



Μηχανισμοί Τοξικότητας

Ιωάννης Τσώνης

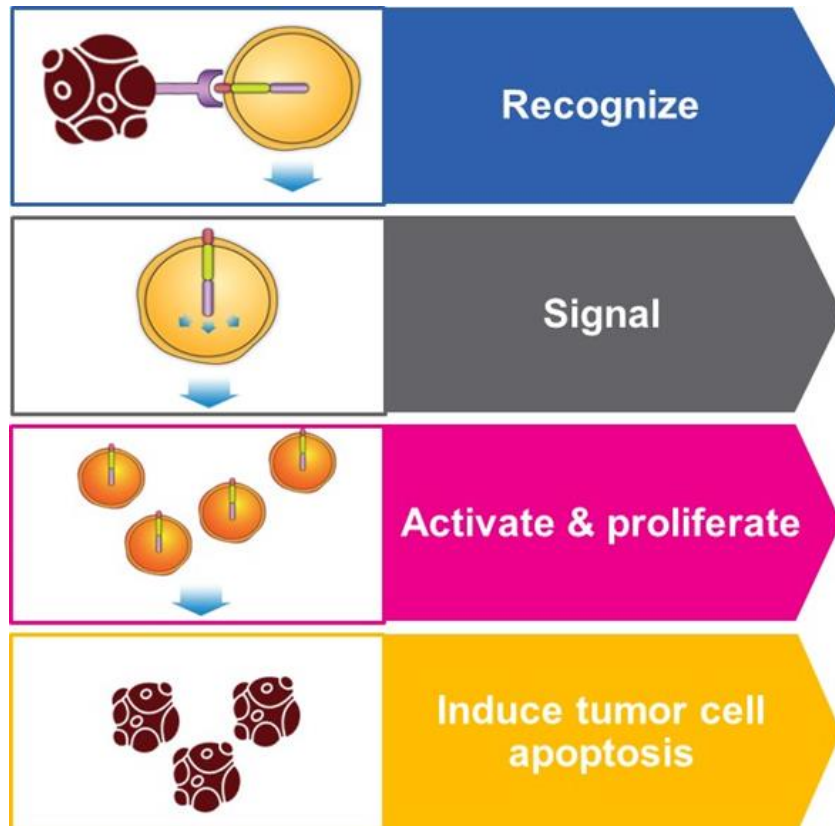
Αιματολόγος

Αιματολογική-Λεμφωμάτων Κλινική και ΜΜΟ, ΓΝ Ευαγγελισμός

Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων

- HONORARIA: Gilead, Janssen
- ΑΜΟΙΒΕΣ ΑΠΟ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: Abbvie, Astellas, Amgen
- ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ: Astellas, Gilead, Takeda, Inovys, Janssen

CAR T-λεμφοκύτταρα



Αναγνωρίζουν το στόχο τους

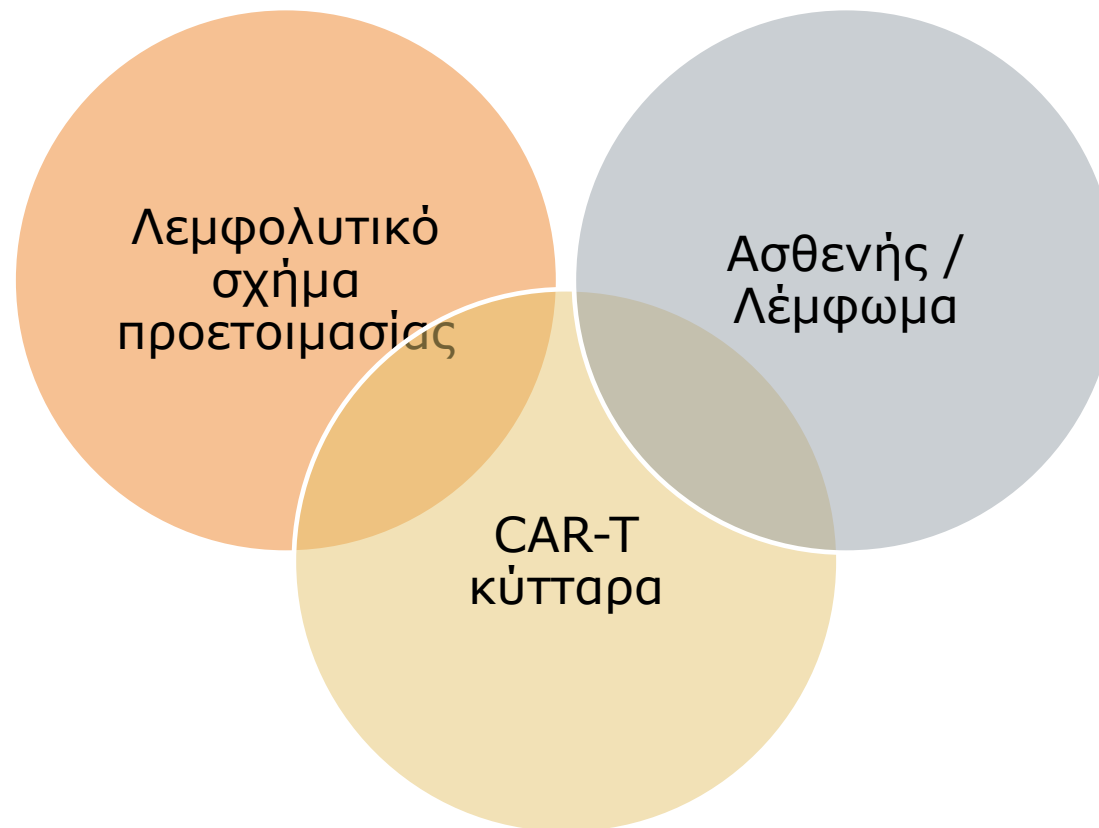
Ενεργοποιούνται μέσω των δύο ενδοκυττάρων περιοχών σηματοδότησης

Ταχύς πολλαπλασιασμός

Επάγουν απόπτωση στα κύτταρα-στόχος

Εκκρίνουν
κυτταροκίνες

Τοξικότητα της Θεραπείας

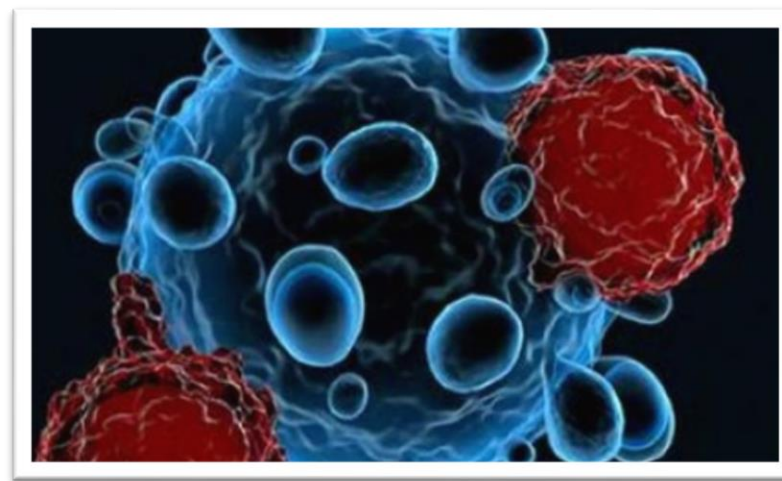


Τοξικότητα της Θεραπείας

	CAR T-λεμφοκύτταρα	Λεμφολυτικό Σχήμα Προετοιμασίας	Λέμφωμα
Σύνδρομο λύσης όγκου	+++	+ / ++	++
Λοίμωξη	+	+	+
Ουδετεροπενία	++	++	+
Σύνδρομο κυτταροκινών (CRS)	+++	-	-
Αιμοφαγοκυττάρωση	+++	-	-
Νευροτοξικότητα (ICANS)	+++	-	-
Απλασία B-λεμφοκυττάρων / Υπογαμμασφαιριναιμία	+++	-	-
GvHD	++	-	-

Τοξικότητα της Θεραπείας

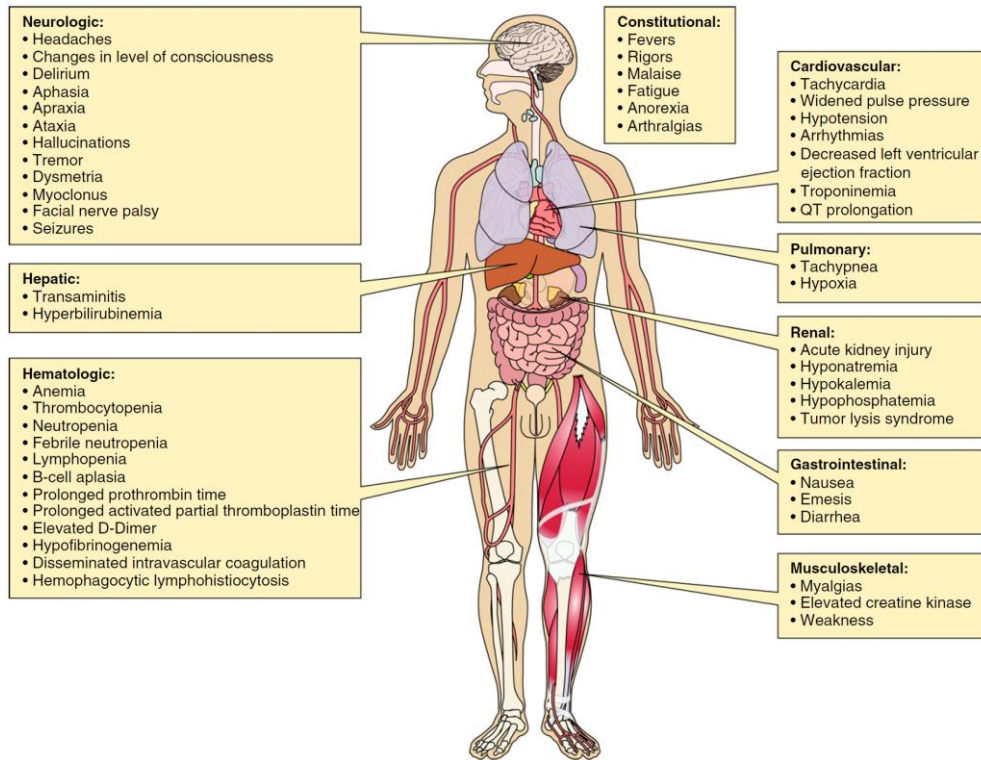
	CAR T-λεμφοκύτταρα	Λεμφολυτικό Σχήμα Προετοιμασίας	Λέμφωμα
Σύνδρομο λύσης όγκου	+++	+ / ++	++
Λοίμωξη	+	+	+
Ουδετεροπενία	++	++	+
Σύνδρομο κυτταροκινών (CRS)	+++	-	-
Αιμοφαγοκυττάρωση	+++	-	-
Νευροτοξικότητα (ICANS)	+++	-	-
Απλασία B-λεμφοκυττάρων / Υπογαμμασφαιριναιμία	+++	-	-
GvHD	++	-	-



Σύνδρομο Απελευθέρωσης Κυταροκινών

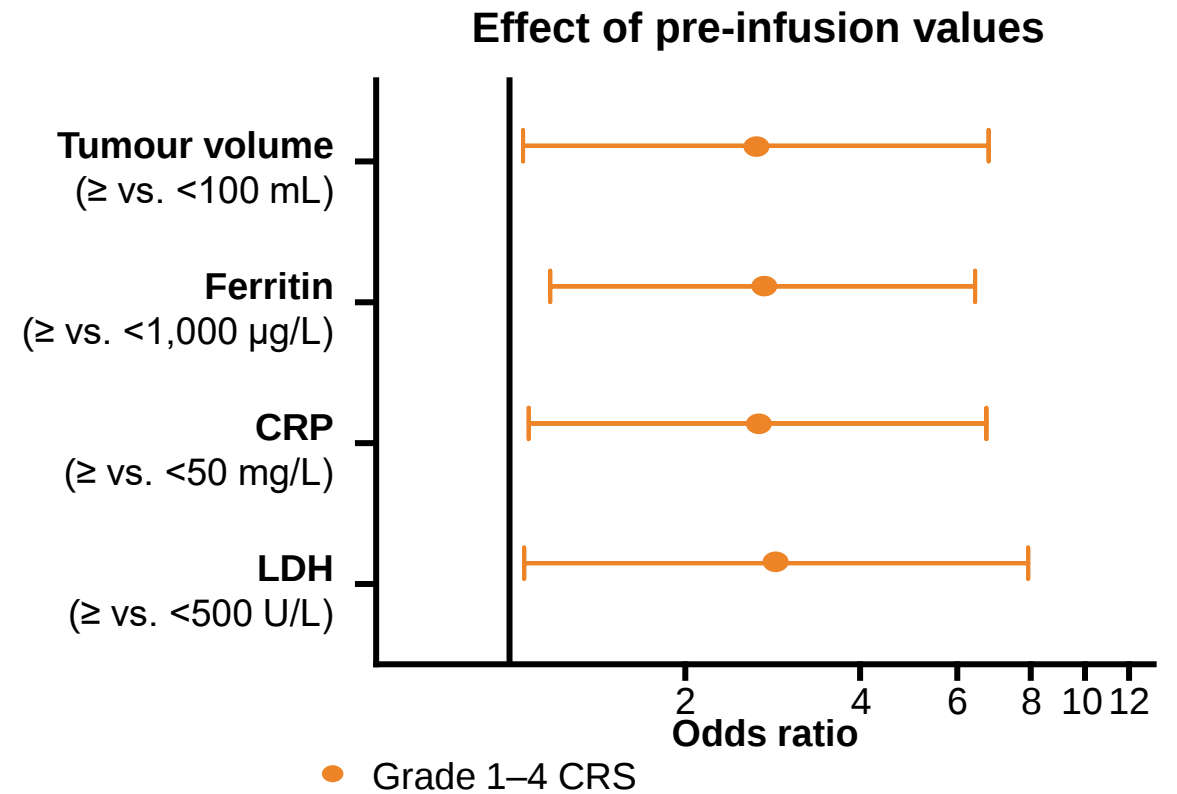
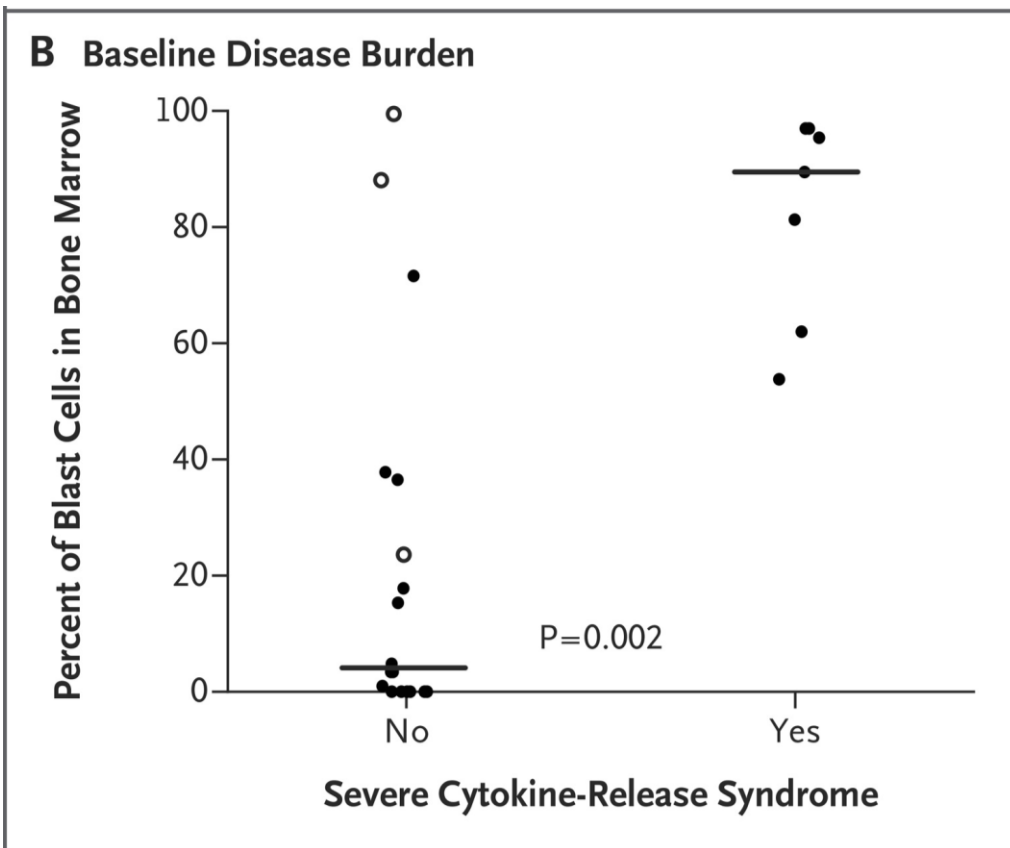
Cytokine Release Syndrome (CRS)

Σύνδρομο Απελευθέρωσης Κυτταροκινών



- Αφορά σε συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία προκαλείται από κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από τα CAR T-κύτταρα και προκαλεί αναστρέψιμη δυσλειτουργία οργάνων

Σχετίζεται με το φορτίο της νόσου

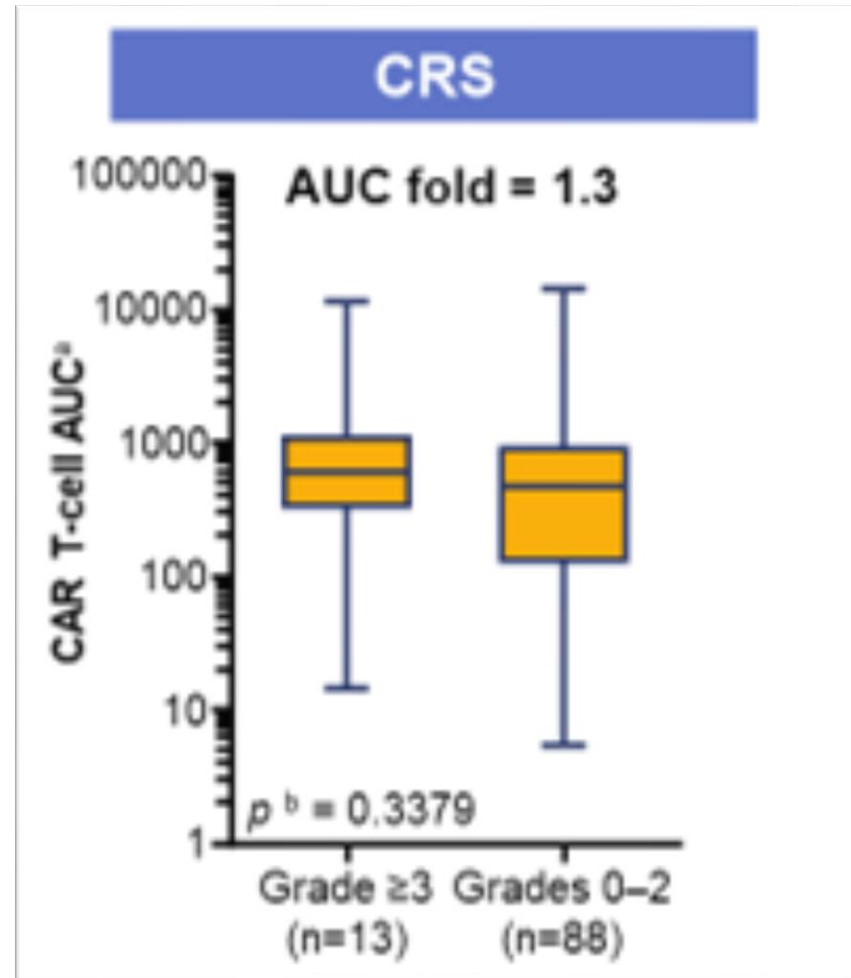


Τύπος CAR T-λεμφοκυττάρων

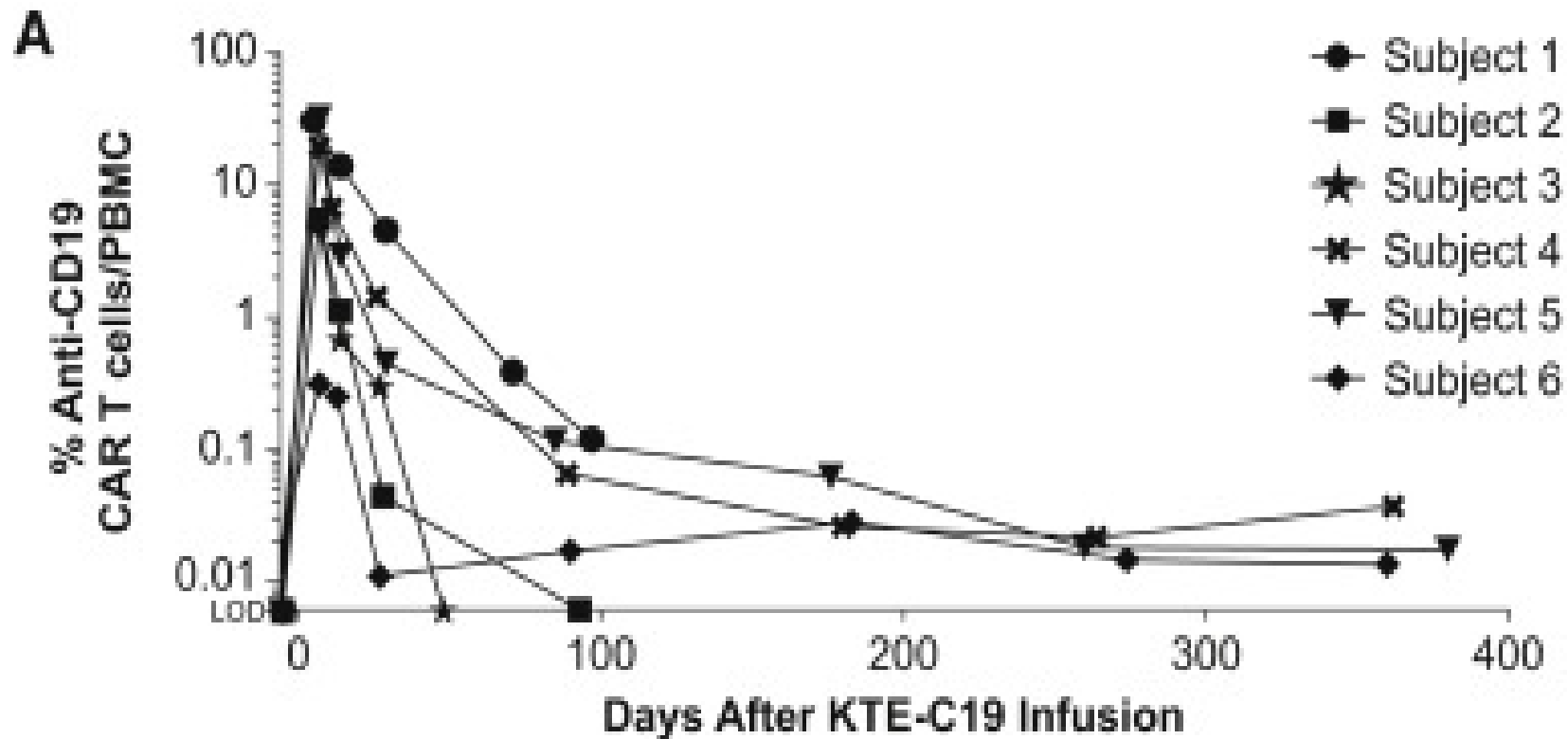
Προϊόν		N	CRS	CRS Βαθμού ≥ 3	Tocilizumab	Στεροειδή
Axi-cell	CD19/CD3ζ/ CD28	108	92%	11%	45%	29%
Tisa-cell	CD19/CD3ζ/ 4-1BB	111	58%	22%	15%	11%
Liso-cell	CD19/CD3ζ/ 4-1BB	73	37%	1%	17%	21%

Έκπτυξη CAR Τ-λεμφοκυττάρων

- Δε σχετίζεται με τη βαρύτητα του CRS

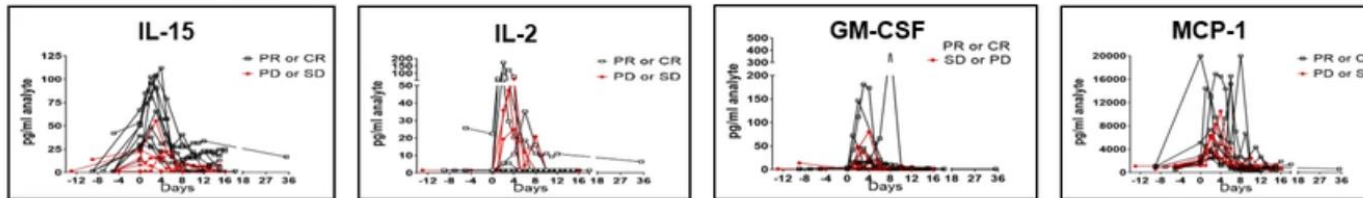


Έκπτυξη CAR T-λεμφοκυττάρων



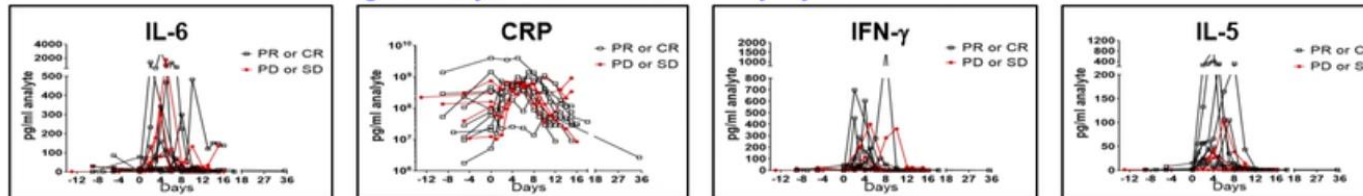
Σύνδρομο Απελευθέρωσης Κυτταροκινών

Peaking on days 3-4: Immune homeostatic cytokines, chemokines



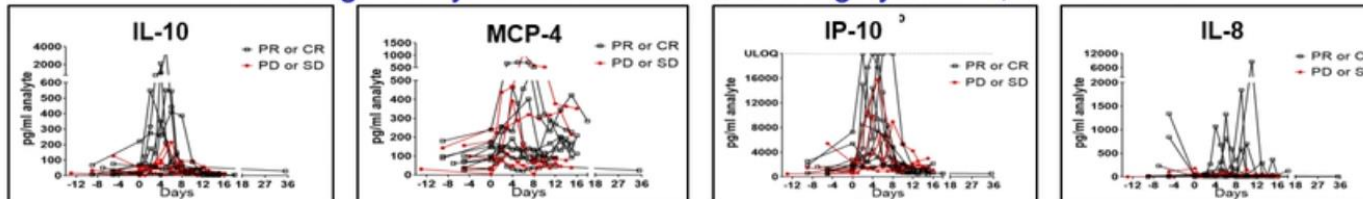
Help T cells grow

Peaking on days 5-7: Inflammatory cytokines and markers

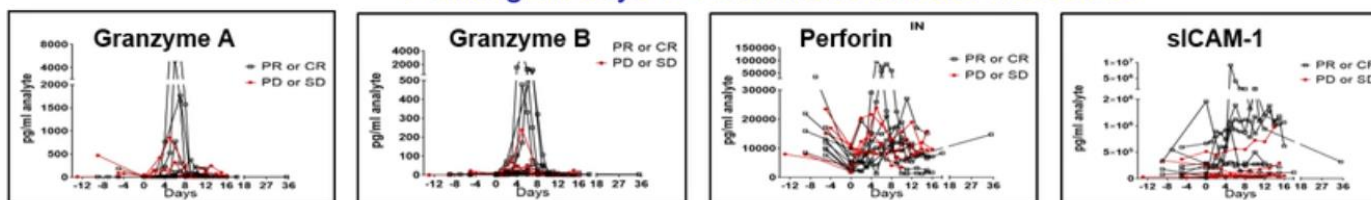


Make T cells more functional and help trafficking

Peaking on days 5-7: Immune modulating cytokines, chemokines

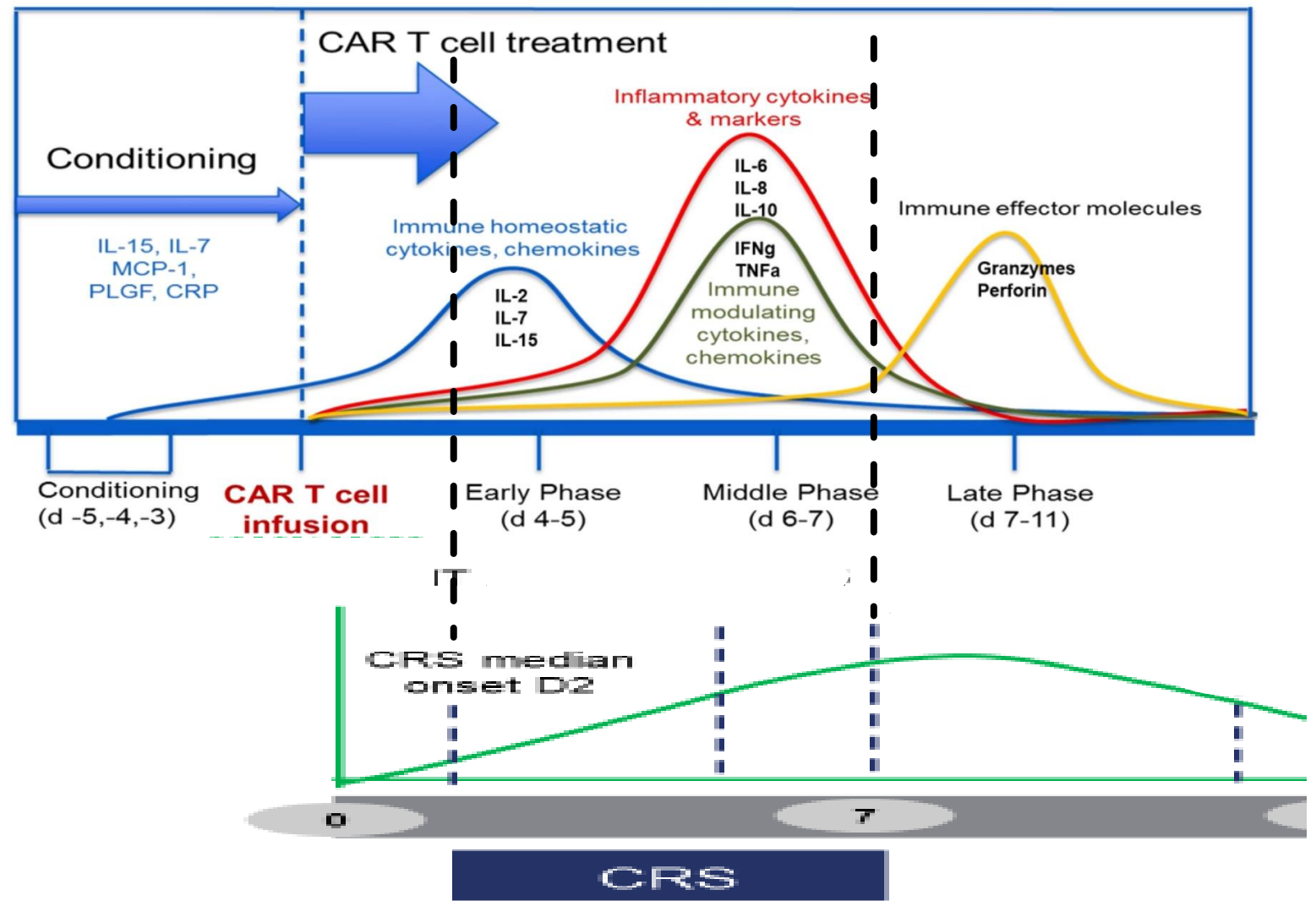
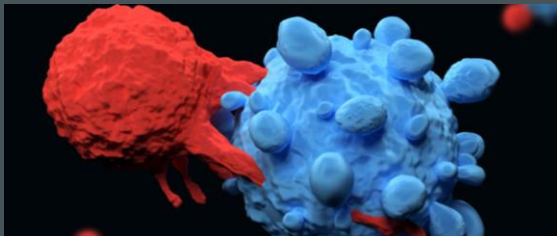


Peaking on days 7-11: Immune effector molecules

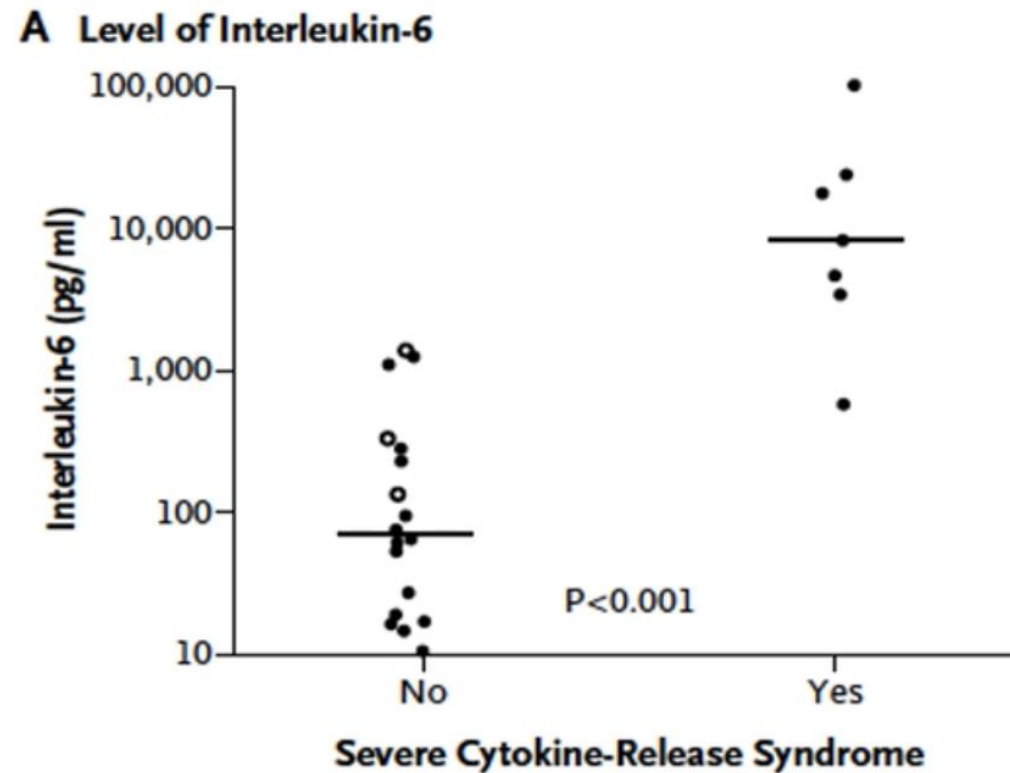


Kill target cells

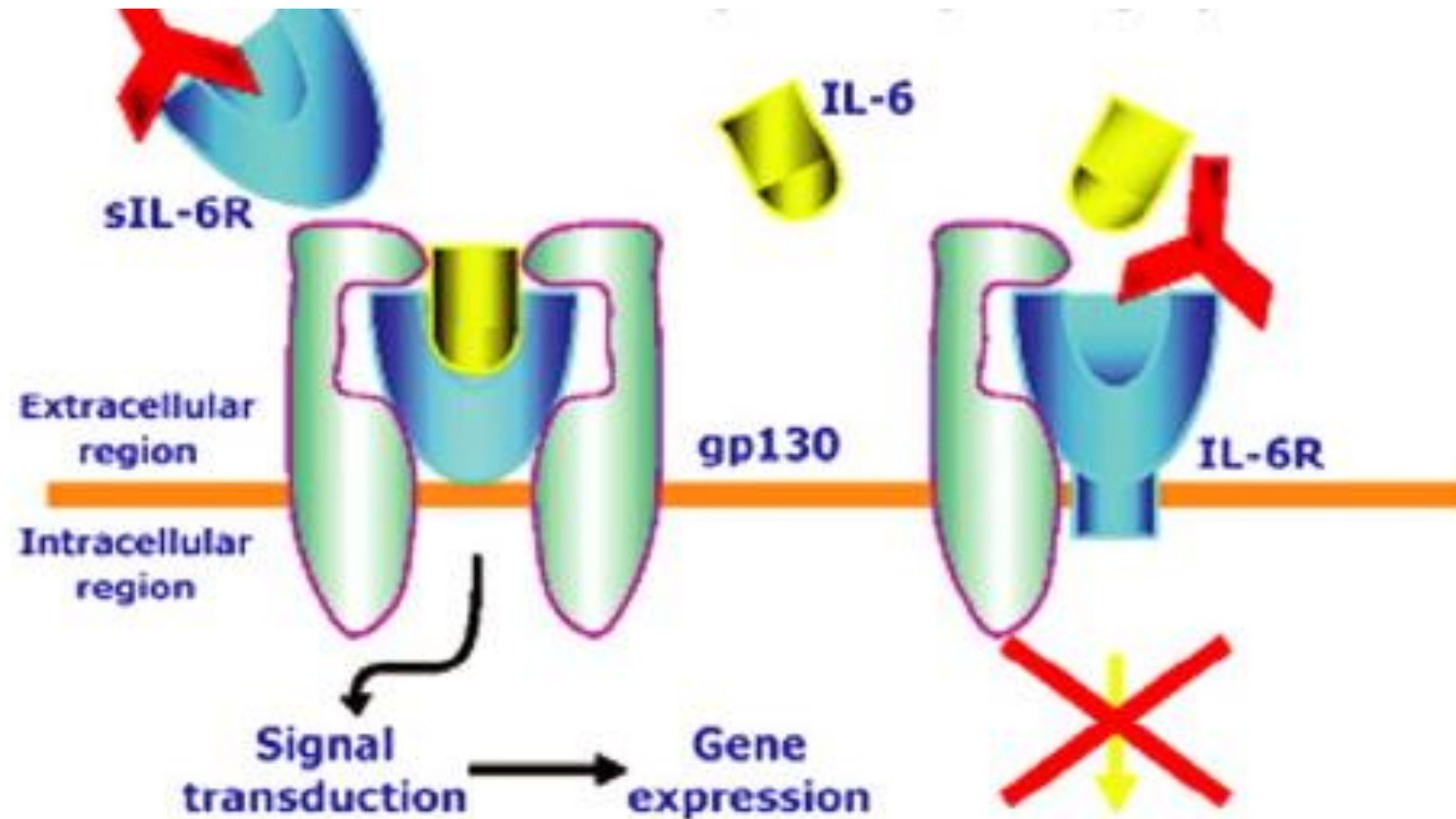
Σύνδρομο Απελευθέρωσης Κυτταροκινών



Τα Επίπεδα IL-6 Σχετίζονται με τη Βαρύτητα του CRS



Αναστολή του Υποδοχέα της IL-6



Ενεργοποίηση CAR T-λεμφοκυττάρων

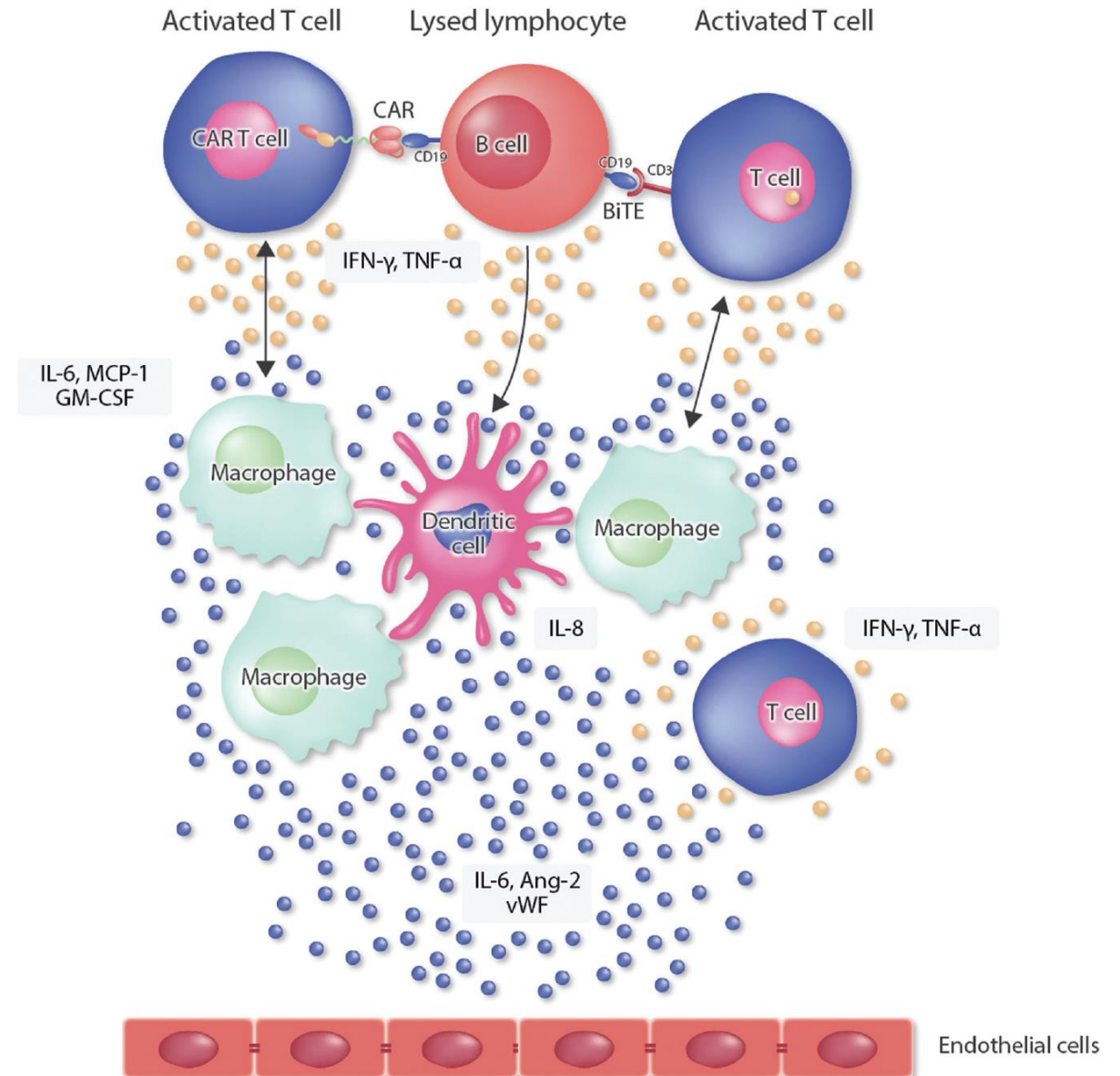
Έκκριση TNF α και IFN γ

Ενεργοποίηση μακροφάγων

Έκκριση IL-6, TNF α , IL-8, IL-1

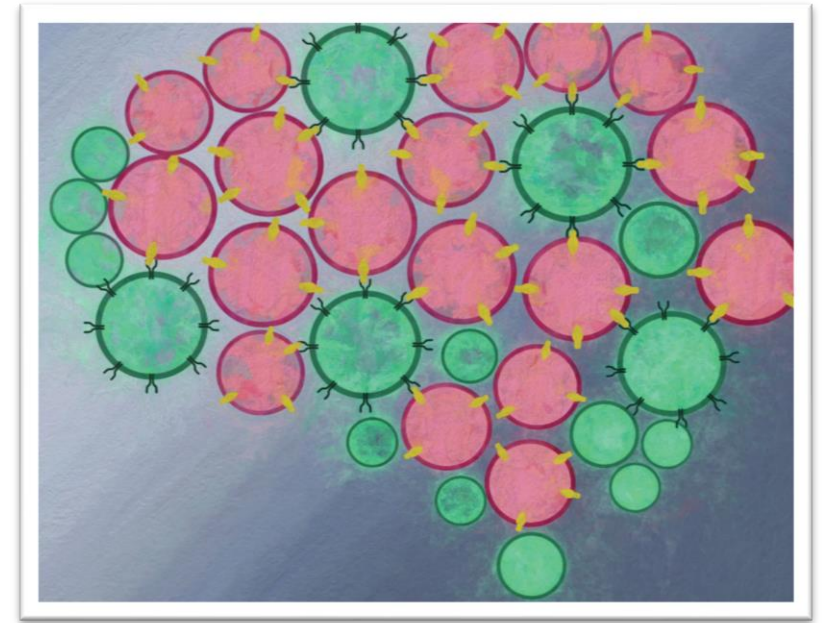
Ενεργοποίηση ενδοθηλίου

Έκκριση IL-6, Ang-2, vWF



Νευροτοξικότητα

Immune Effector Cell - Associated Neuropathy (ICANS)



Εκδηλώσεις ICANS

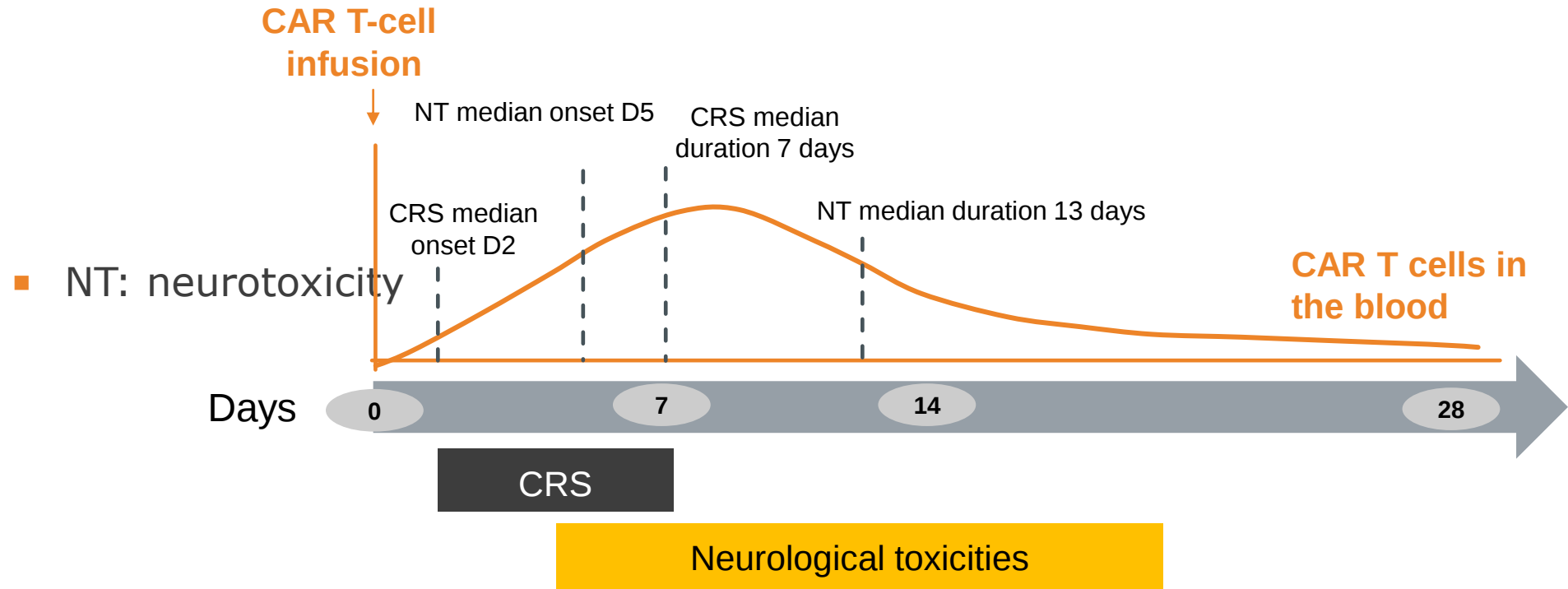
- Συνηθέστερα εκδηλώνεται ως:
 - Τοξική εγκεφαλοπάθεια με δυσκολία στην εύρεση των κατάλληλων λέξεων, σύγχυση, αποπροσανατολισμό, δυσφασία ή αφασία, υπνηλία, τρόμος, διαταραχές γραφής
- Σπανιότερα βαρύτερες εκδηλώσεις, όπως:
 - Επιληπτικές κρίσεις, μυϊκή αδυναμία, αυξημένη ενδοκράνια πίεση, οίδημα οπτικής θηλής, εγκεφαλικό οίδημα
- Διαρκεί από λίγες ώρες μέχρι ημέρες
- Θνητότητα $\leq 5\%$

Symptoms

Encephalopathy	57
Headache	42
Tremor	38
Aphasia	35
Somnolence	21
Agitated delirium	15
Focal weakness	11
Rigors	11
Asterixis	8
Scotoma	5
Abulia	4
Allodynia	3
Apraxia	3
Scintillation	3
Stroke	2
Intracranial haemorrhage	2
Autonomic instability	2
Seizure	1
Death	5 ^a

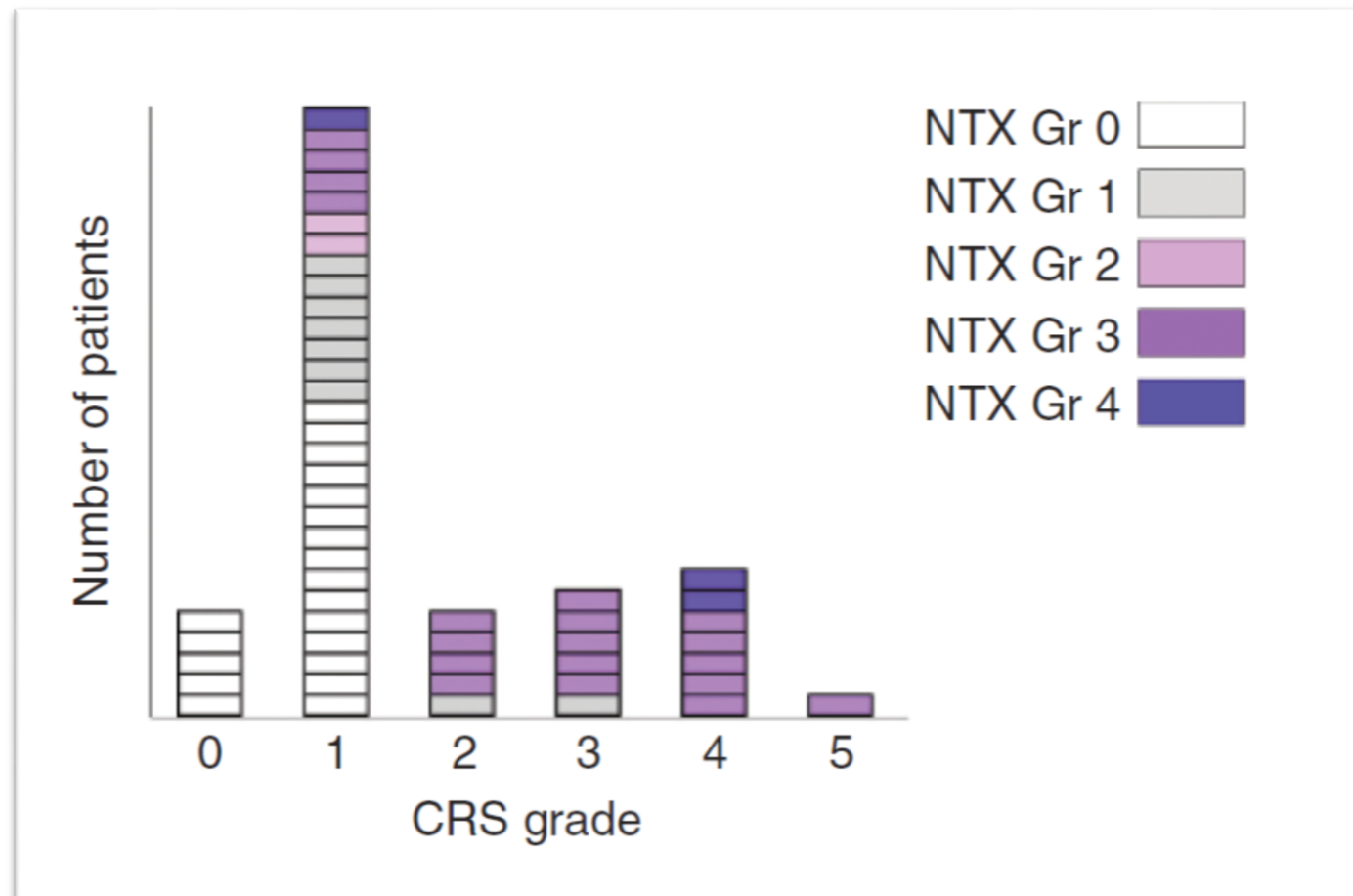
N=100

Εμφάνιση ICANS

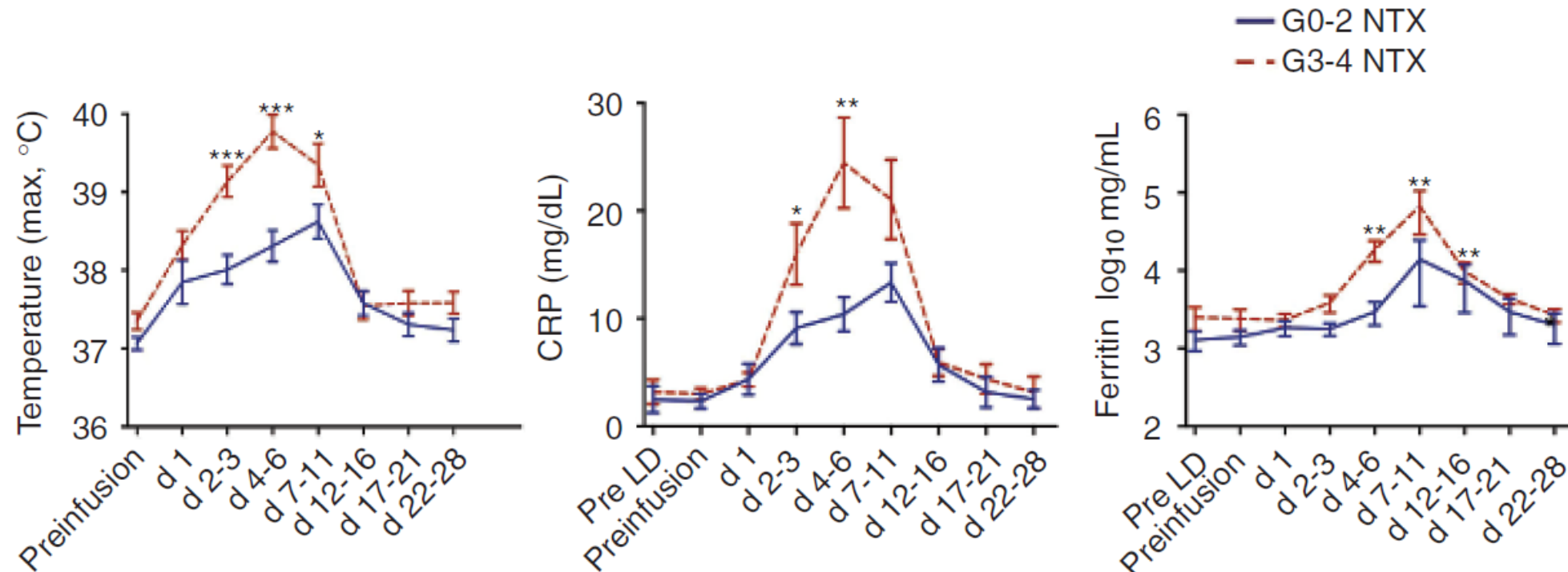


ICANS

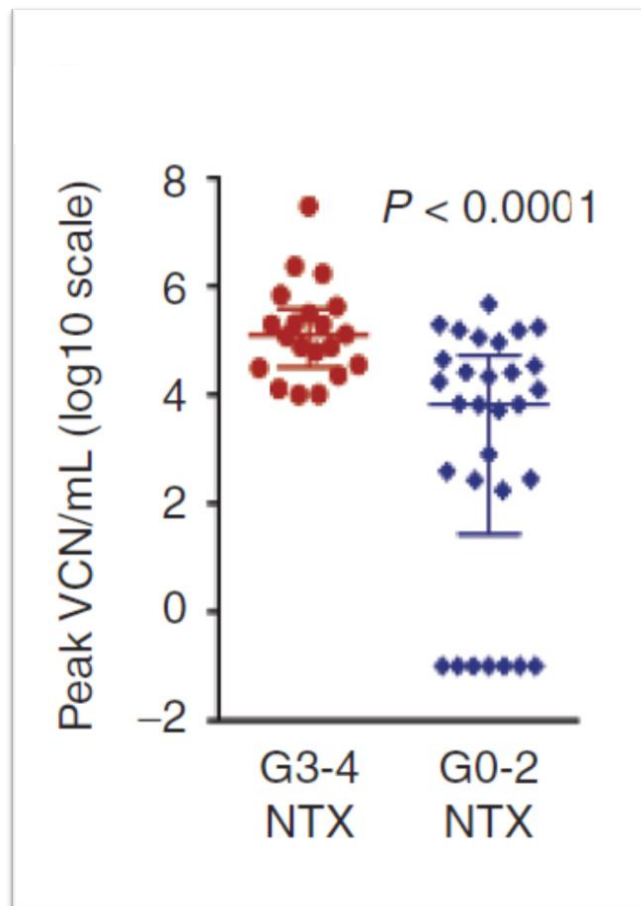
- Μεγαλύτερης βαρύτητας CRS συνοδεύεται από συχνότερη και μεγαλύτερης βαρύτητας νευροτοξικότητα



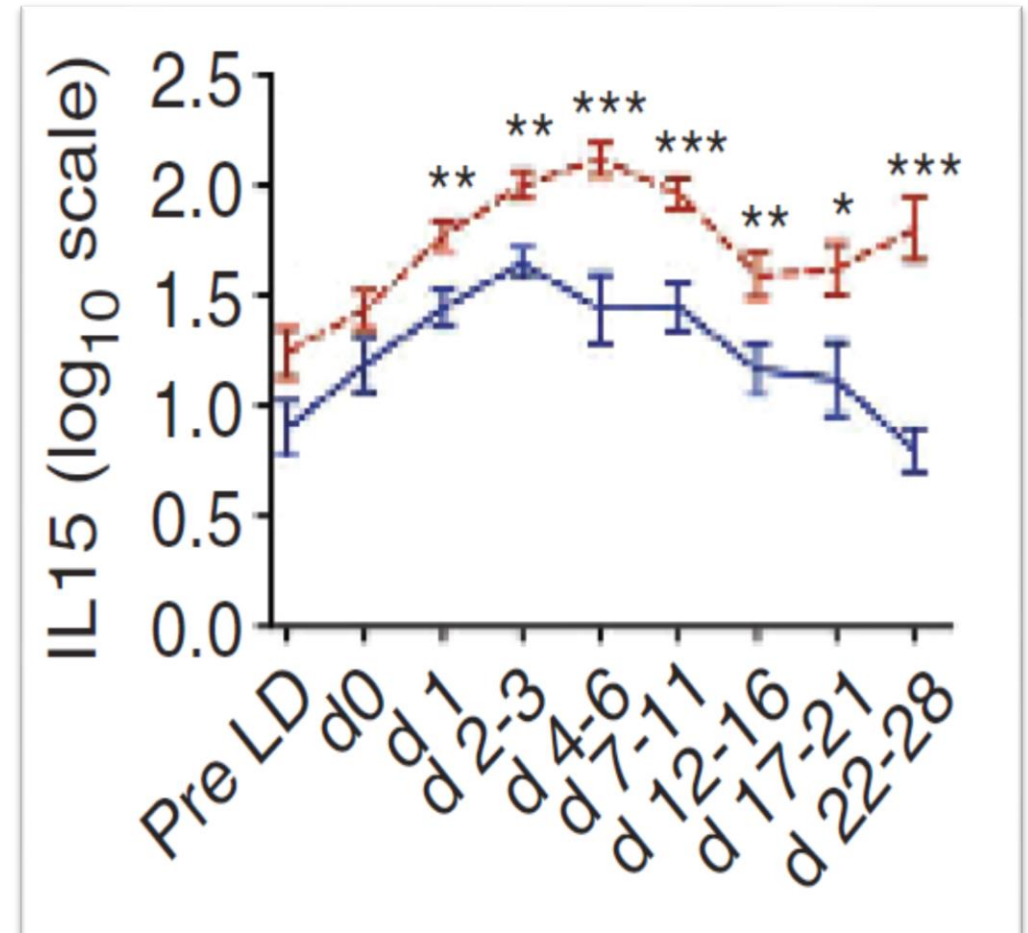
CRS και ICANS

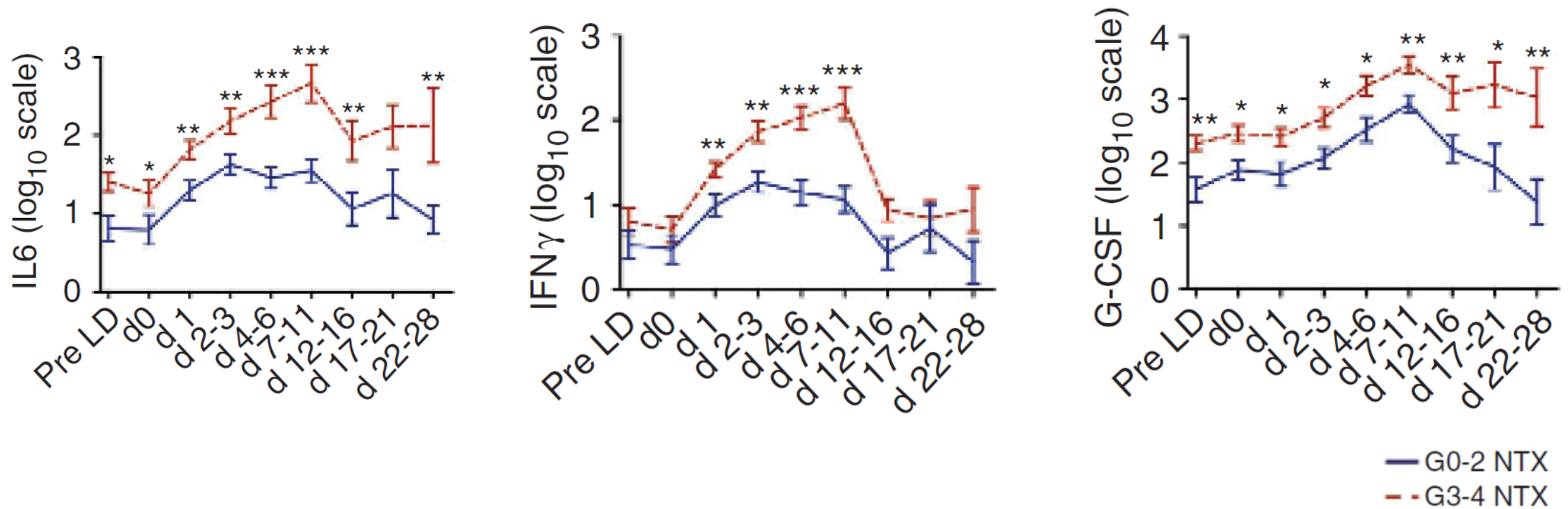


Έκπτυξη των CAR T-λεμφοκυττάρων

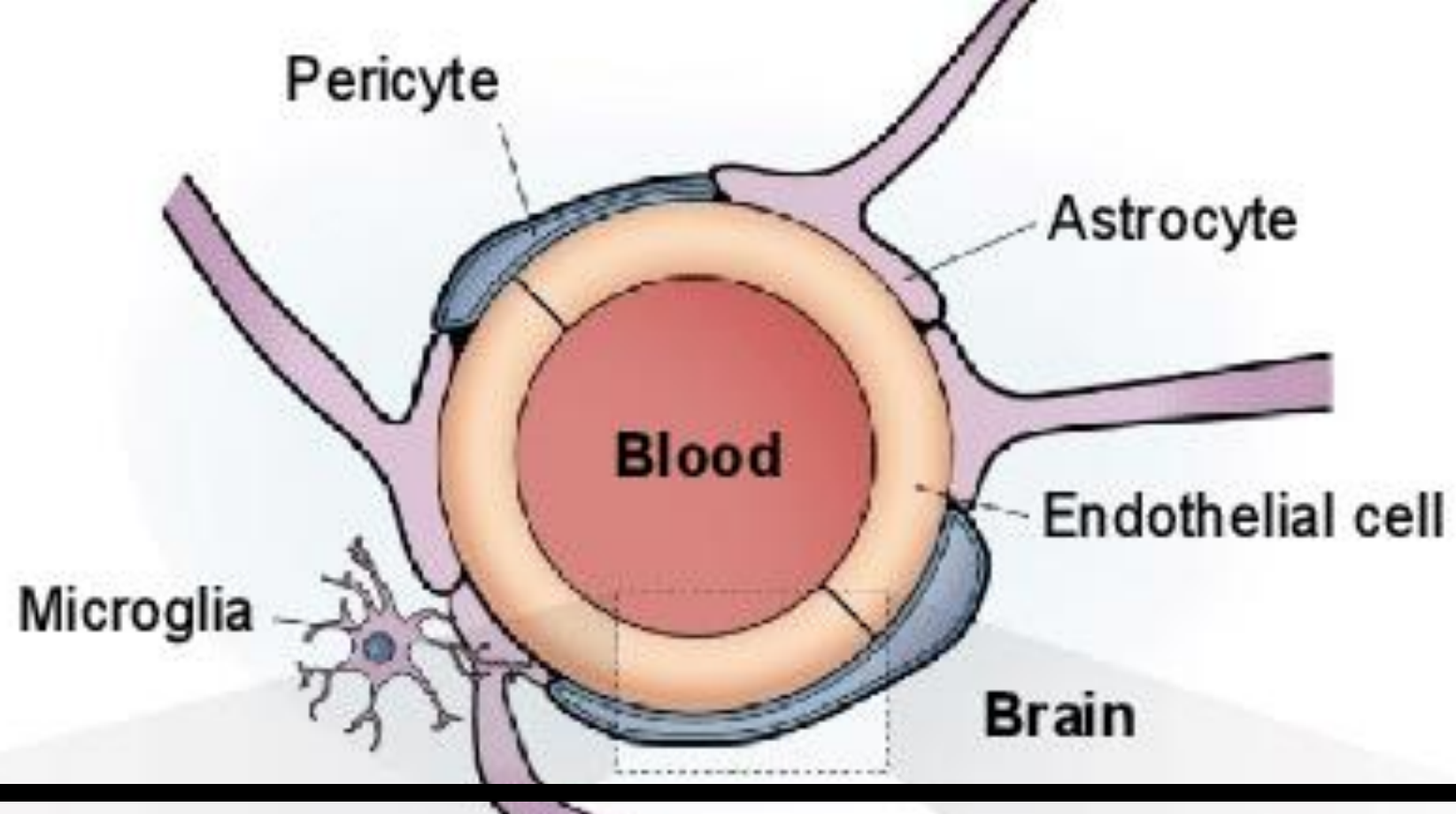


— G0-2 NTX
- - G3-4 NTX





Φλεγμονώδες Περιβάλλον

A**B**

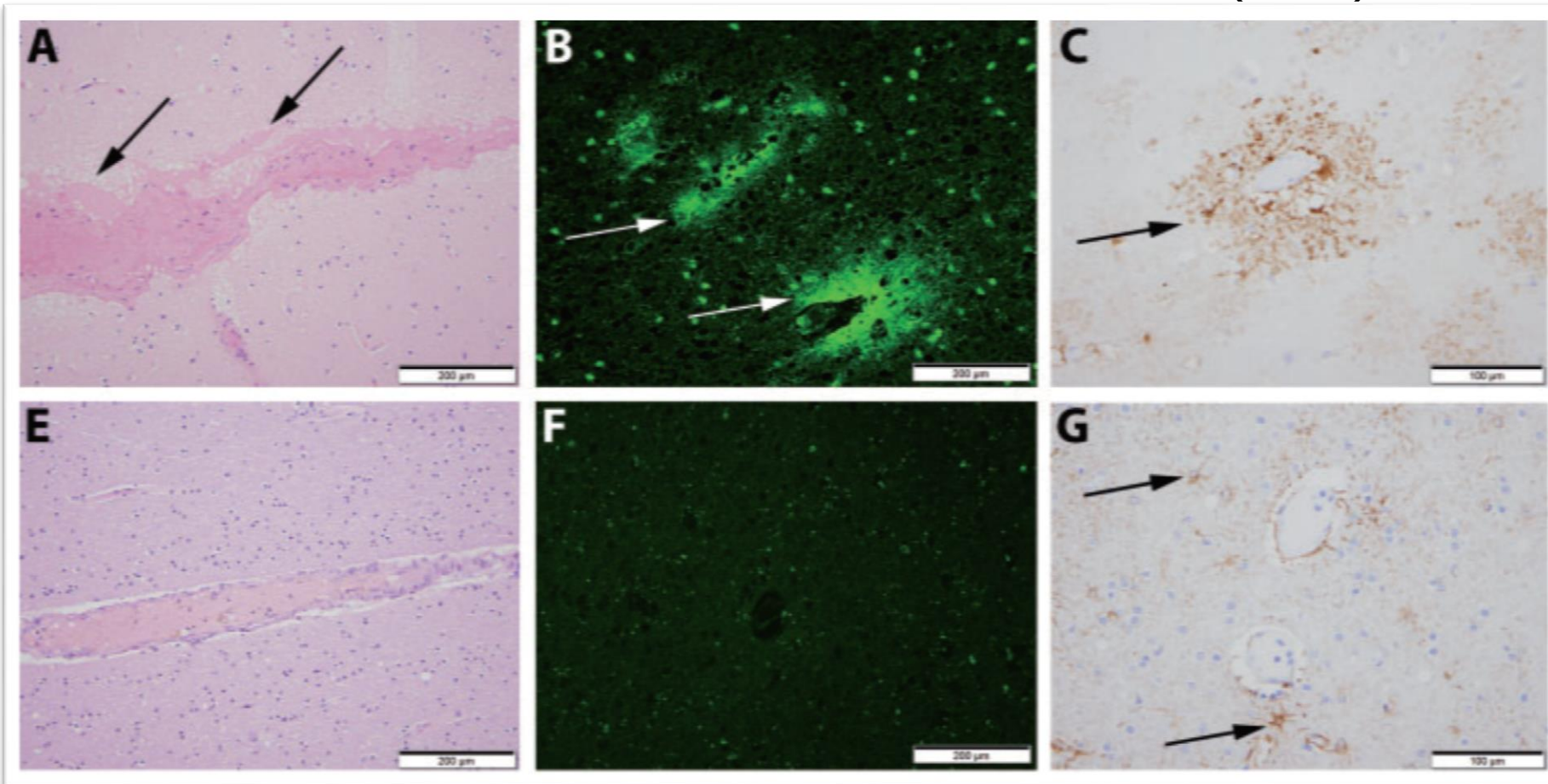
Αιματοεγκεφαλικός φραγμός – Ενδοθηλιακή βλάβη



Εναπόθεση υλικού

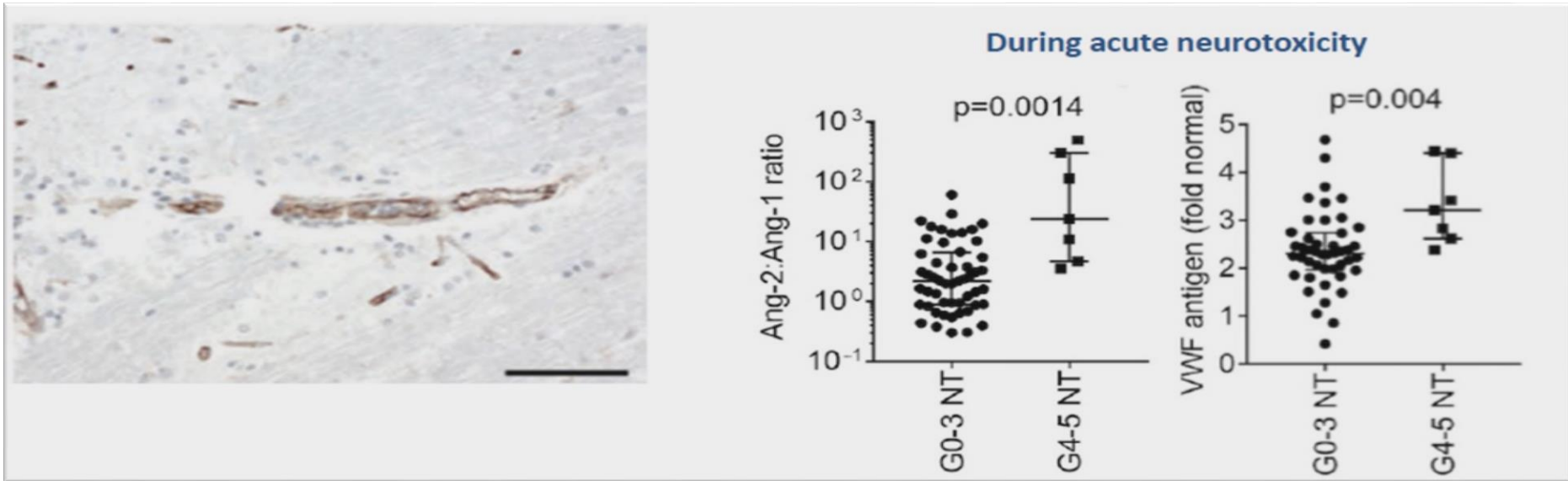
Ινική

«Θρυμματισμός» των
αποφυάδων των
αστροκυττάρων
(GFAP)



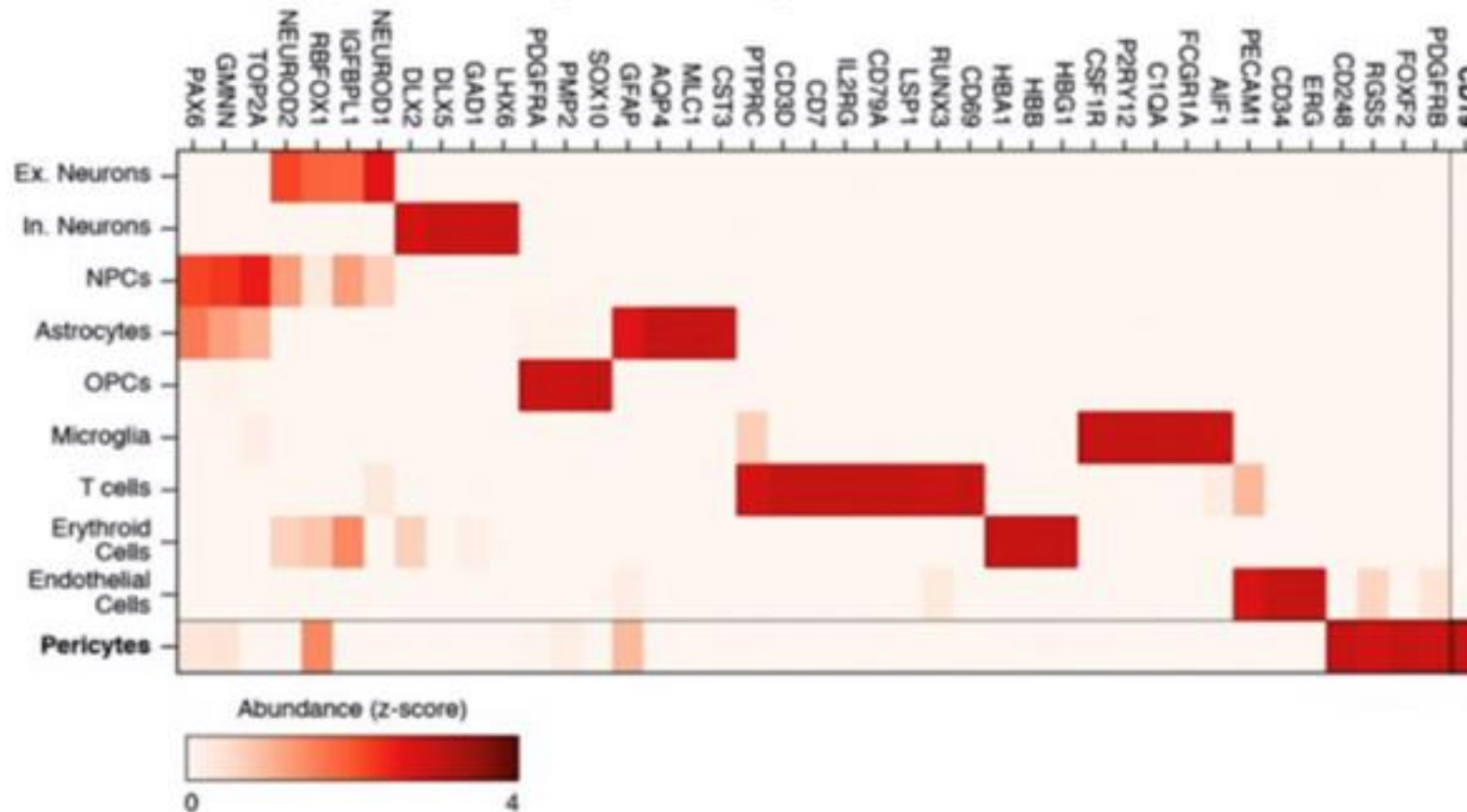
Grade V ICANS

Θάνατος από
λέμφωμα

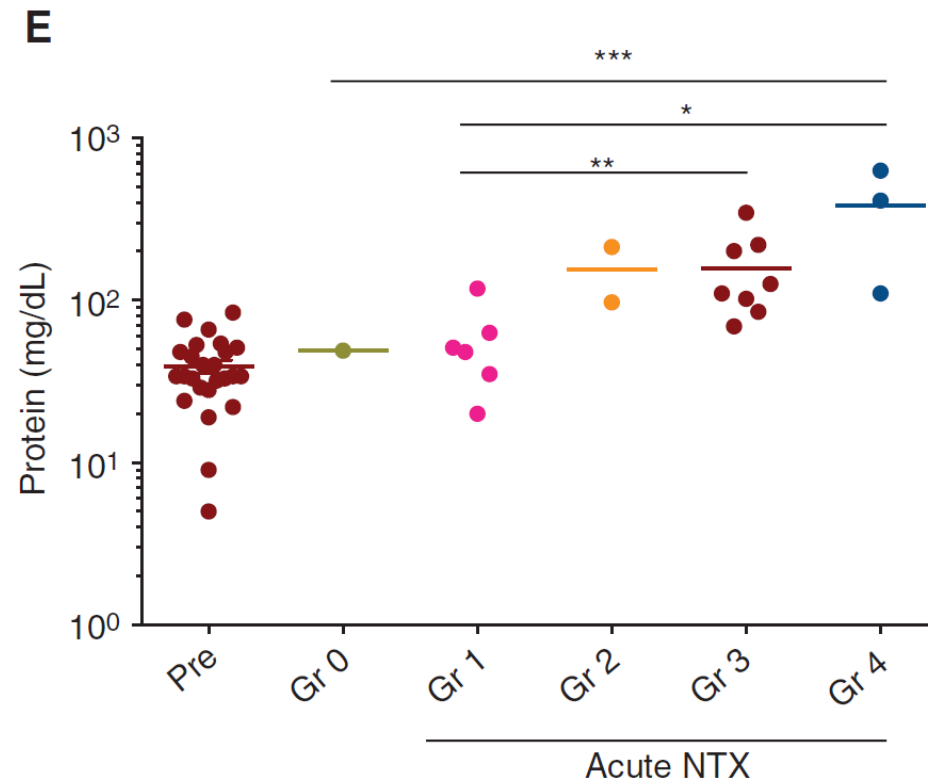
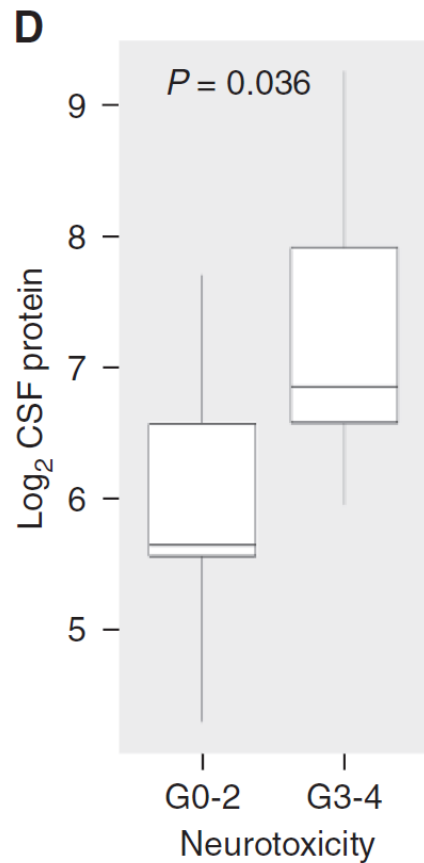


- Αύξηση επιπέδων της Angiopoietin-2
 - εκκρίνεται μετά την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου από κυτταροκίνες
 - προκαλεί αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων
- Αύξηση έκφρασης vWF
- Βλάβη στη σύνδεση μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων (χρώση CD31)

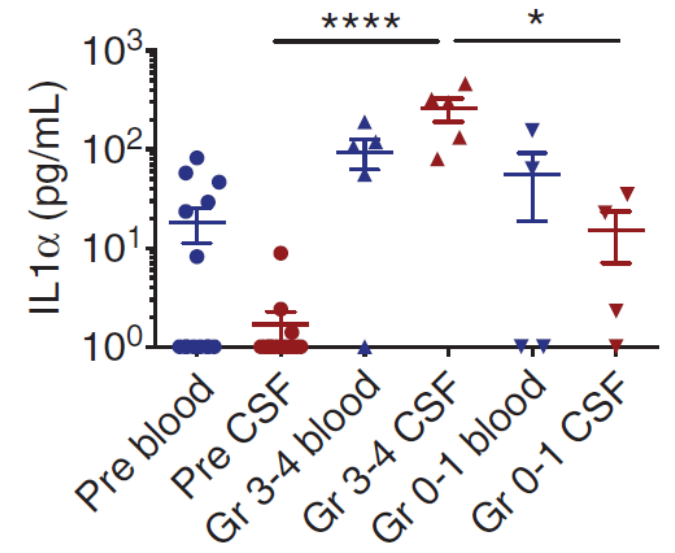
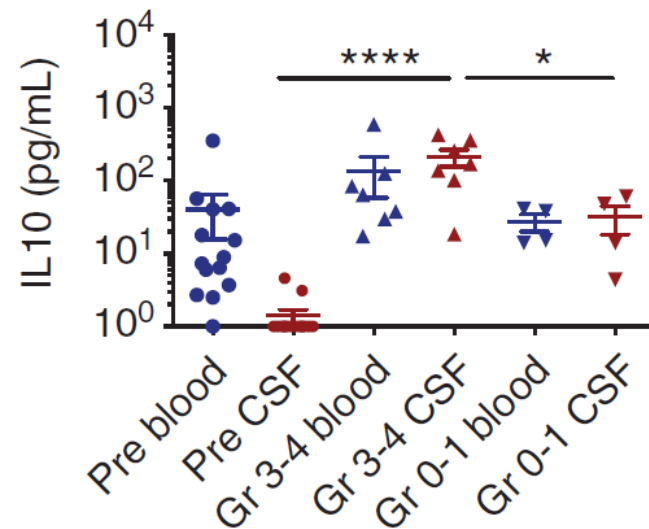
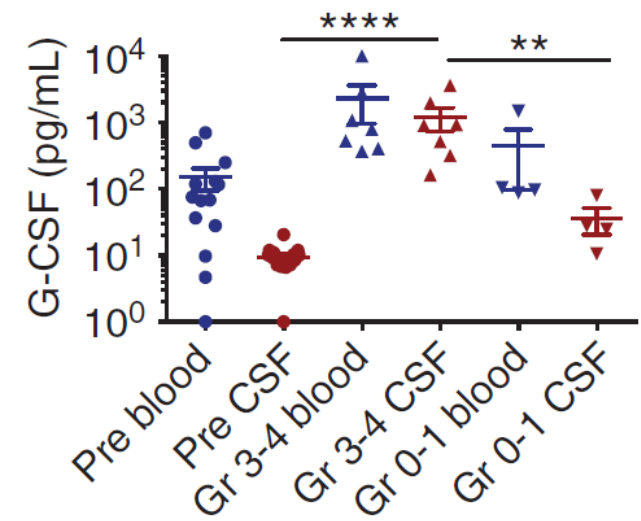
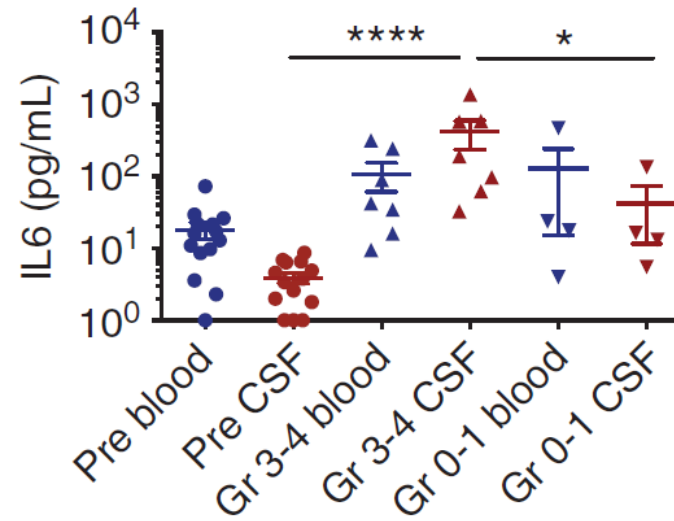
Έκφραση CD19 από τα Περικύτταρα



Βλάβη Αιματοεγκεφαλικού Φραγμού

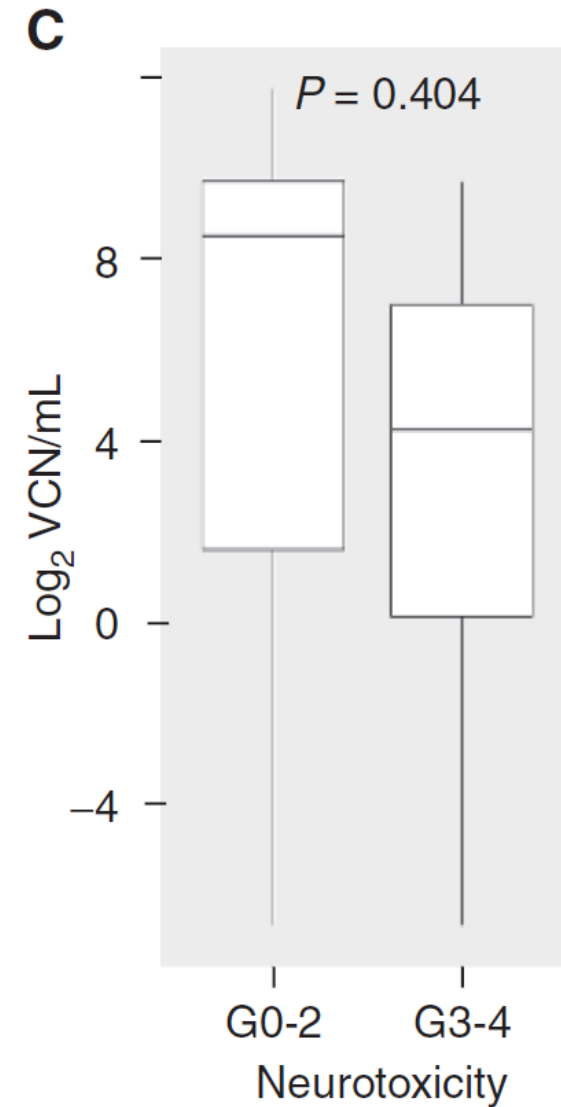


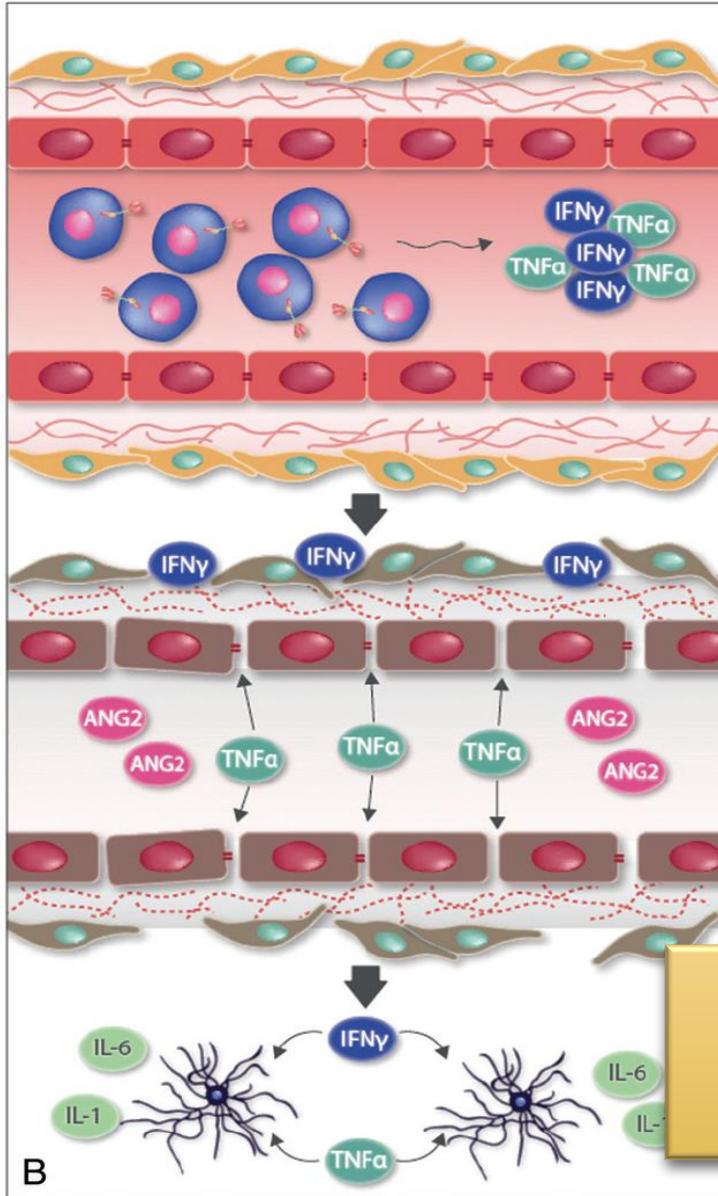
Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό



Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό

- CAR T-λεμφοκύτταρα
- Ανιχνεύονται στο ΕΝΥ, αλλά δε φαίνεται να σχετίζονται με την πιθανότητα εμφάνισης ICANS





Ενεργοποίηση CAR T-κυττάρων

Έκκριση TNFα και IFNγ

IL-6, IL-1, Ang2/Ang1

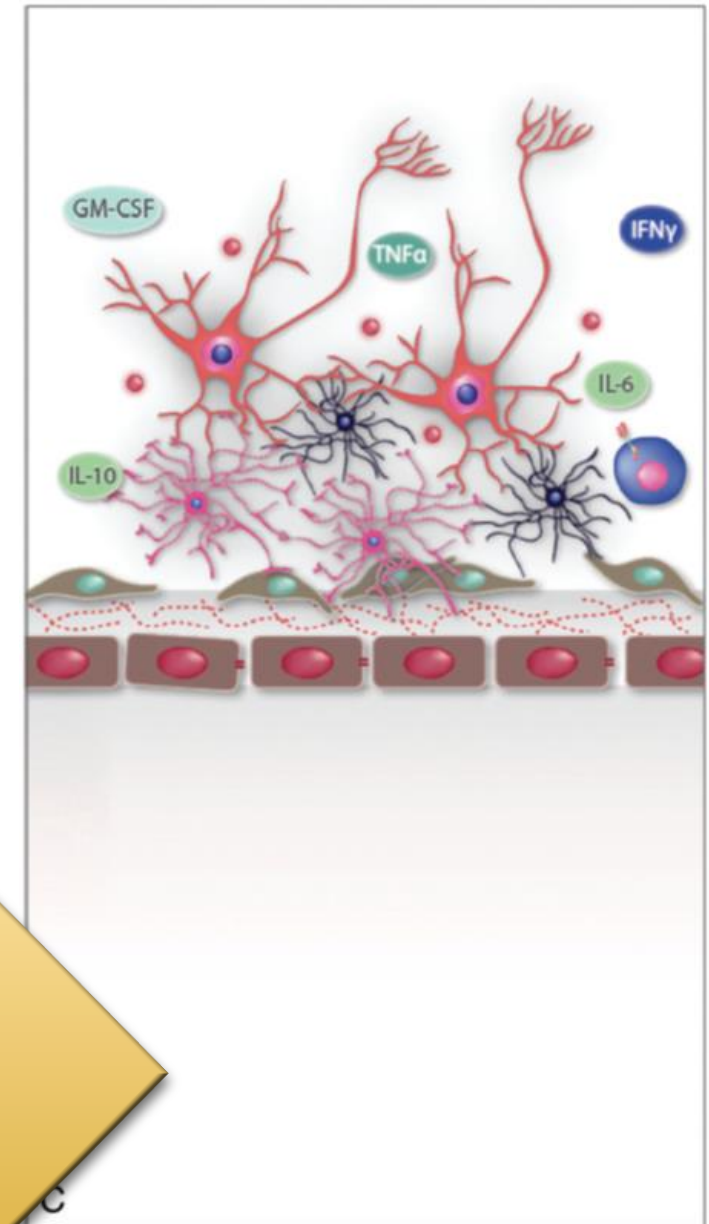
Ενεργοποίηση ενδοθηλίου, βλάβη
συνδέσεων κυττάρων

Έκθεση των μικρογλοιακών
κυττάρων σε IFNγ και TNFα

Ενεργοποίηση και τοπική
παραγωγή κυτταροκινών

Φλεγμονώδες
περιβάλλον

Εκδήλωση
ICANS



Εν κατακλείδι...

