

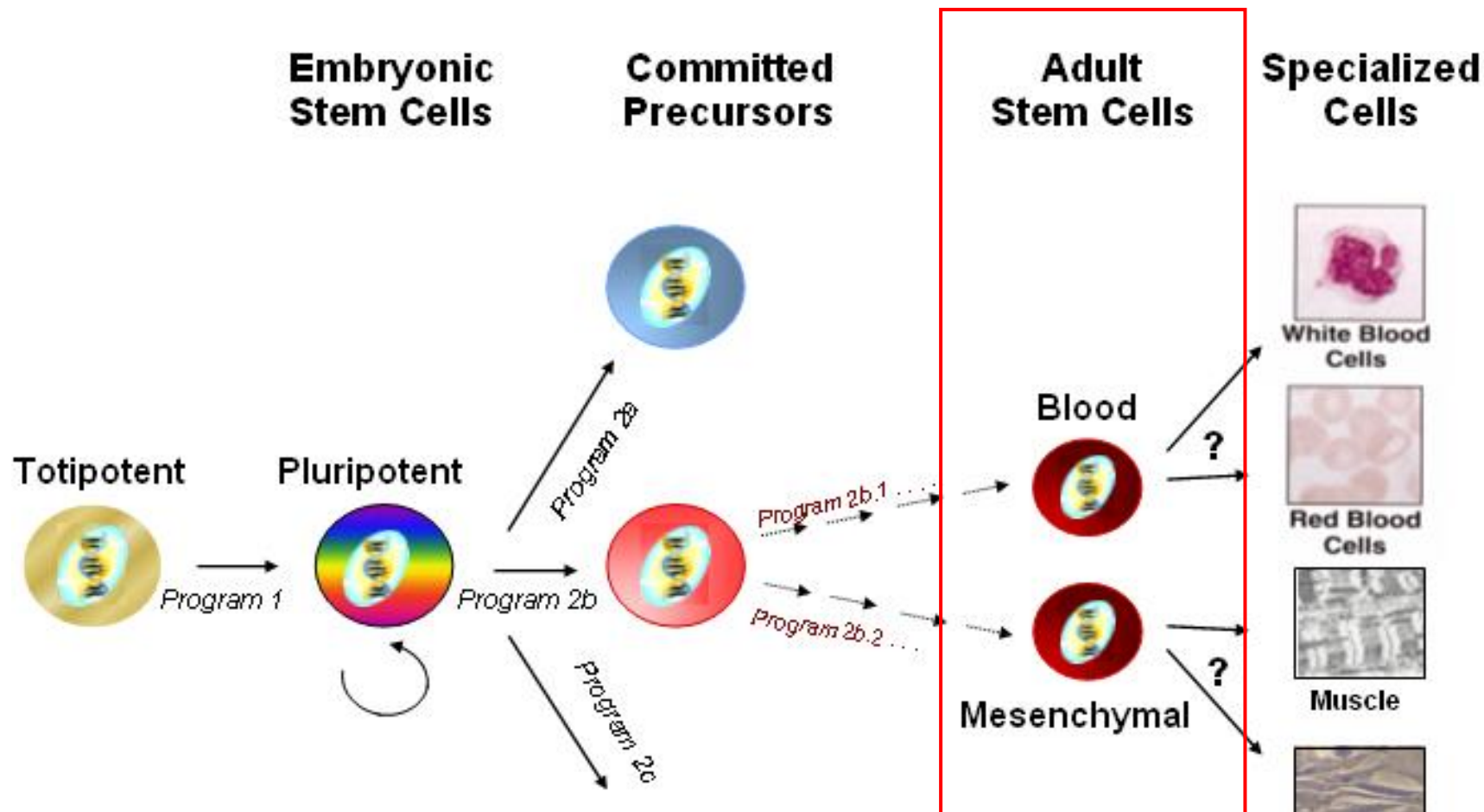


A MAGYAR
TUDOMÁNY
ÜNNEPE

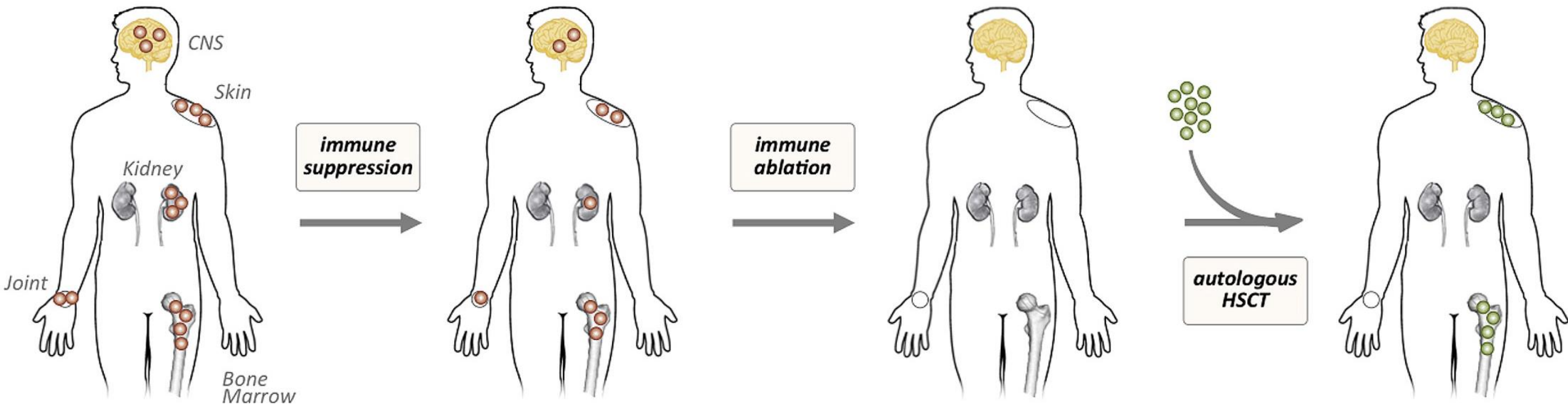
(Auto)immun betegségek őssejtterápiája HSCT - MSC

MASSZI TAMÁS

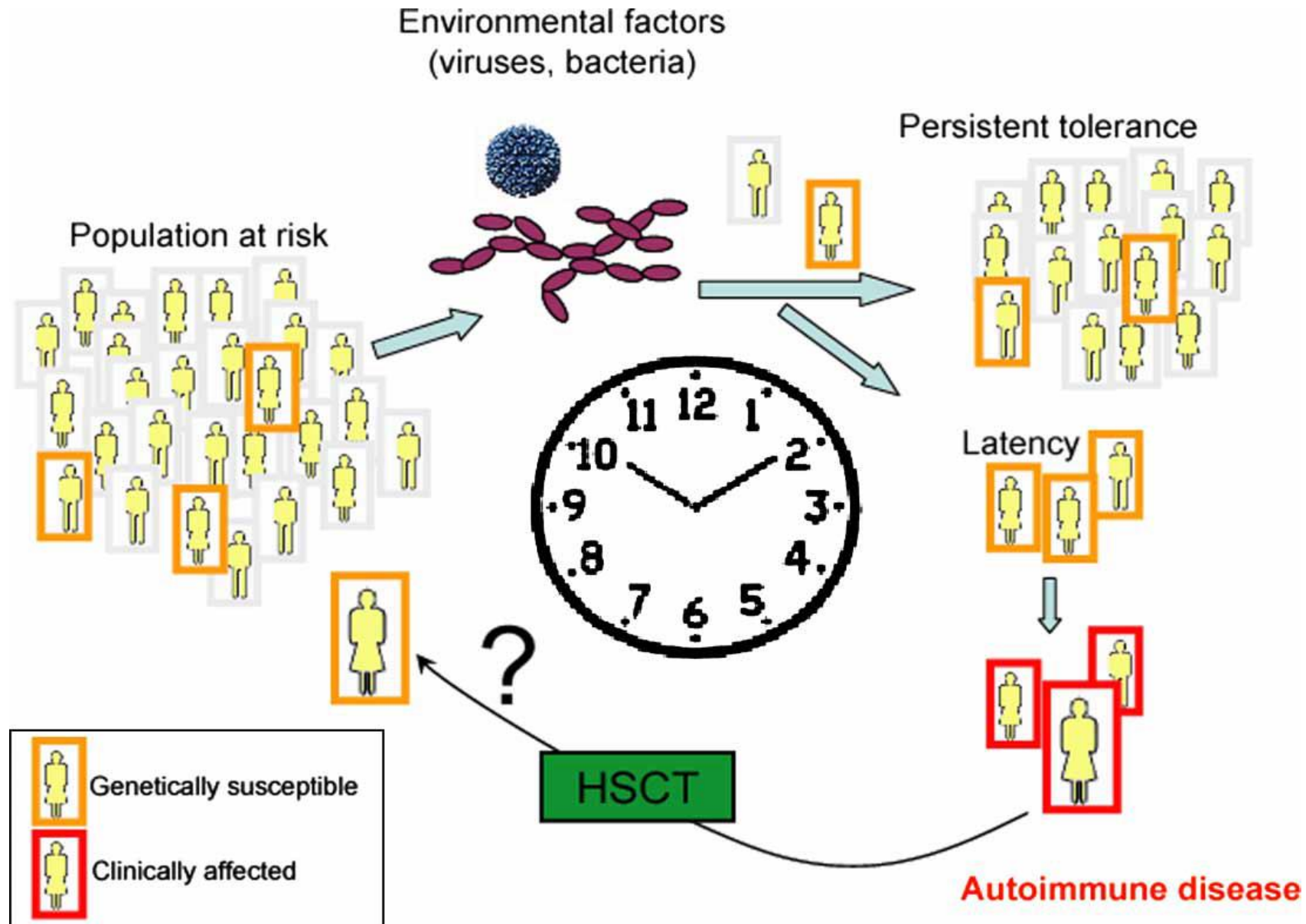
Milyen őssejtekről fogok beszélni?






Autológ vérőssejt átültetés autoimmun betegségekben



Visszaállítjuk az immunrendszer óráját



-  Neutrophil
-  Memory Lymphocyte
-  Naive Lymphocyte

Infusion of autologous HSCs

stem cell harvest

CY+G-CSF

CY+ATG

Thymic reactivation

Lymphocyte expansion

Neutrophil recovery



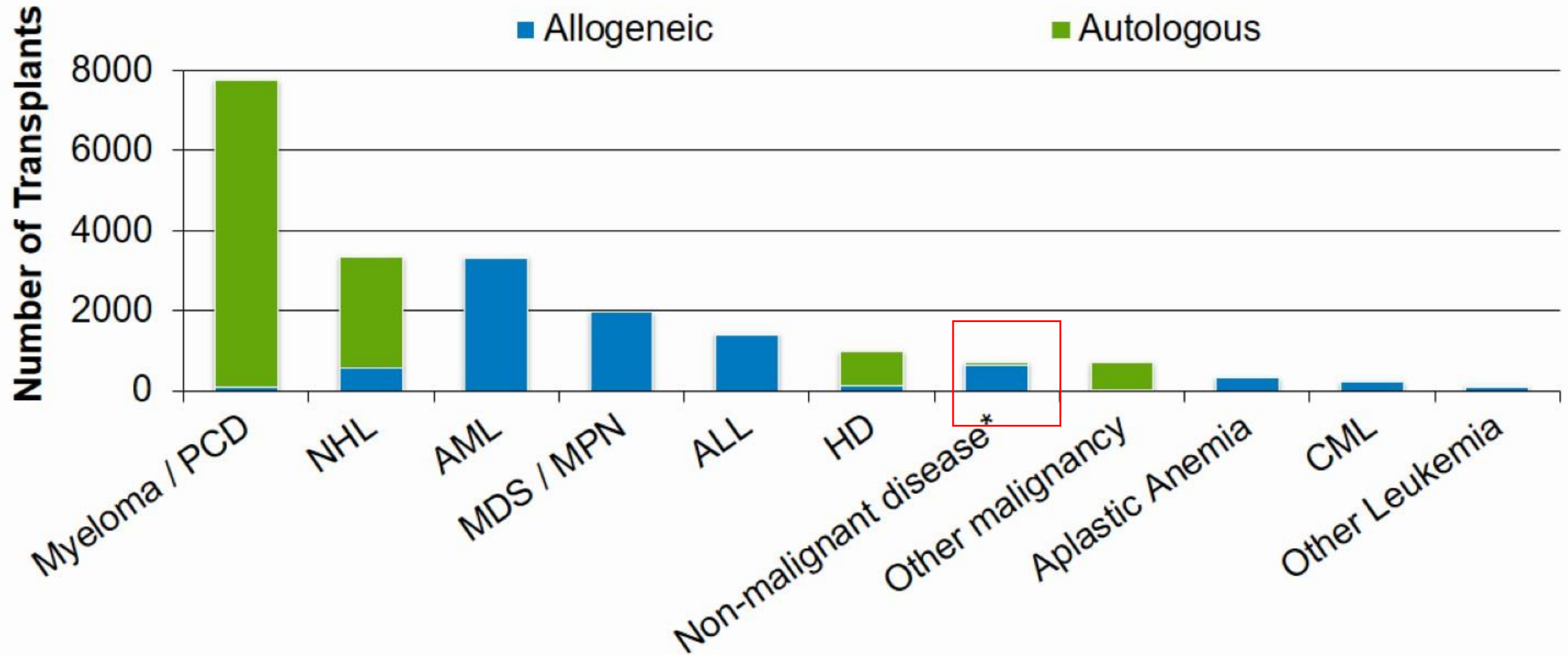
Weeks

Mobilization

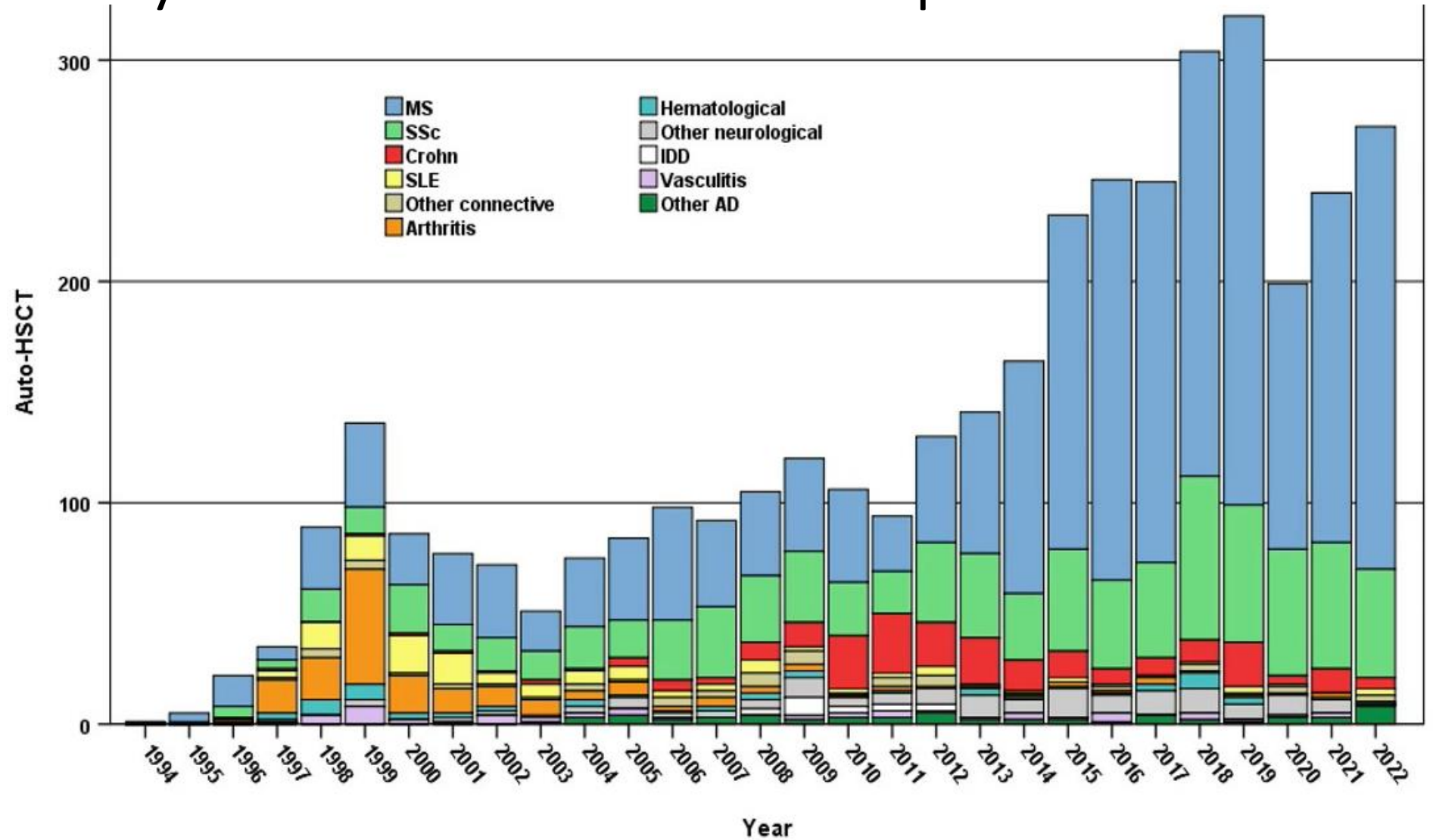
Conditioning

Immune reconstitution

Indications for Hematopoietic Cell Transplant in the US, 2019



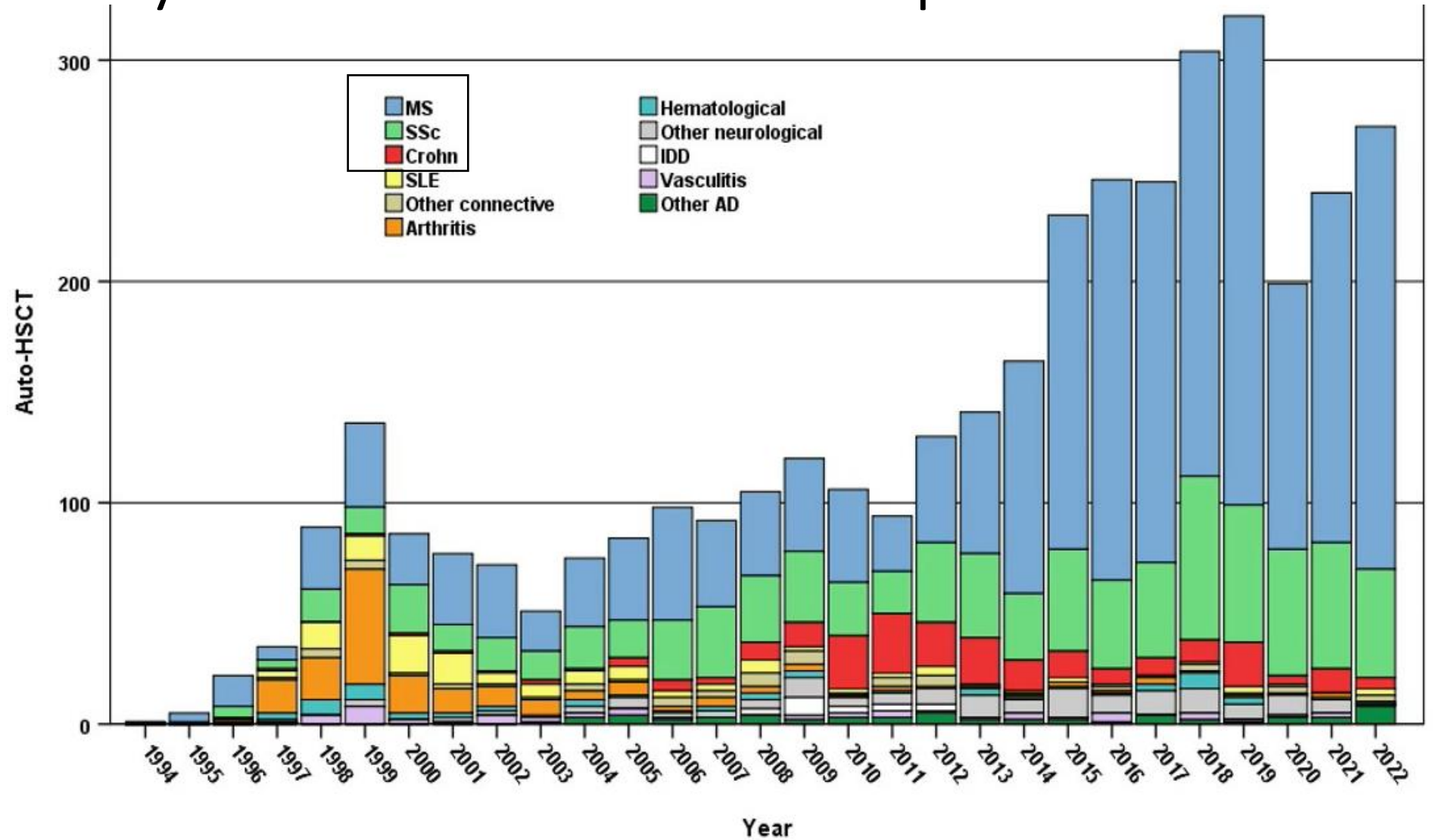
ASCT súlyos autoimmun kórképekben



ASCT súlyos autoimmun kórképekben

**Ez elmúlt 10 év
leggyakoribb
Indikációi:**

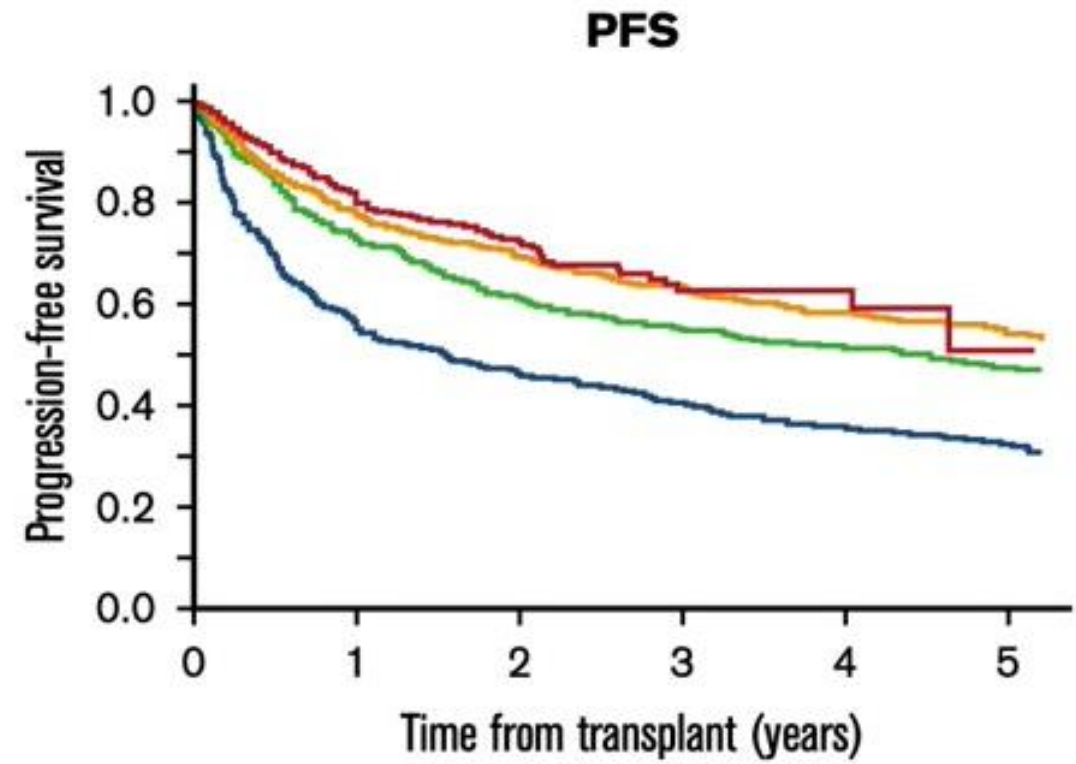
**Sclerosis multiplex
Sisztémás sclerosis
Crohn betegség**



EBMT Autoimmun betegségek munkacsoportja

2 évtizedes tapasztalat – folyamatos javulás

- Betegválasztás
- Transzplant technika



Year of transplant	number of at-risk patients					
— 1995-1999	280	155	124	105	92	82
— 2000-2004	326	229	178	153	138	124
— 2005-2010	482	314	248	199	166	129
— 2011-2015	601	246	129	52	19	3

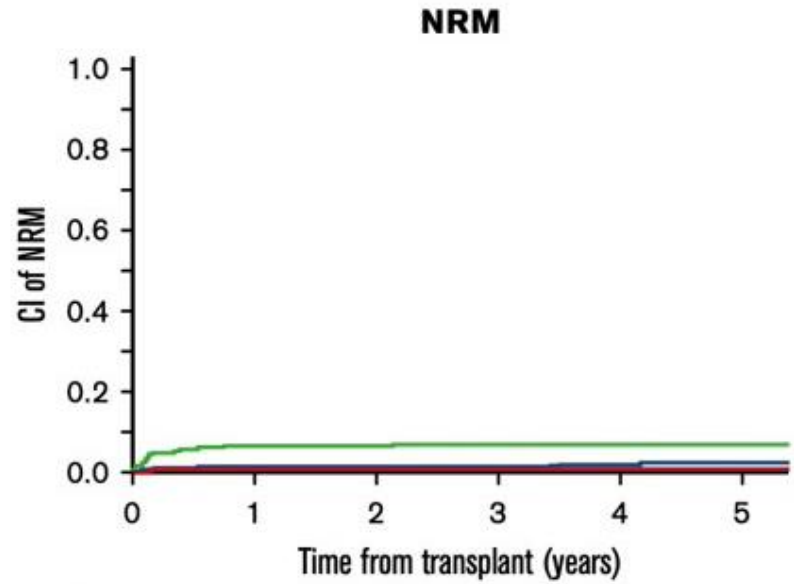
EBMT Autoimmun betegségek munkacsoportja

2 évtizedes tapasztalat

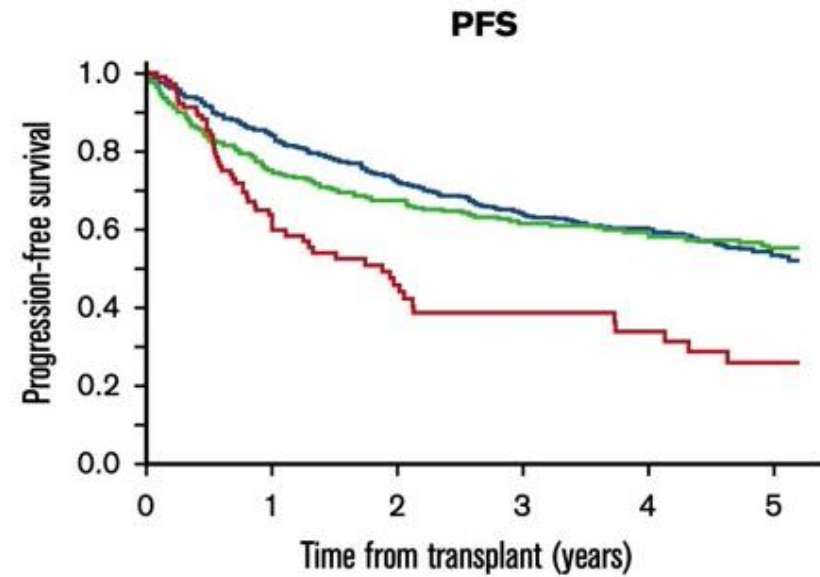
-Betegválasztás

-Transzplant technika

A követési idő legtöbbször nem elég hosszú
(5 év körül)



Diagnosis						
MS	756	430	300	224	183	140
SSc	349	208	156	114	95	79
CD	109	50	27	19	14	8

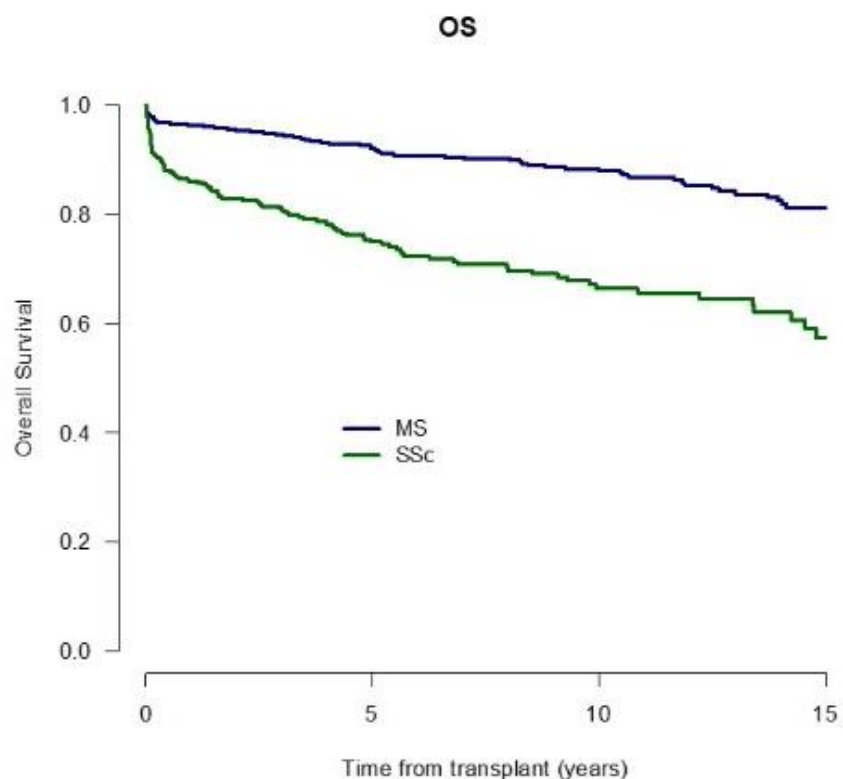


2013 előtti ASCT eredmények hosszú követéssel

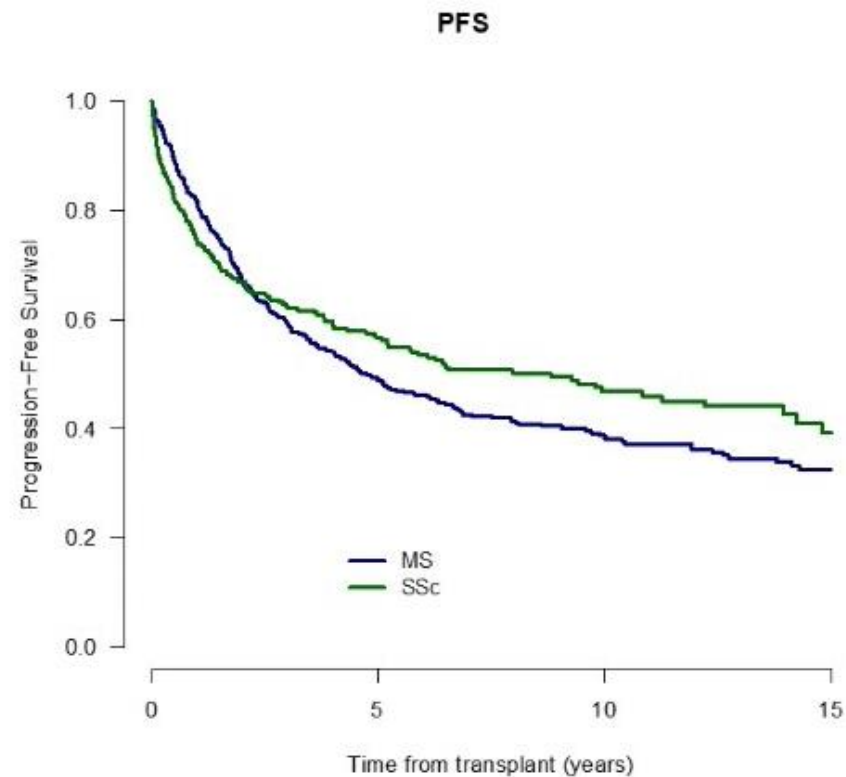
Diagnosis	MS	SSc	Crohn's	SLE
n	532	321	96	84
time from transplant (years)	17 (10-28)	16 (10-29)	13 (10-21)	21 (11-27)
FU (yrs), pts alive	9y (<1-25)	8y (<1-24)	8y (<1-19)	6y (<1-26)
age at HSCT	36y (18-65)	44y (19-69)	33y (20-58)	33y (18-56)
M/F (%)	42/58	34/66	43/55	11/89
State (dead / alive, %)	15/85 (%)	31.5/68.5 (%)	7/93 (%)	25/75 (%)
time to death (months)	62 (<1-277)	19 (<1-305)	92 (<1-163)	5,5 (<1-110)

Time variables are reported as median (range)

EBMT ASCT eredmények hosszú követéssel

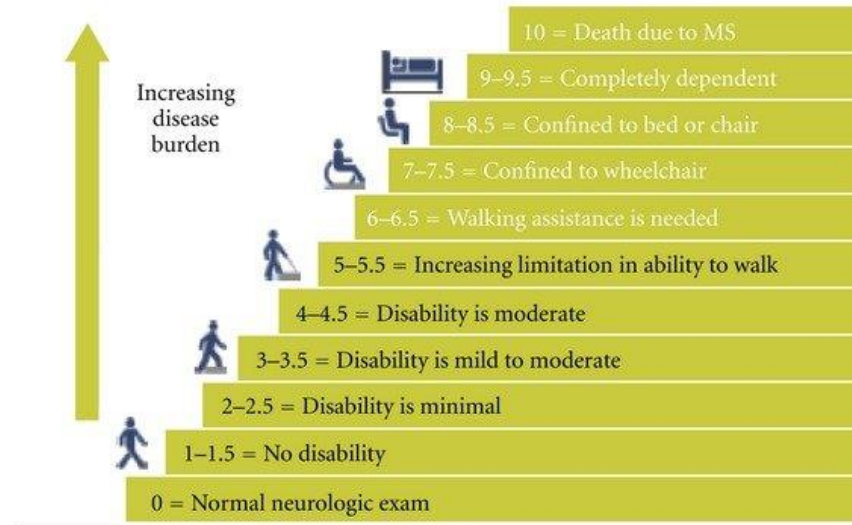
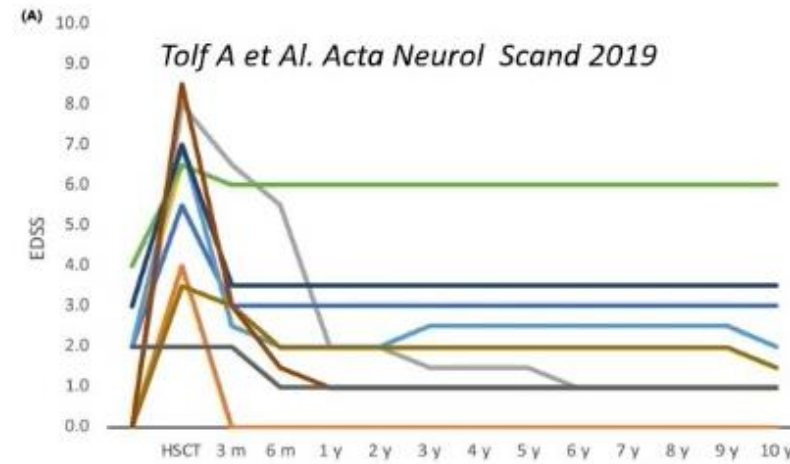
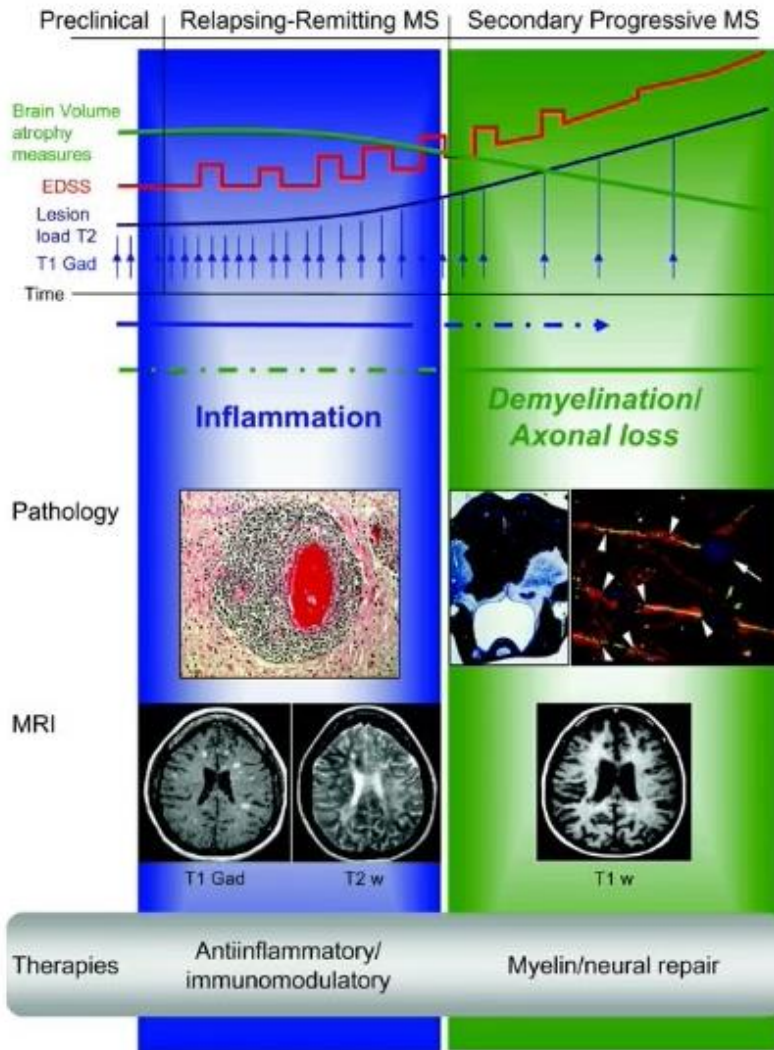


MS:	531	449	433	413	390	371	341	321	302	269	234	206	177	152	132	107
SSc:	320	258	227	206	189	175	160	137	125	112	93	78	70	57	48	32



MS:	531	381	306	259	224	195	171	153	142	128	103	85	72	59	52	41
SSc:	320	223	181	158	143	132	118	97	89	80	65	53	48	37	30	18

A Sclerosis Multiplex kétfázisú betegség. Megelőzhető a progresszív szakasz transzplantációval?



EDSS indicates expanded disability status scale; MS indicates multiple sclerosis.

RR-MS with follow-up > 120 months

	#1	#2	#3	#4	Median (range)
Sex	F	F	M	F	
Age, yrs	32	20	35	32	32 (20-35)
Disease duration before HSCT, yrs	13	6	9	4	7.5 (4-13)
Treatment duration before HSCT, yrs	11	3	6	1	4.5 (1-11)
No. of previous DMTs	2	3	3	2	2.5 (2-3)
EDSS at baseline	7.0	4.5	3.5	6.5	5 (3.5-7)
Delta-EDSS in the year prior to AHSCT	0.5	1	0.5	0	+0,5 (0-1)
Relapses in the year prior to AHSCT	Yes	Yes	Yes	Yes	
Follow-up duration, months (yrs)	122 (10.2)	131 (10.9)	175 (14.6)	128 (10.7)	129.5 10.8 (10.2-14.6)
EDSS at last follow-up	3.5	2.0	3.0	5.5	3.25 (2-5.5)
Delta-EDSS last follow-up - baseline	-3.5	-2.5	-0.5	-1.0	-1.75 (0.5-3.5)
Relapse after AHSCT	0	0	0	0	
MRI activity after AHSCT	0	0	1 new T2 at 11 y	0	

Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019

Betegség	Testvérdonor allo	Idegen donor allo	Auto
Sclerosis multiplex (aktív, relabáló-remittáló, terápia-rezisztens)	kísérleti kezelés/III	nem ajánlott/III	standard indikáció/I
Szisztémás sclerosis	kísérleti kezelés/III	nem ajánlott/III	standard indikáció/I
SLE	kísérleti kezelés/III	nem ajánlott/III	választható lehetőség/II
Crohn-betegség	kísérleti kezelés/III	kísérleti kezelés/III	választható lehetőség/II
Rheumatoid arthritis	kísérleti kezelés/III	nem ajánlott/III	választható lehetőség/II
Autoimmun cytopenia	választható lehetőség/II	választható lehetőség/II	választható lehetőség/II
CIPD	nem ajánlott/III	nem ajánlott/III	választható lehetőség/II

Összefoglalás-1: Autoimmun betegségek autotranszplantációjának indikációja

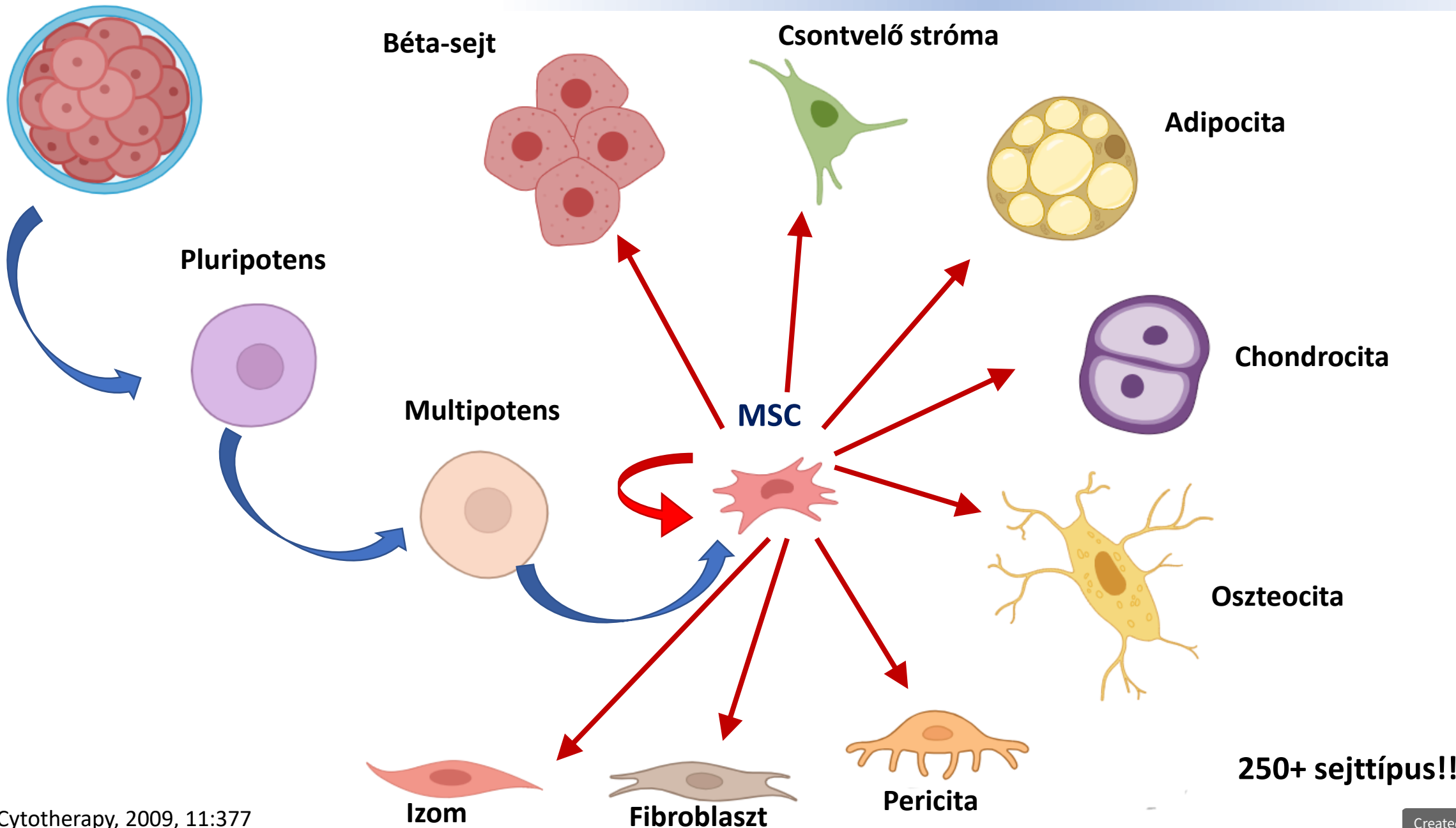
- Nem rutin eljárás, csupán bő 2 évtizedes múltja van
- Az autoimmun betegség krónikus , de nem malignus betegség
 - „risk / benefit”
- Az autoimmun betegségek HSCT indikációja még keresi a helyét
- Kevés adat - összesen kb. 2 ezer beteg
- Új kompetitív célzott / immunterápiák

Összefoglalás-2: Autoimmun betegségek autotranszplantációjának indikációja

- **Rossz prognózisú**, a szokásos terápiák ellenére **relabáló/progrediáló**, többnyire szisztémás vagy életveszélyes (szív-érrendszeri/idegrendszeri/vese) szövődménnyel járó alapbetegség (**pl. szisztémás sclerosis**)
- **Nem végstádiumban** (amikor még a szervi funkciók megtartottak)
- **Általában autológ HSCT**

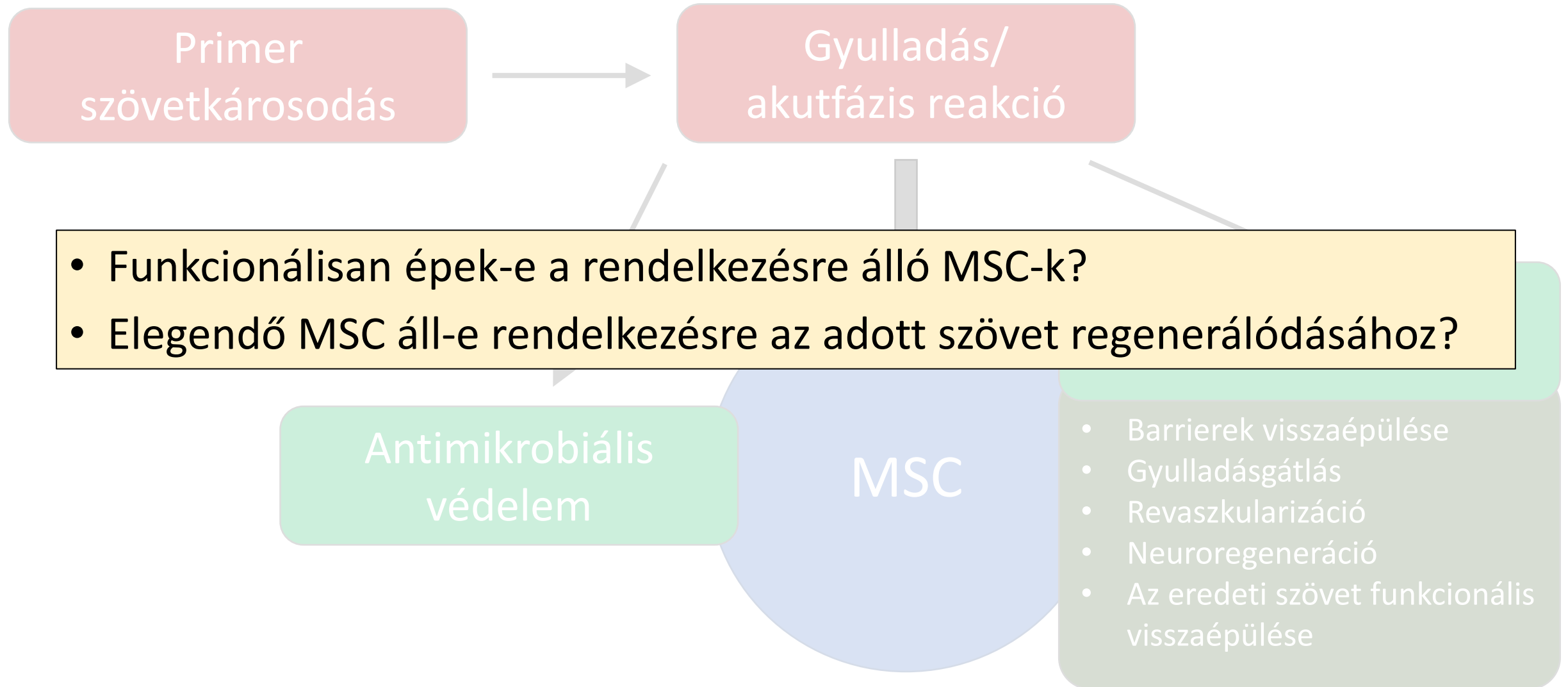
Totipotens

Az MSC-k pozíciója és differenciációs potenciálja



250+ sejtípus!!!

Mi az a mesenchymális őssejt (MSC), és mi a szerepe?



MSC definíció

1. Kitapadnak a tenyésztő edény falához

2. Sejtfelszíni antigének:

Poz: CD105, CD73, CD90,

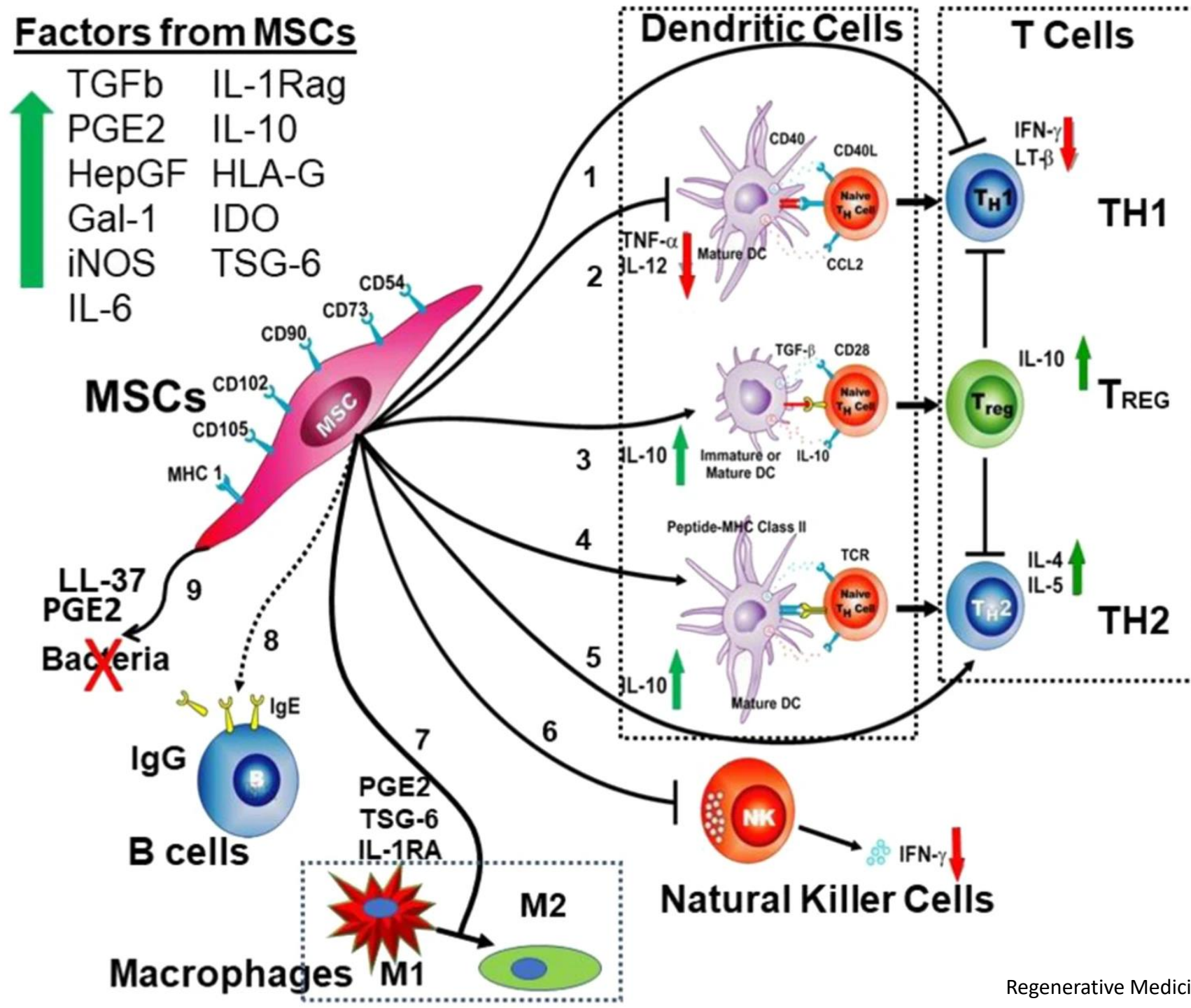
Neg: CD45, CD34, CD14 or CD11b, CD79 α or CD19, and HLA-DR

3. In vitro képesek differenciálódni, lehet belőlük:

Osteoblast

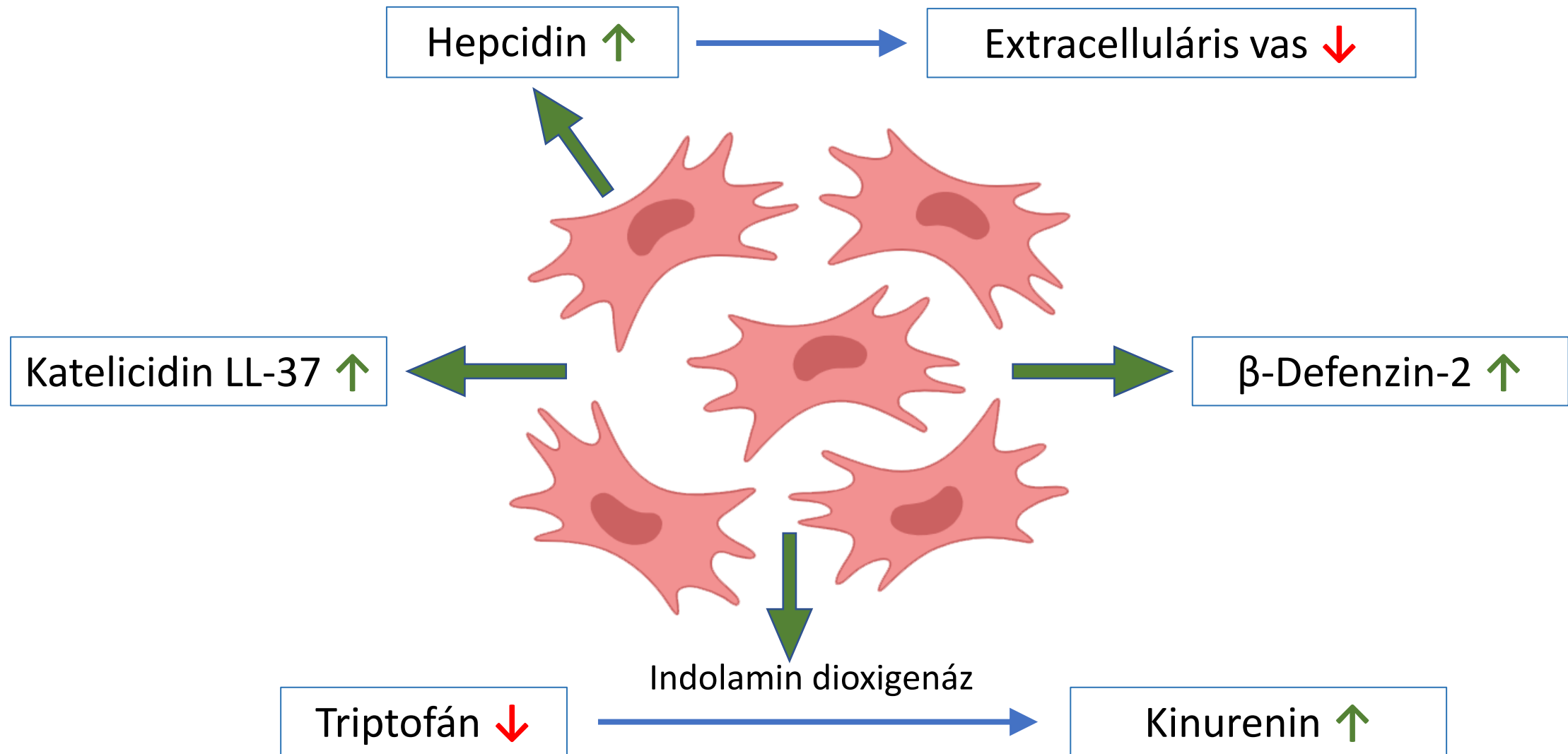
Adipocyta

Chondrocyta

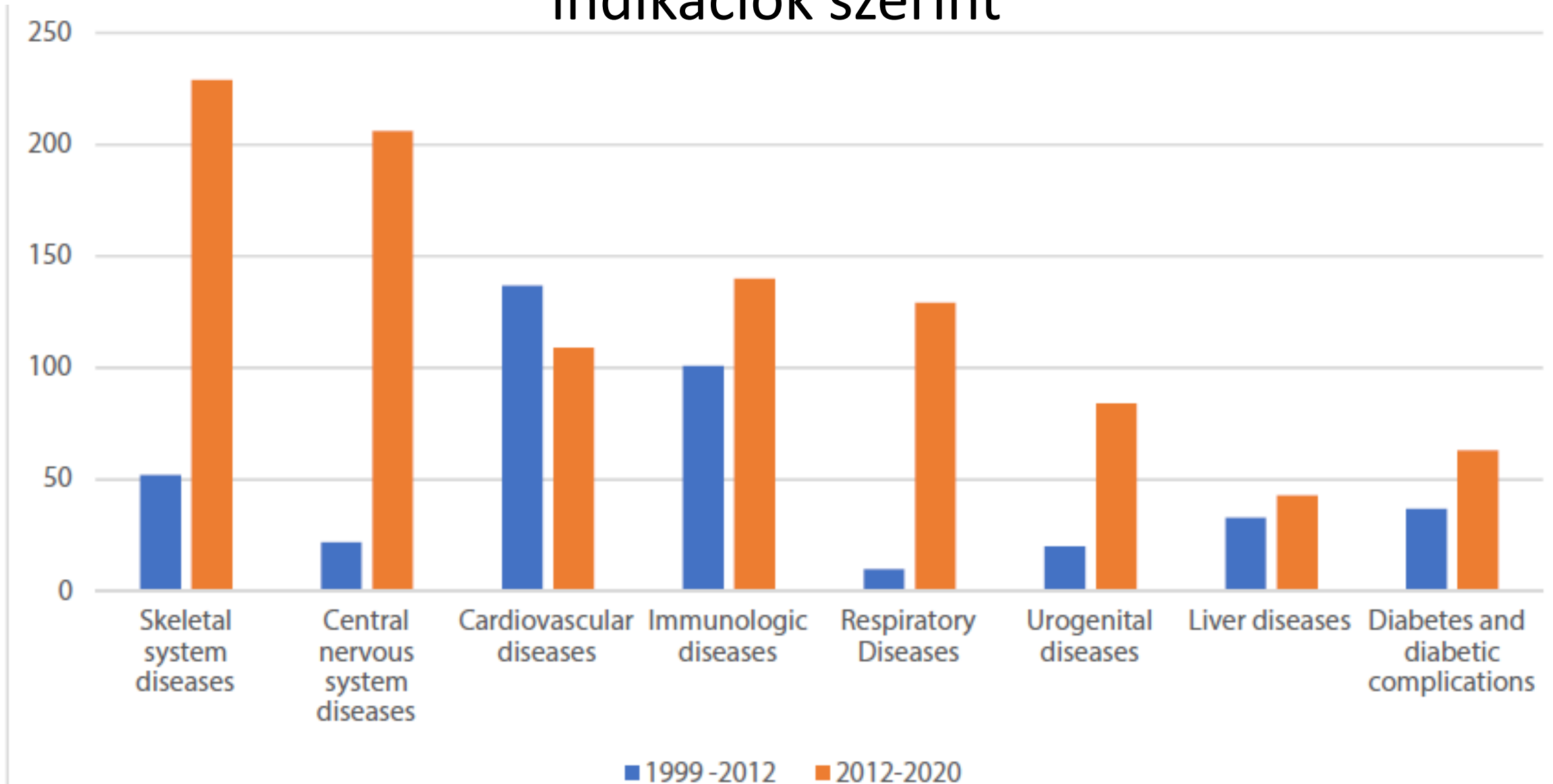


Az MSC-k immunmoduláns hatása

A mesenchymális őssejtek antimikrobiális hatása



A ClinicalTrials.gov honlapon publikált MSC terápiaik indikációk szerint



MSC terápia első hatásági befogadások

- **Akut myocardialis infarctus 2011 (Dél-Korea)**
- **Graft versus host betegség 2012 (Kanada, Új-Zéland)**
- **Graft versus host betegség 2015 (Japán)**

Hatósági befogadást nyert MSC készítmények

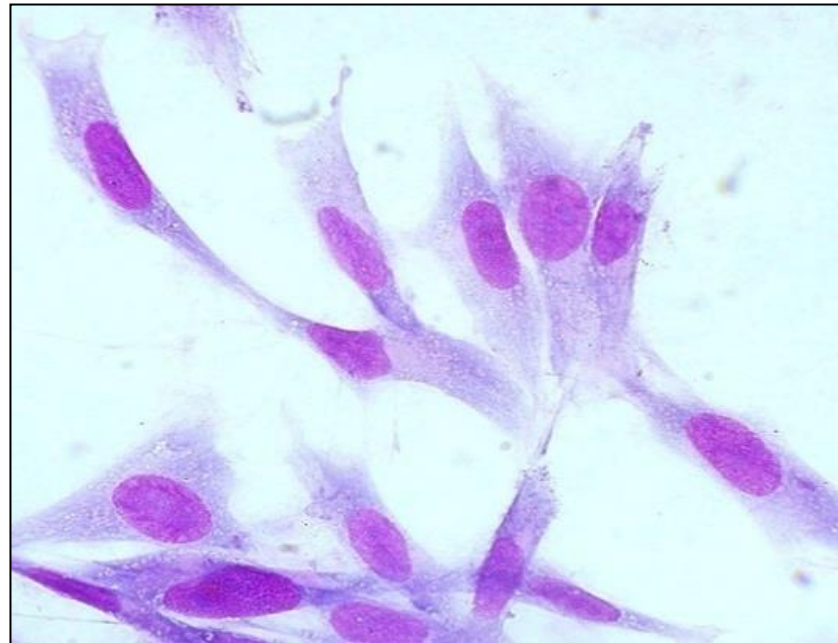
Name	MSC type	Indication	Country of approval (year)	Company
Alofisel	Human AT-MSC	Complex perianal fistulas in CD	Europe (2018)	TiGenix NV/Takeda
Prochymal (remestemcel-L)	Human BM-MSC	GvHD	Canada (2012) New Zealand (2012)	Osiris Therapeutics Inc./ Mesoblast Ltd.
Temcell HS Inj	Human BM-MSC	GvHD	Japan (2015)	JCR Pharmaceuticals
Queencell	Human AT-MSC	Subcutaneous tissue defects	South Korea (2010)	Anterogen Co. Ltd.
Cupistem	Human AT-MSC	Crohn's fistula	South Korea (2012)	Anterogen Co. Ltd
Neuronata-R	Human BM-MSC	Amyotrophic lateral sclerosis	South Korea (2014)	Corestem Inc.
Cartistem	Human UC-MSC	Knee articular cartilage defects	South Korea (2012)	Medipost Co. Ltd.
Stemirac	Human BM-MSC	Spinal cord injury	Japan (2018)	Nipro Corp.
Stempeucel	Human BM-MSC	Critical limb ischemia	India (2016)	Stempeutics Research PVT
Cellgram-AMI	Human BM-MSC	Acute MI	South Korea (2011)	Pharmicell Co. Ltd.

Akut GvHD kezelése harmadvonalban MSC-vel

Első esetleírás

Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells

Katarina Le Blanc et al.



Mesenchymalis őssejtterápia steroid rezisztens, súlyos acut GVHD kezelésére: fázis 2 vizsgálat

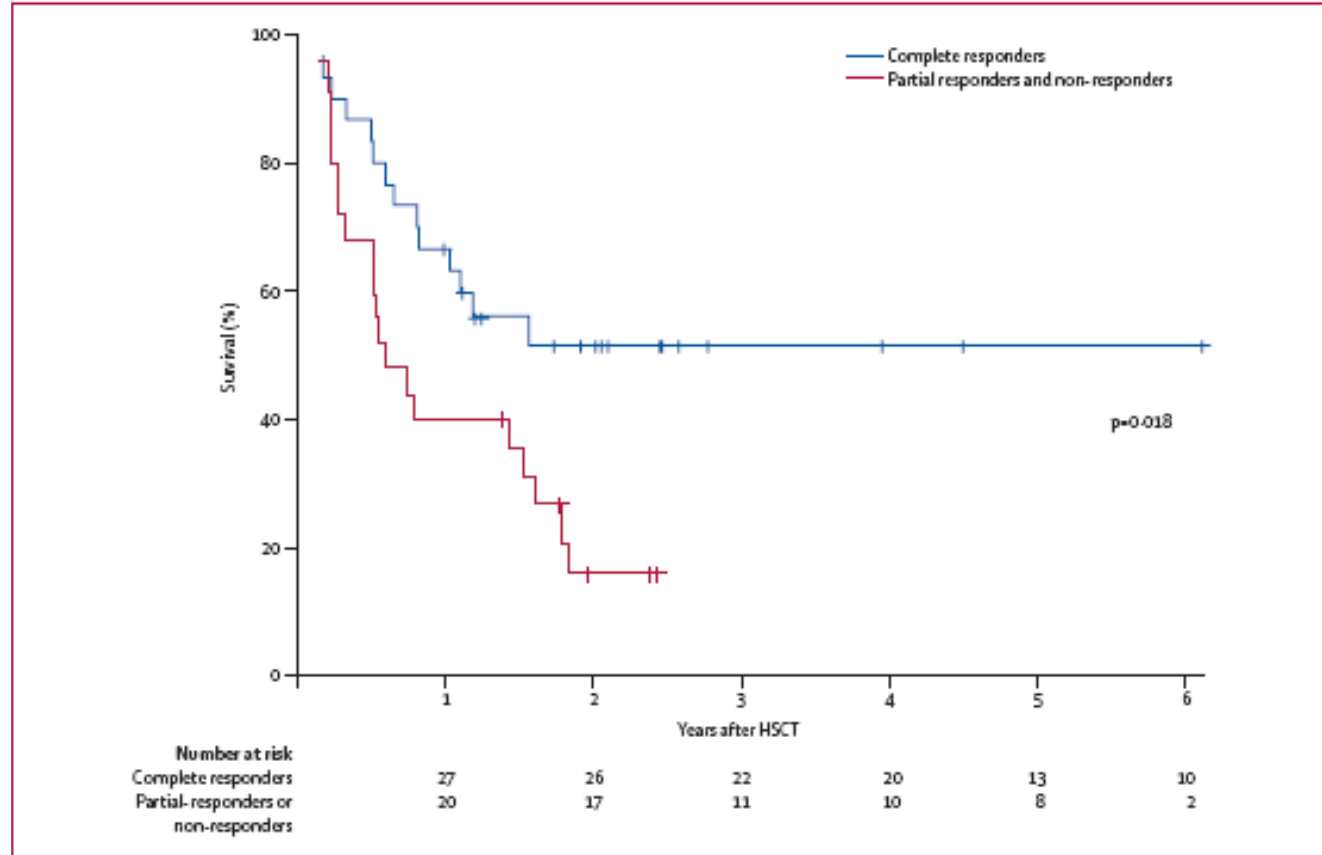






Figure 2: Survival from time of haemopoietic-stem-cell transplantation in patients given mesenchymal stem cells

Survival at the end of follow-up was 52% (95% CI 34–70%) for the 30 complete responders and 16% (0–32%) for the 25 partial responders or non-responders.

Article

Children and Adults with Refractory Acute Graft-versus-Host Disease Respond to Treatment with the Mesenchymal Stromal Cell Preparation “MSC-FFM”—Outcome Report of 92 Patients

Halvard Bonig ^{1,*}, Zyrafete Kuçi ², Selim Kuçi ², Shahrzad Bakhtiar ², Oliver Basu ³, Gesine Bug ⁴, Mike Dennis ⁵, Johann Greil ⁶, Aniko Barta ⁷, Krisztián M. Kállay ⁸ , Peter Lang ⁹, Giovanna Lucchini ¹⁰, Raj Pol ¹¹, Ansgar Schulz ¹² , Karl-Walter Sykora ¹³, Irene Teichert von Luettichau ¹⁴, Grit Herter-Sprie ¹⁵, Mohammad Ashab Uddin ¹⁶, Phil Jenkin ¹⁶, Abdulrahman Alsultan ¹⁷ , Jochen Buechner ¹⁸, Jerry Stein ¹⁹, Agnes Kelemen ²⁰, Andrea Jarisch ², Jan Soerensen ², Emilia Salzmänn-Manrique ², Martin Hutter ², Richard Schäfer ¹, Erhard Seifried ¹, Shankara Paneesha ²¹, Igor Novitzky-Basso ²², Aharon Gefen ²³, Neta Nevo ²³, Gernot Beutel ²⁴, Paul-Gerhardt Schlegel ²⁵, Thomas Klingebiel ² and Peter Bader ² 

Children and adults with refractory acute graft-versus-host disease respond to treatment with the mesenchymal stromal cell preparation „MSC-FFM” — Outcome report of 92 patients

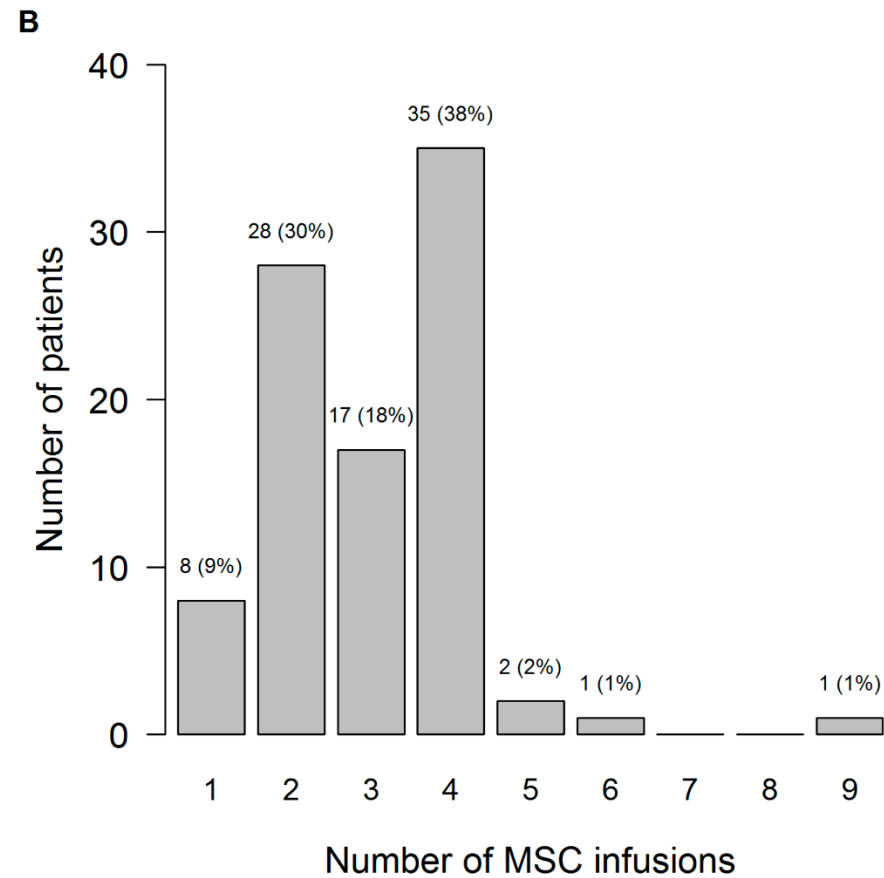
A kezelt betegek adatai - 1

	n (total = 92)	%
Diagnózis (malignus/benignus)	69/23	75/25
Életkor		
Gyermek	61	66
Felnőtt	31	34
Donor		
Testvérdonor	21	23
Nem-rokon donor	57	62
Haploidentical	14	15

A kezelt betegek adatai - 2

	n (total = 92)	%
Akut GvHD súlyossága MSC előtt		
grade II	3	3
grade III	34	37
grade IV	54	59
GvHD terápia vonalak száma MSC előtt		
1	8	9
2	17	18
3	31	34
4	16	17
5	12	13
6	4	4
≥7	4	4

(B) Median number of doses of MSC-FFM was 3 (range: 1–9), with the majority receiving either 2 or, as intended per label, 4 doses.



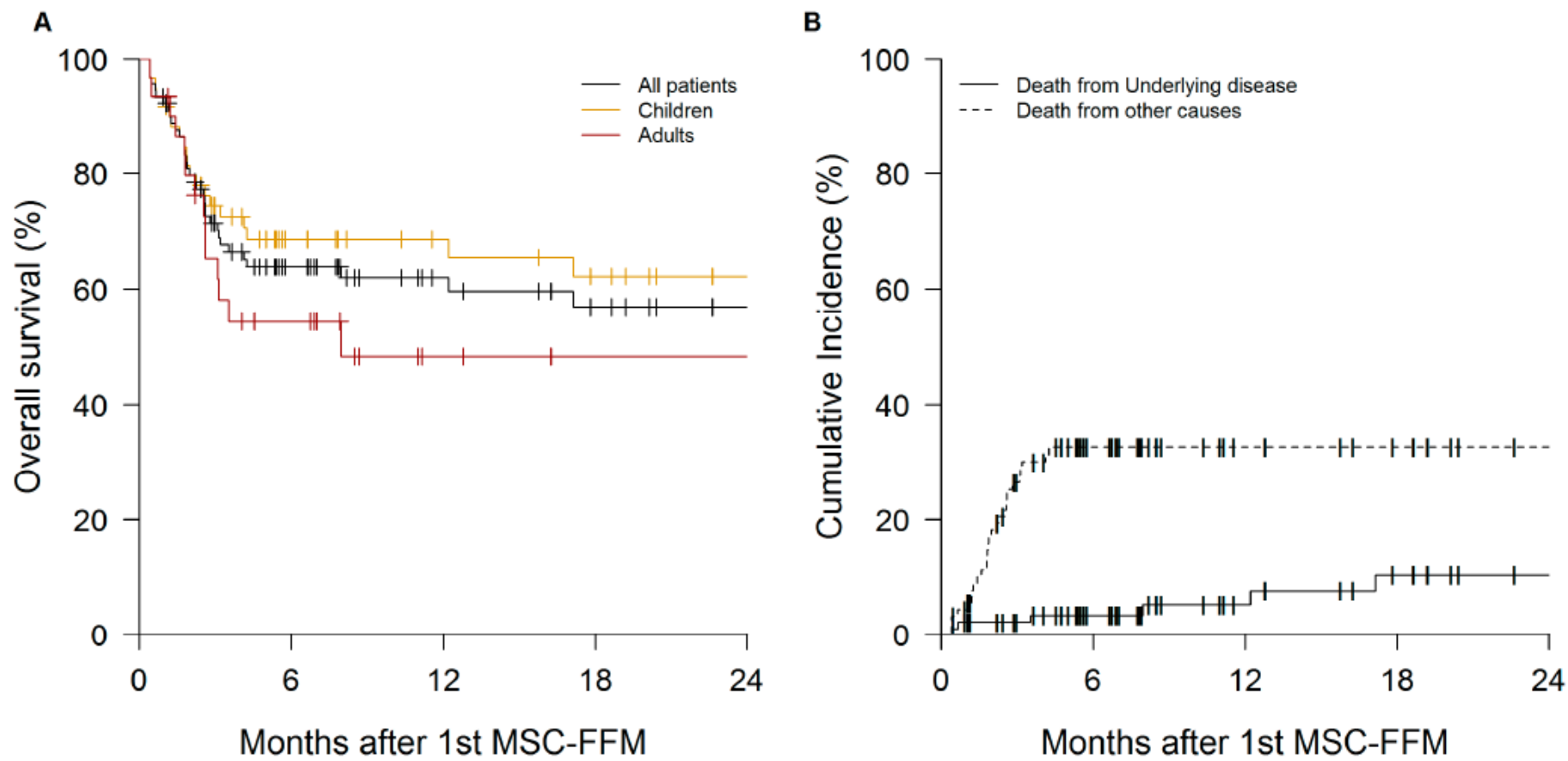
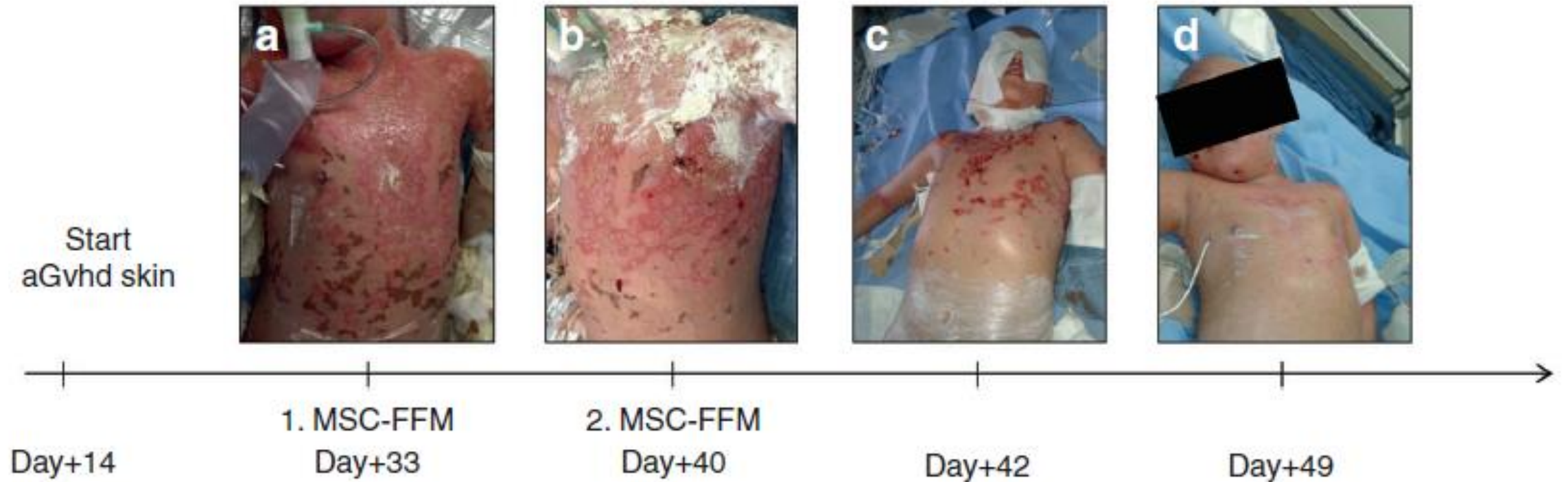


Figure 5. Survival of patients treated with MSC-FFM. **(A)** Six-month overall survival estimates for the entire cohort (solid black line), for children (solid ochre line) and for adults (solid maroon line) were 64% (95% CI 54–74%), 69% (95% CI 58–82) and 54% (95% CI 39–76), respectively. OS was higher than recently published results from comparable cohort that received the best available therapy (Garcia-Cadenas et al. (2017) *BMT* 52:107–113, Ref. [2]). **(B)** Six-months cumulative incidence of death from underlying disease (solid black line) and from other causes (dashed black line) were 3% (95% CI 0–7) and 33% (95% CI 23–43), respectively.

MSC for steroid refractory GVHD



Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation



www.thelancet.com/haematology Vol 7 February 2020

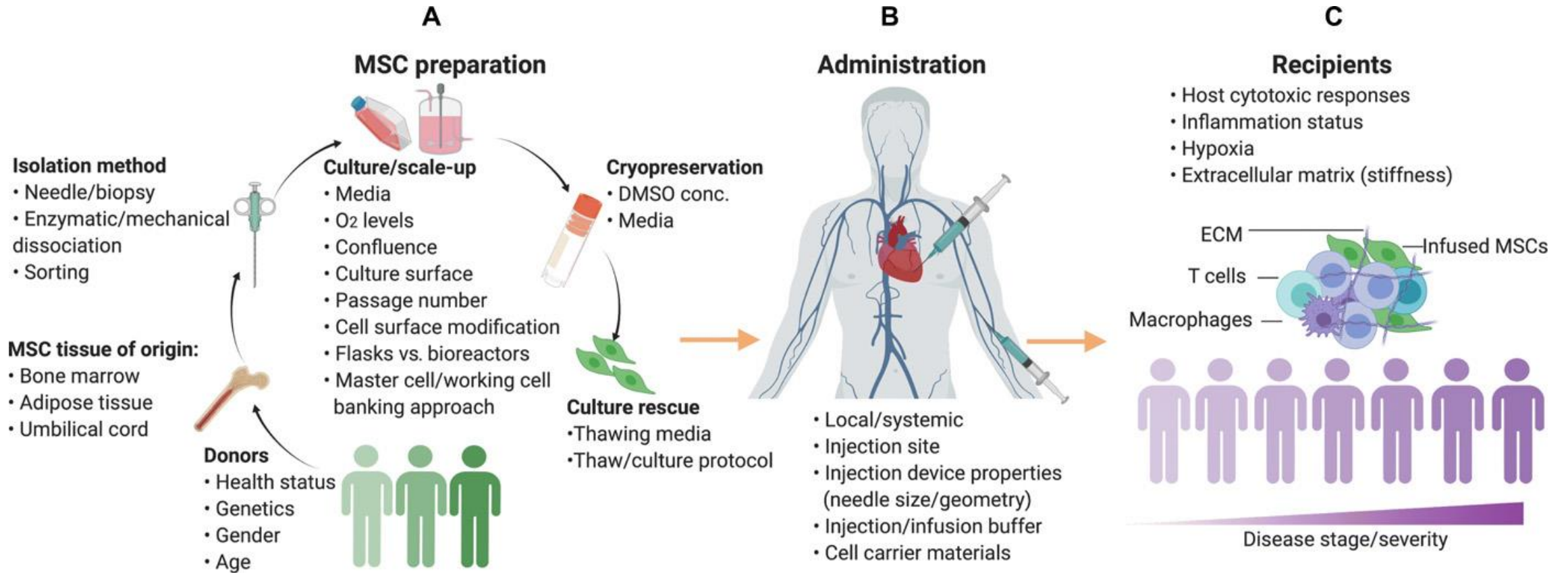
Table 3: Recommendations for the treatment of acute GVHD treatment

There is no standard **second-line** treatment for **acute GVHD**. Current practice is to prescribe one of the following drugs: alemtuzumab, α 1-antitripsin, basiliximab, cellular therapies (eg, **mesenchymal cells** and regulatory T-cells) daclizumab, extracorporeal photopheresis, faecal microbiota transplantation, JAK inhibitors (eg, ruxolotinib which is FDA approved), mycophenolate mofetil, methotrexate, pentostatin, rATG, sirolimus, or vedolizumab; for second-line treatment of acute GVHD, centres should follow their institutional guidelines, and patients should be treated in clinical trials when possible

Összefoglalás

1. A Clinical Trials.gov **1603** vizsgálatot tart nyilván MSC-vel 2023. nov.-ben
2. A MSC egyik fő klinikai alkalmazása az immunszuppresszív hatás kiaknázása.
3. Az egyik befogadott klinikai alkalmazás a GVHD kezelése
4. Magyarországon is finanszírozott az MSC kezelés steroid refrakter aGVHD kezelésére
5. Az eddigi klinikai vizsgálatok biztatóak, de a **kis esetszám**, és a **nagyon heterogén betegcsoportok és különböző MSC-k** nehezítik a megítélést.

Major factors affecting the heterogeneity and ultimately the clinical outcome of MSCs.



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

mta.hu



A MAGYAR
TUDOMÁNY
ÜNNEPE

MTA MAGYAR
TUDOMÁNYOS
AKADÉMIA

