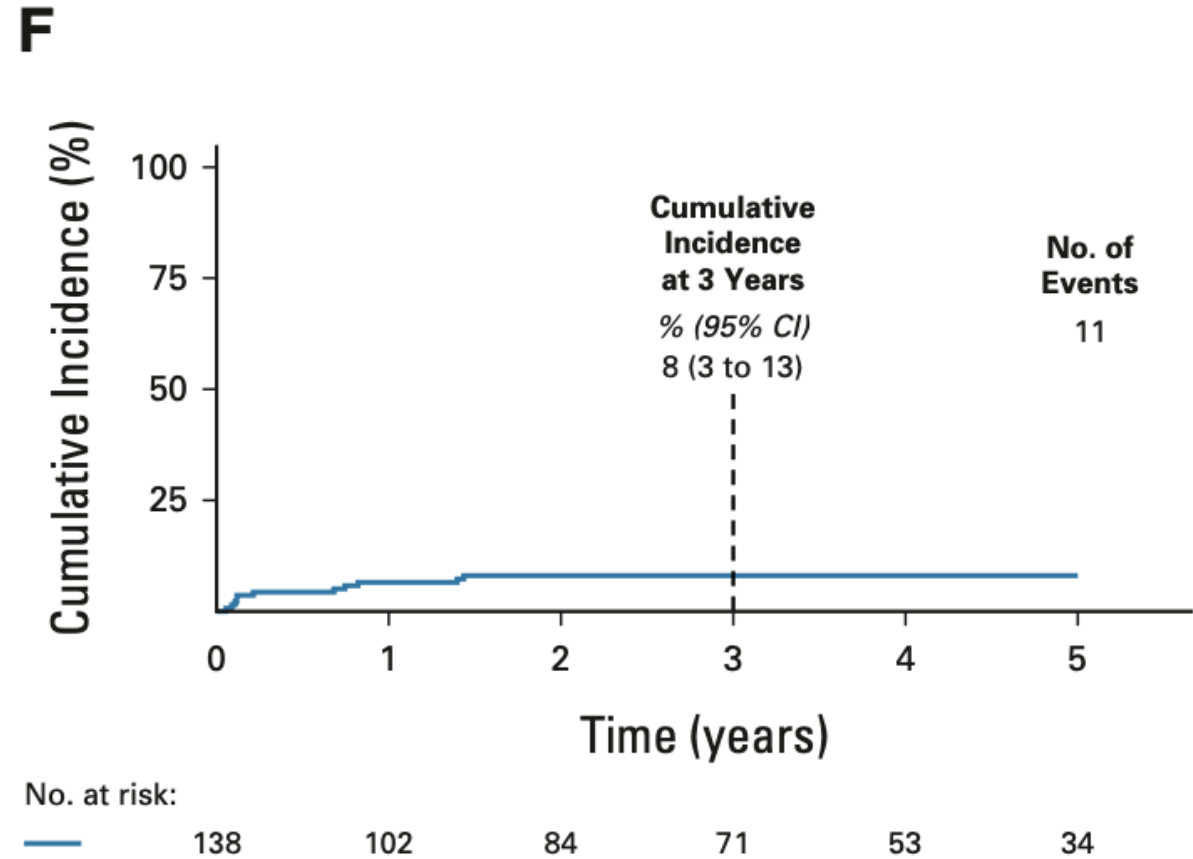
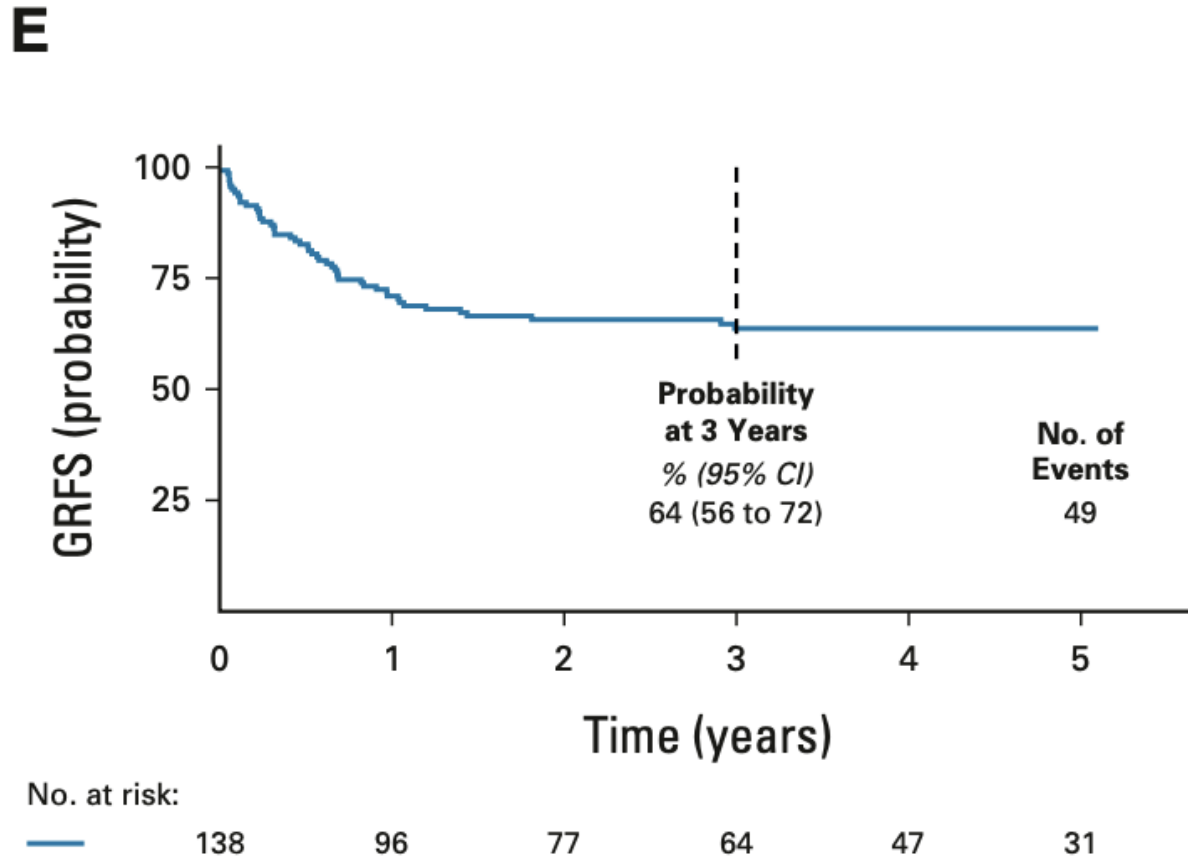


No. at risk:

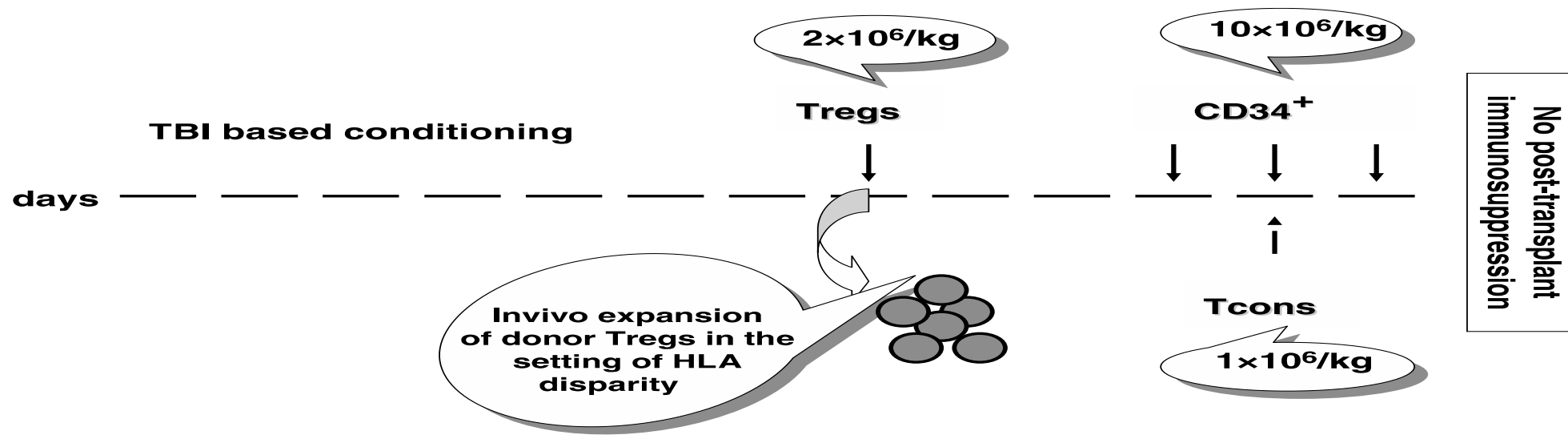
— 138 102 83 70 52 34

Naive T-Cell Depletion to Prevent Chronic Graft-Versus-Host Disease

Cumulative incidence of probability of GRFS (GVHD-free, relapse-free survival) and NRM



Ex-vivo T-sejt depléció (TCD): 4. Adoptive T-cell add-back-Treg/Tcons infúzió



Methodika és Hypothesis

Teljesen automatizált Miltenyi Biotec rendszer: Treg: leukapheresis termék CD8+/CD19+ kettős negatív depléciója, majd CD25+ sejtek pozitív szelekciója immunmagnetikus szelekcióval.

Tcons: CD19+ negatív szelekció.

CD34+: CD34+ pozitív szelekciója.

Donor eredetű Treg csökkenti az aGVHD-t

Treg+conventionalis T-sejt Co-infúziója gyorsítja az immunreconstitutiót és aGVHD prevencióját eredményezi

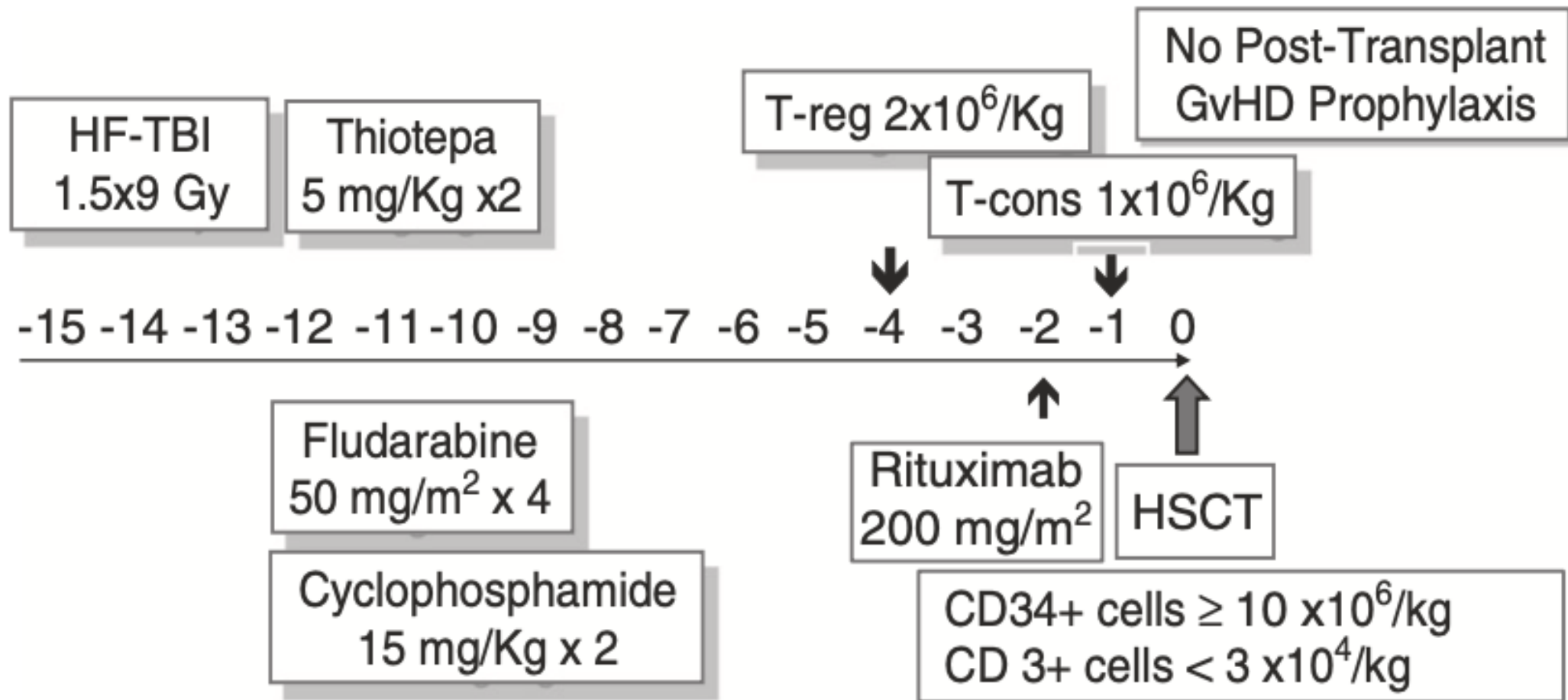
Igen alacsony relapsus arány

Klinikai kimenetel

Treg/Tcon: számos kruciális tényező szükséges:

1. GVHD preventio: Treg/Tcons arány 2:1 legyen
 2. Treg-et 3-4 nappal a Tcons előtt kell beadni
 3. GVHD pharmacologiai prophylaxist nem adunk- GVL hatás kiaknázására- Tcons GVL hatása, hogy felismeri a minorMHC Ag-eket-magas rizikójú leukaemiában a relapsust csökkenti
- Engraftment arány 95%
Grade 2-4 aGVHD 15%, cGVHD nincs.
4 éves DSF 56%

Haplo-HSCT nagyon magas rizikójú akut leukemiában: T-reg+konvencionális T-sejt+CD34+ szelekció pharmacológiai GVHD prophylaxis nélkül



Haplo-HSCT nagyon magas rizikójú akut leukemiában: T-reg+konvencionális T-sejt+CD34+ szelekció farmakológiai GVHD prophylaxis nélkül

**Graft: megadose of CD34+ őssejt (átlag $12.4 \times 10^6/\text{Kg}$), Treg ($2 \times 10^6/\text{Kg}$) and Tcon ($0.5\text{--}1 \times 10^6/\text{Kg}$).
Összes betegnél engraftment. Relapsus 5%, NRM 15%, GRFS $60 \pm 0.5\%$ (95% CI: 2.1–4.2).**

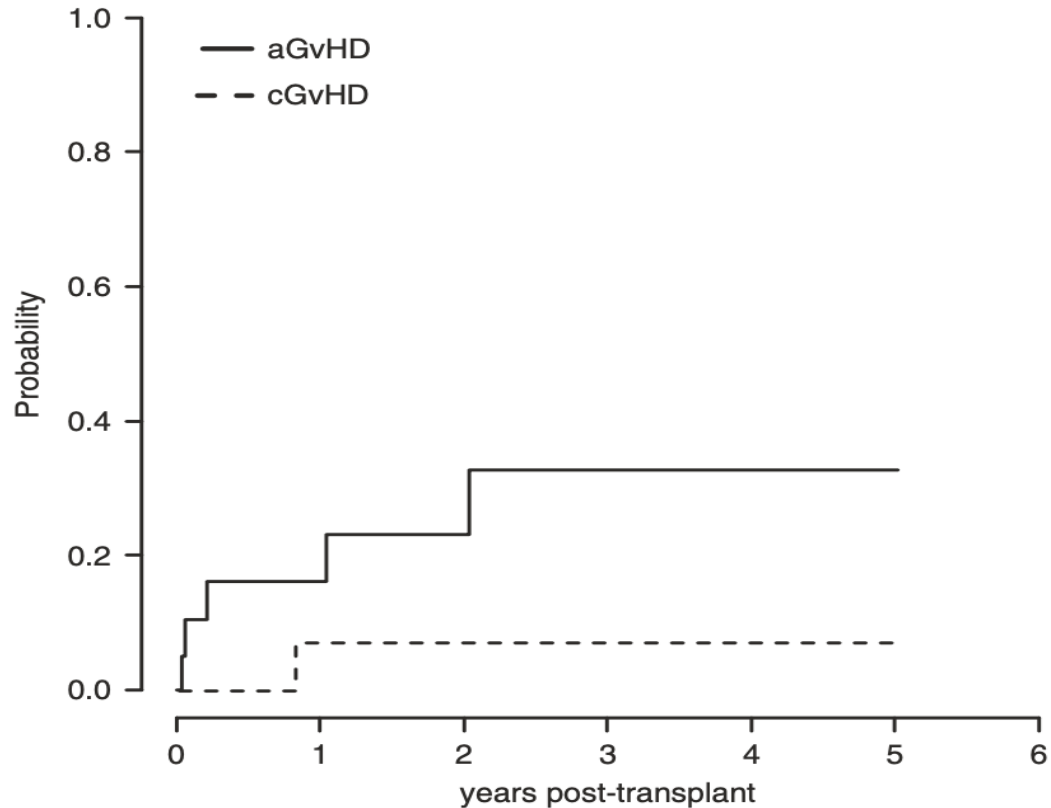


Fig. 2 Graft-versus-Host Disease. Cumulative incidence of aGvHD (dashed line) and cGvHD (solid line) after transplantation.

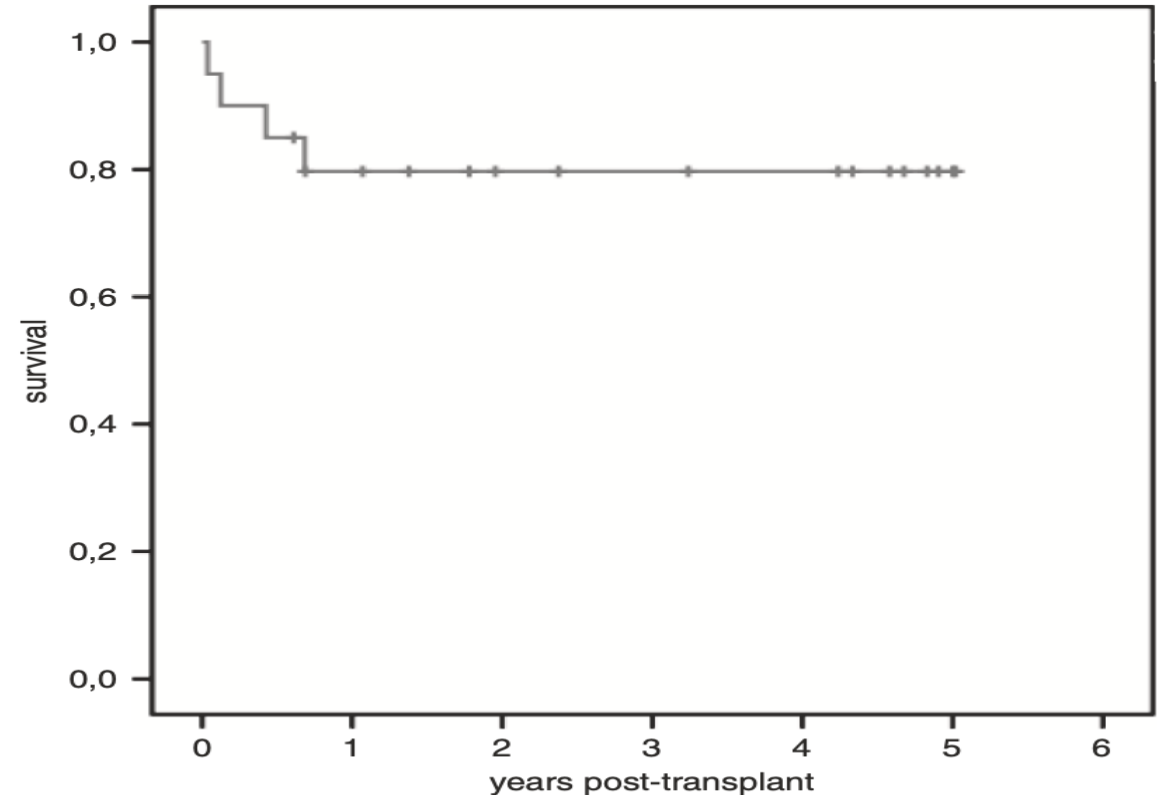


Fig. 7 GRFS. Extensive Chronic GvHD/relapse-free survival after transplantation.

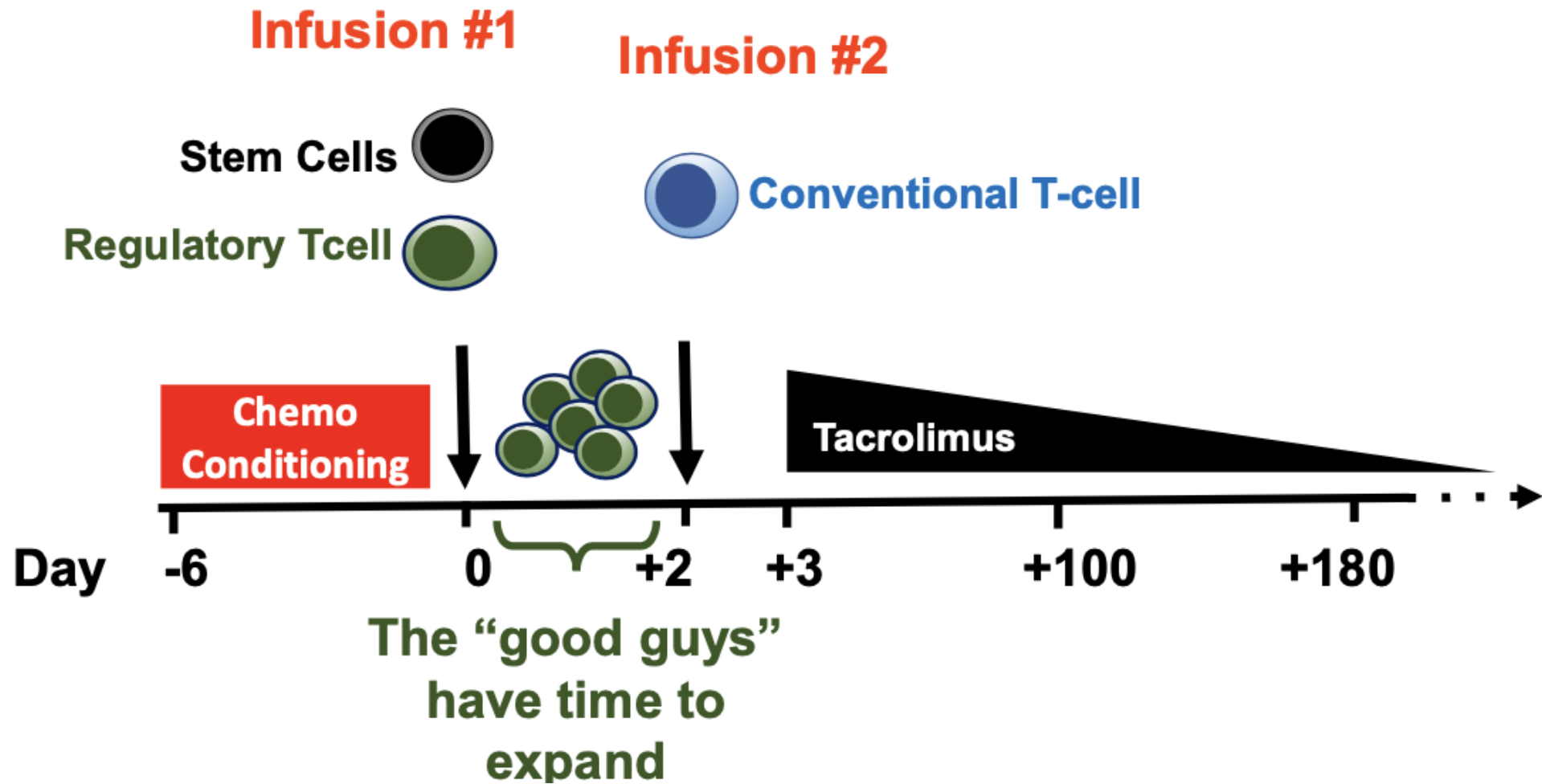
Treg/Tcon HSCT létjogosultságának magyarázata és összefoglalás

Treg alacsony arányú expressziója CXCR4 BM homing receptornak, ezért nem homing-ol a BM-ben, azonban az otthona a periphaeria, ahol regulálja a Tcon-t és megvéd a GVHD kialakulásától. Ellentétben a Tcon CXCR4-et expresszál és a BM-ben homing-ol, ahol kifejti a GVL hatást és nem találkozik a Treg-el.

Összefoglalva, a haploidentikus transzplantációs protokoll, amely egy életkorhoz igazított myeloablatív kondicionáló kezelést Treg/Tcon adoptív immunterápiával kombinálja, figyelemre méltóan alacsony CIR és cGVHD arányt biztosított.

A Treg/Tcon immunterápia kombinációján alapuló, életkorhoz igazított myeloablatív transzplantációs protokoll kialakítása minden bizonnyal kihívást jelentő cél. Elismerjük, hogy egy ilyen transzplantációs protokoll bonyolultnak tűnhet, mivel a sejtszelekcióval kapcsolatos szakértelmet igényel. A sejtszelekció azonban automatizált rendszerek használatán alapul, és egyszerű és reprodukálható, mivel kereskedelmi forgalomban kapható kit-eket használ. Elismerjük, hogy a graft-manipulációk költségeitől való félelem (a transzplantáció utáni PTCY költségeihez képest) valószínűtlenné teheti a más központokba történő alkalmazását.

“Let’s help the GOOD guys” approach: ORCA-T



Rotta: Celebrating a Second Chance at Life Survivorship Symposium, 2023

ORCA-T: Results

	ORCA-T (n = 127)	CIBMTR Control (n = 375)
Patients with acute GVHD g_≥3 180 days post transplant	5%	16%
Patients with chronic GVHD 1 year post transplant	6%	38%
Relapse free survival 1 year post transplant	81%	62%
Non Relapse mortality 1 year post transplant	5%	10%
Overall Survival 1 year post transplant	91%	68%
Patients living without disease and without GVHD 1 year post transplant	76%	34%

A multi-center randomized controlled phase 3 trial comparing Orca-T to standard of care is currently enrolling across the US (NCT05316701).

Rotta: Celebrating a Second Chance at Life Survivorship Symposium, 2023

Allogén-HSCT esetén a donor választás sorrendje

1.	MSD (HLA-identikus testvérdonor)
2.	10/10 vagy jobb egyezéssel MUD
3.	Haploidenticus-DSA fontos szempont PTCY GVHD prophylaxis preferált GIAC magas GVHD incidenciával társul TCR$\alpha\beta$+CD19 TCD-rejekció, KIR és NK-sejtek megértése?
4.	7/8 egyezéssel MUD
5.	UCB

Allogén Haploidenticus-HSCT esetén a donor választás algoritmus a EBMT ajánlása szerint

T-sejt depletio (ex vivo)	T-sejt repletio (PTCY)
No DSA (MFI < 1000)	No DSA (MFI < 1000) ? (<i>Luznik et al MFI < 5000 megenged, vannak desensitisationis terápiák is!</i>)
NK-sejt alloreaktív donor	Fiatalabb donor az idősebbel szemben
Fiatalabb donor az idősebbel szemben	Férfi donor férfi recipiensnek
Férfi donor férfi recipiensnek	Testvér vagy gyermek donor a szülő donorral szemben
Elsőfokú rokon donor a másodfokú donorral szemben	Szülő donorok esetén az apa preferált az anyával szemben
AB0 vércsoport egyező donor	Donor KIR ligand egyezés a recipienssel
CMV+ donor a CMV+ recipienseknek	Donor NIMA mismatch a NIPHA mismatch-el szemben
Donor NIMA mismatch a NIPHA mismatch-el szemben	