

Bojovníci v nás I. Využití CAR-T-lymfocytů v léčbě nádorů

Vít Procházka

Pacientský den, 20. 9. 2025



Největší pokroky v léčbě nádorů
jsou díky poznání nástrojů imunity

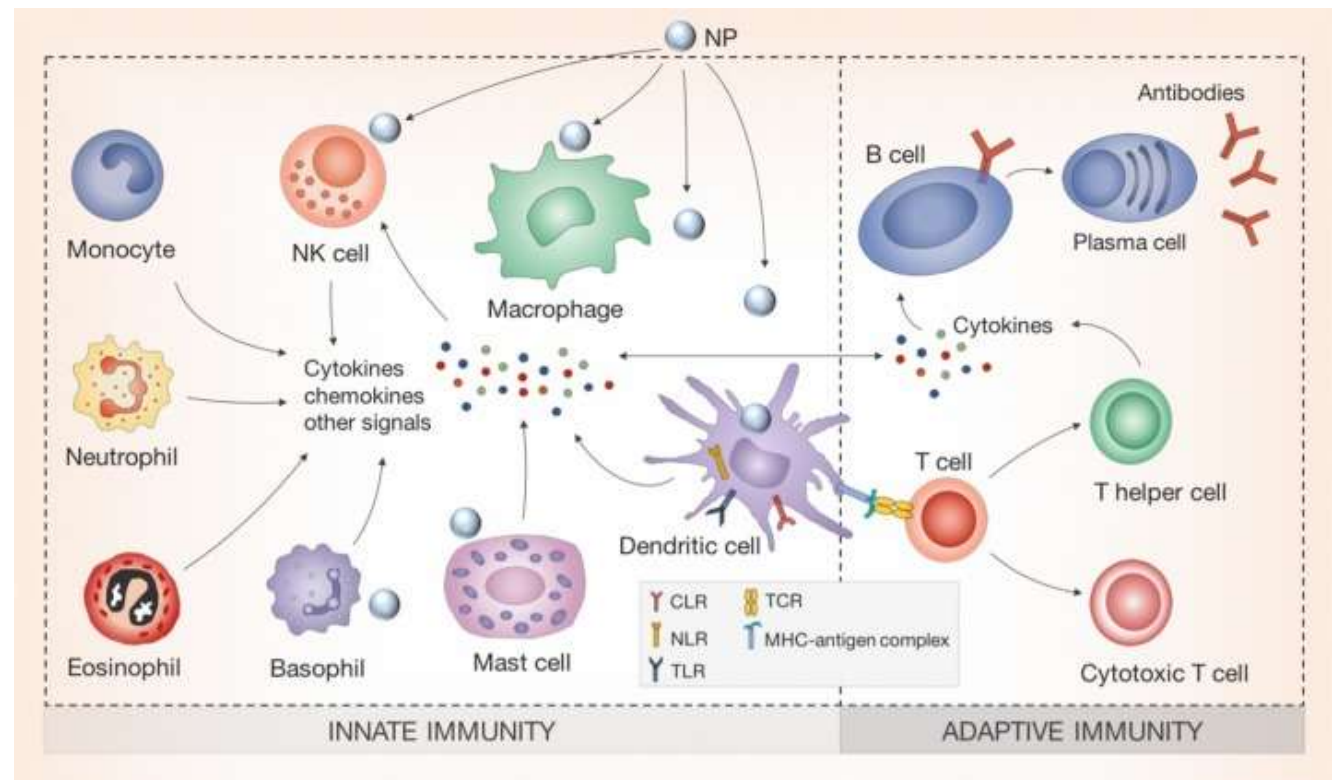
Kolik jich je?

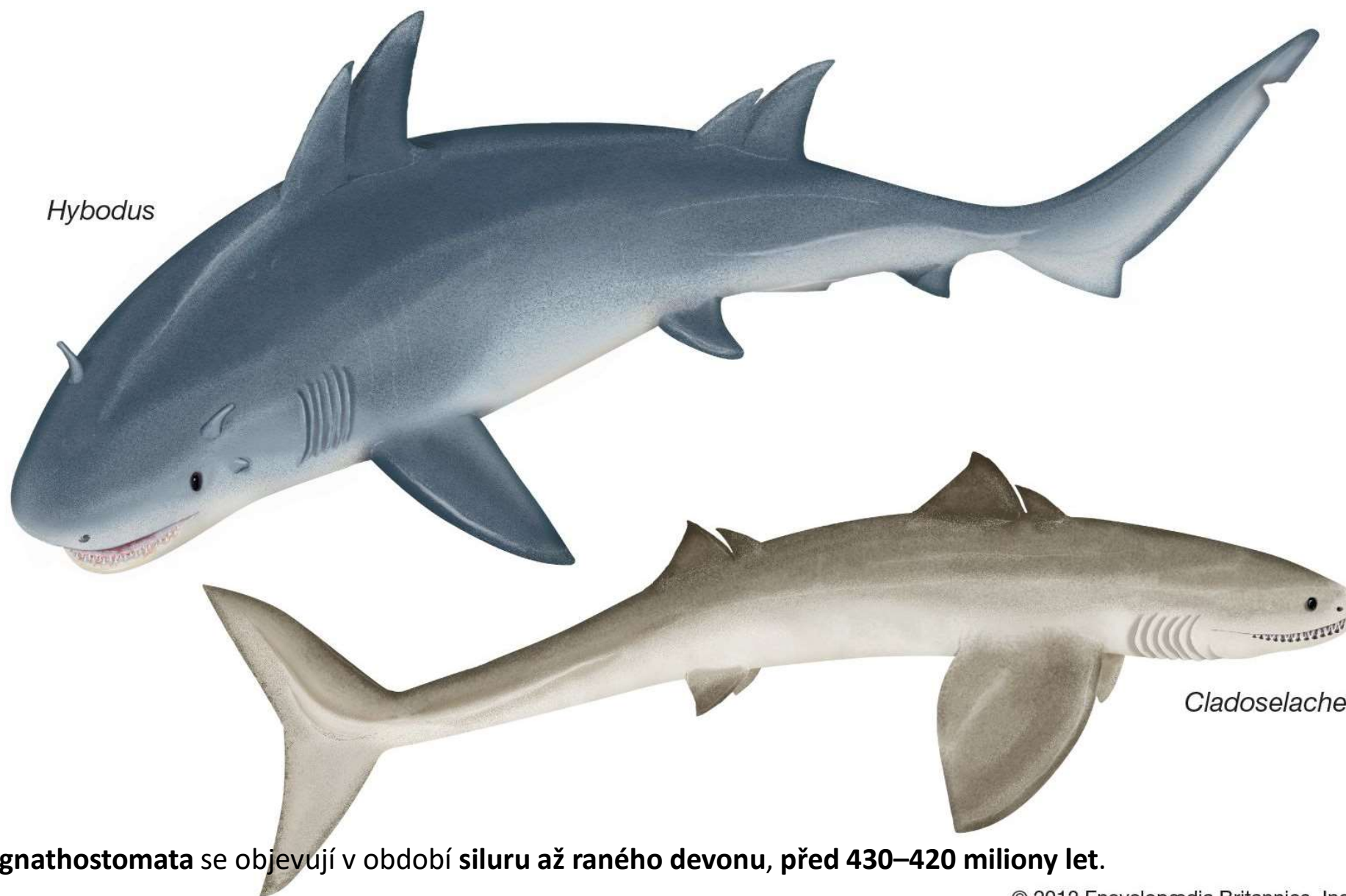
- 1 000 000 000 000 až 2 000 000 000 000 lymfocytů
- (tj 1-2 biliony buněk)

Podtyp	Podíl	Odhadovaný počet buněk
T-lymfocyty	70–80 %	$0,7–1,6 \times 10^{12}$
B-lymfocyty	10–20 %	$0,1–0,4 \times 10^{12}$
NK-buňky	5–10 %	$0,05–0,2 \times 10^{12}$

Příběh specifické imunity

- **Actor JK.** A functional overview of the immune system and components. In: Actor JK, ed. *Introductory Immunology*. 3rd ed. Academic Press; 2023:1-19. doi:10.1016/B978-0-443-15307-5.00004-4.



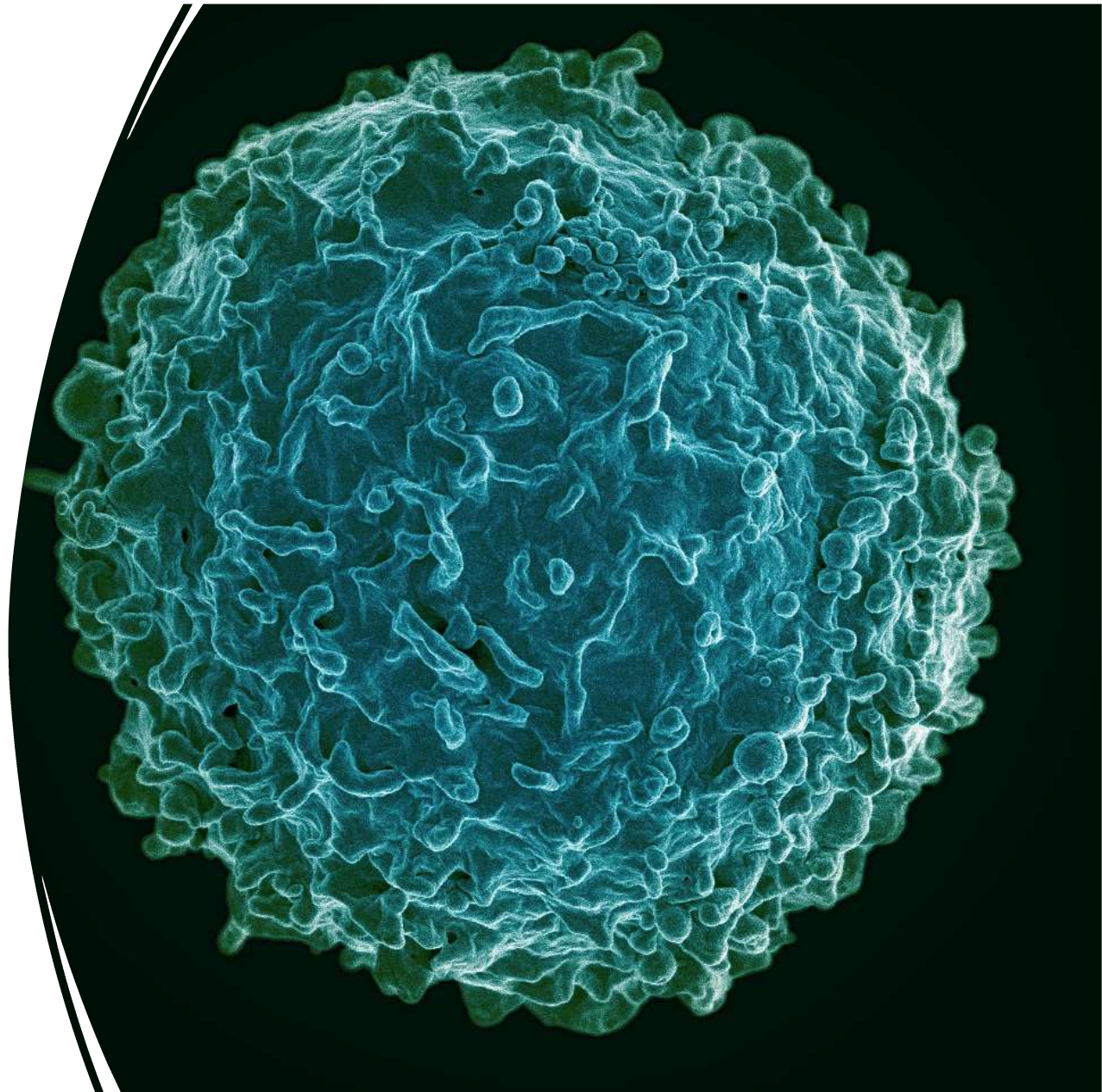


První gnathostomata se objevují v období siluru až raného devonu, před 430–420 miliony let.

© 2012 Encyclopædia Britannica, Inc.

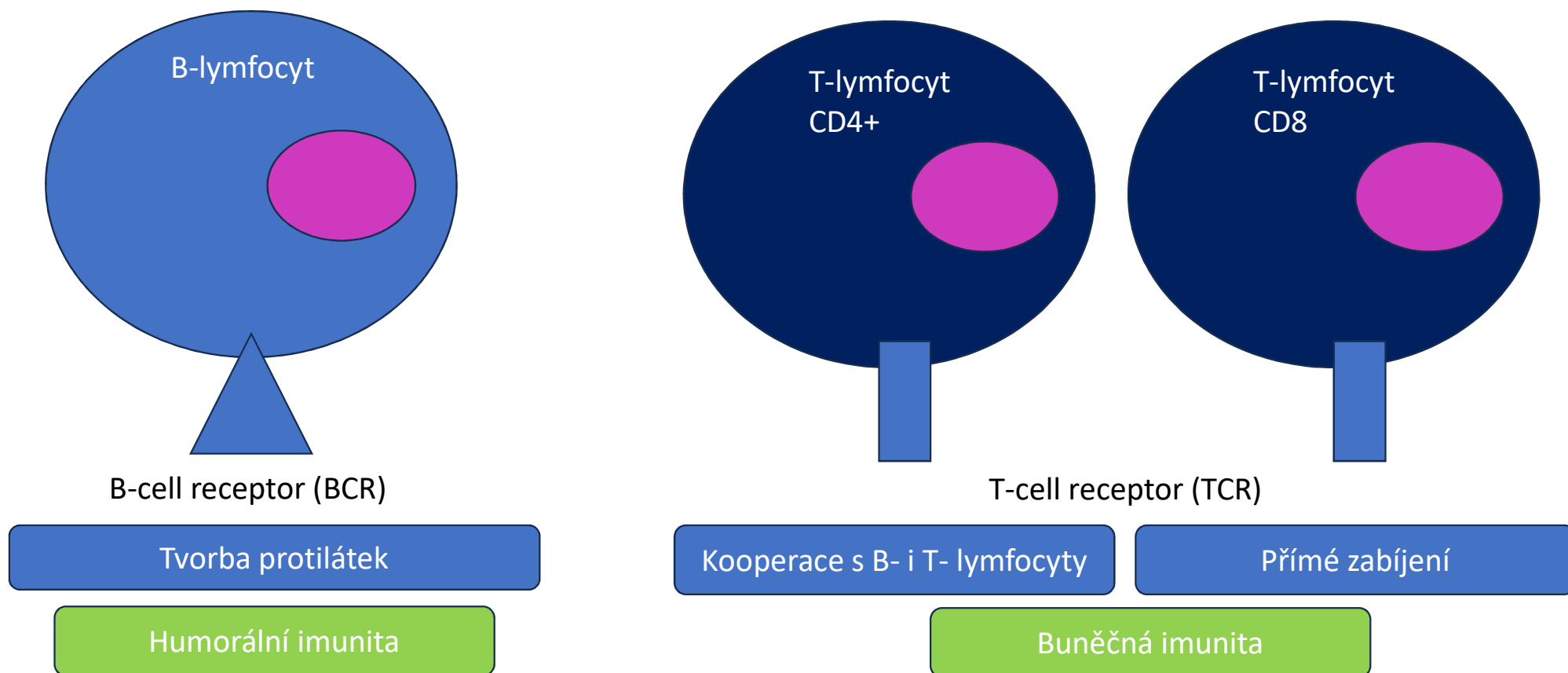
Specifická imunita

- je cílená na konkrétní antigen,
- má imunologickou paměť,
- je zprostředkováná hlavně lymfocyty (T a B buňky) a protilátkami.



Autor: NIAID – Human B Lymphocyte, CC BY 2.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=62609502>

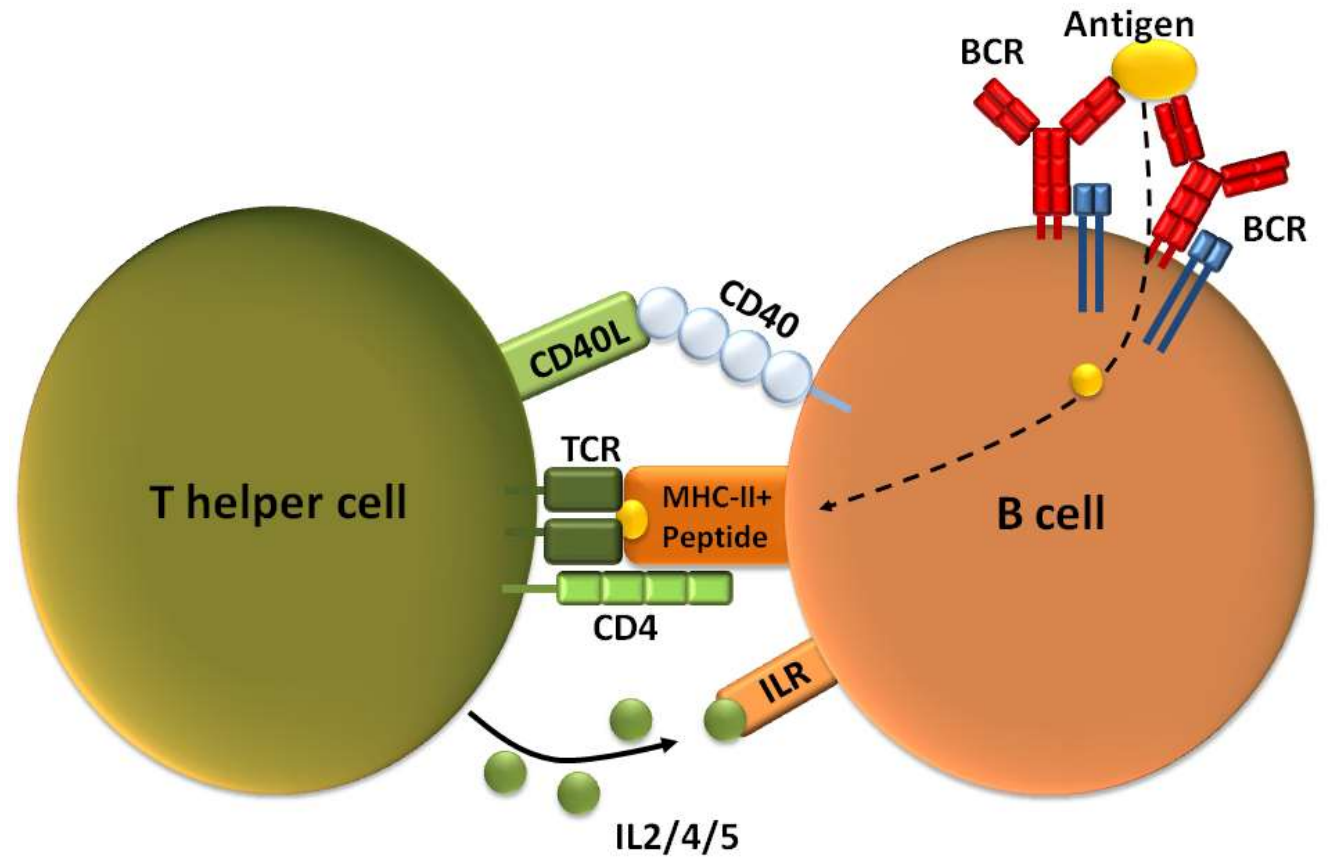
Specifická = humorální a buněčná



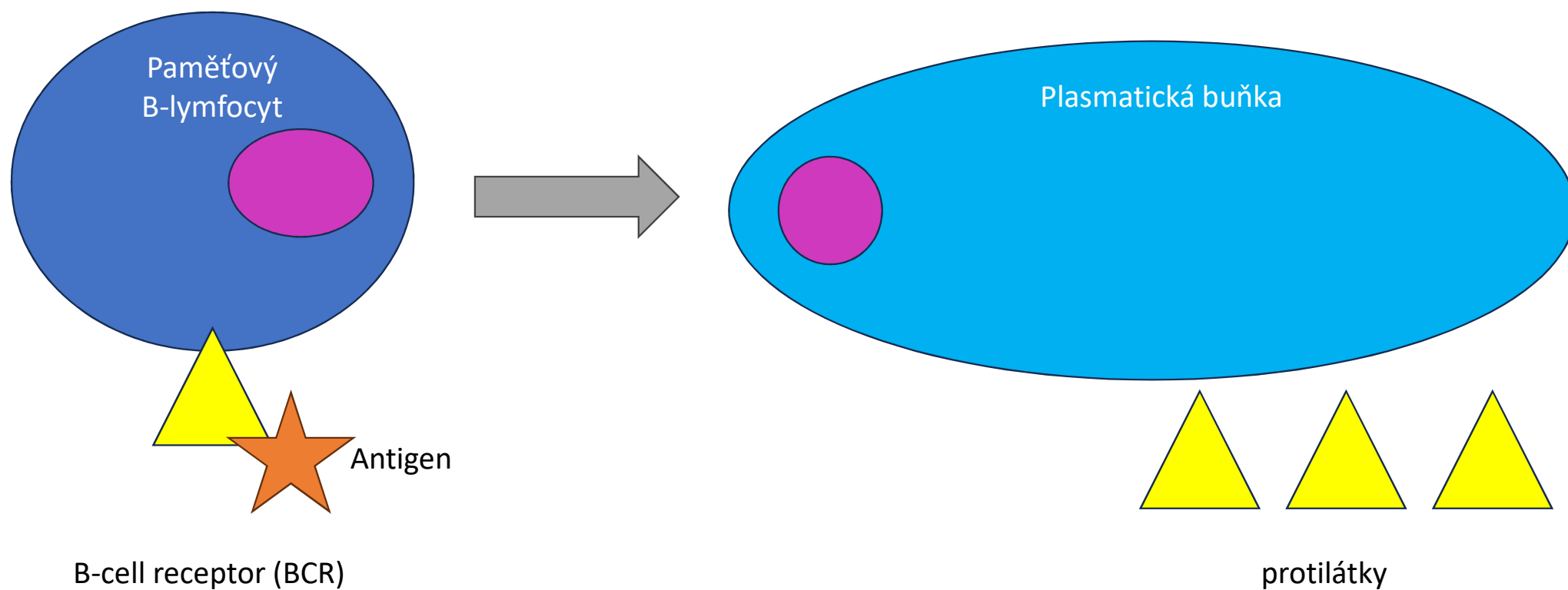
Přirozená specifická imunita



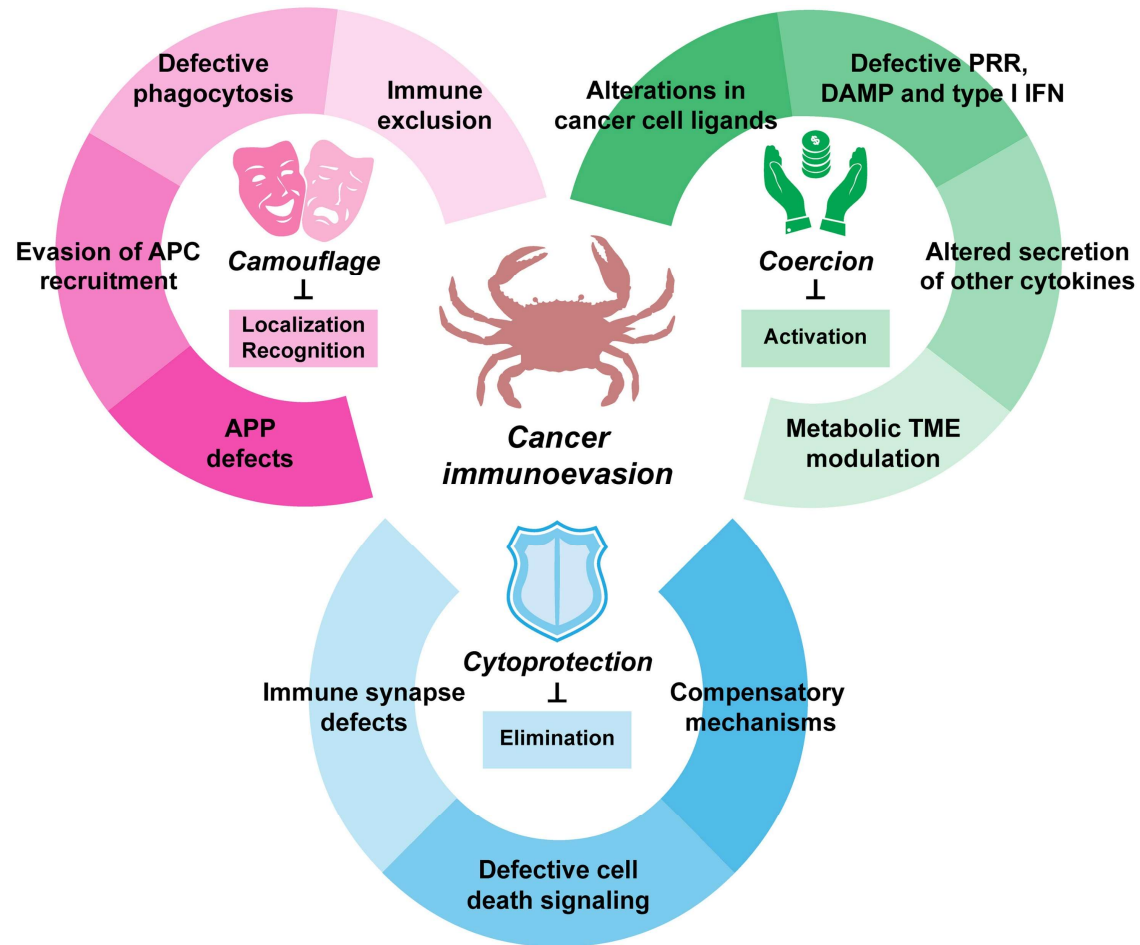
Lymfocyty spolu mluví



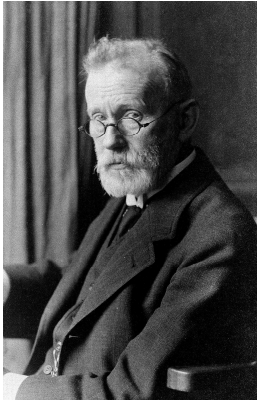
Protilátka (polyklonální)



Proč tedy nádory vznikají?



Galassi, Claudia et al.
Cancer Cell, Volume
42, Issue 11, 1825 -
1863



Paul Ehrlich



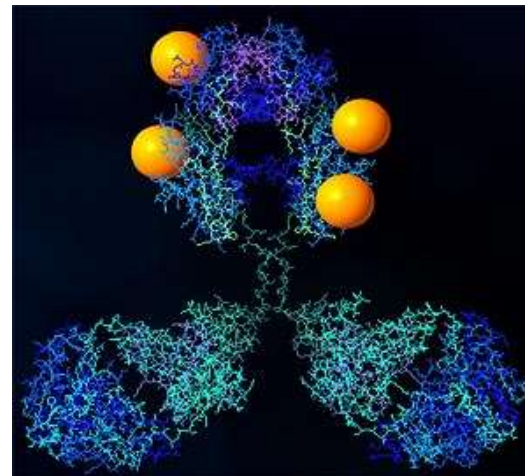
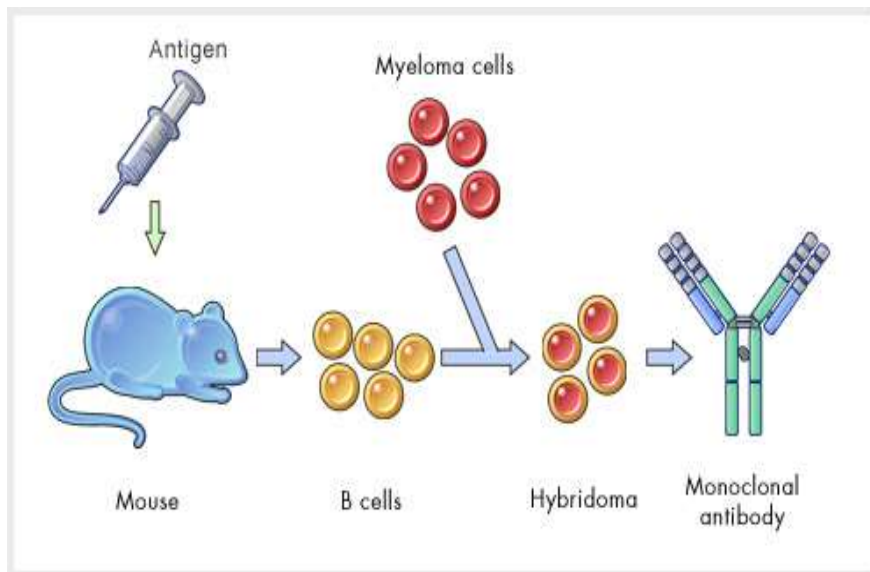
Georges J.F. Köhler



César Milstein

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1908

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984

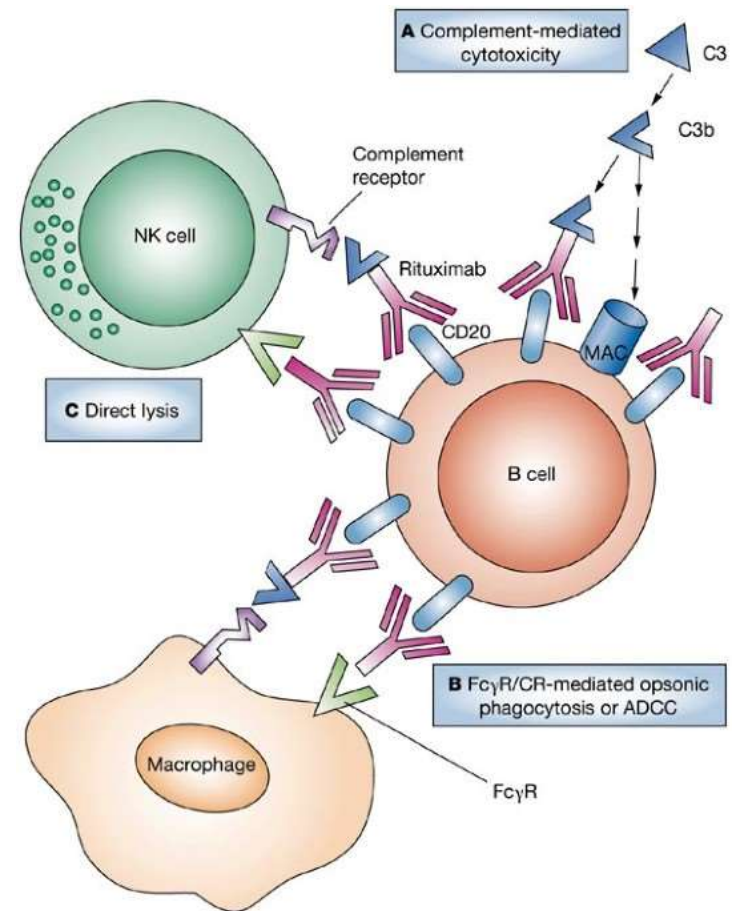
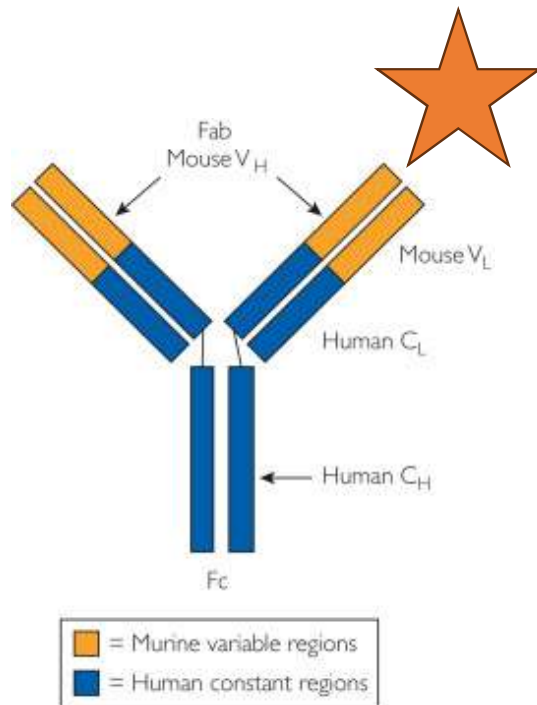


Je to protilátka
chimérická, napůl
myší, napůl lidská

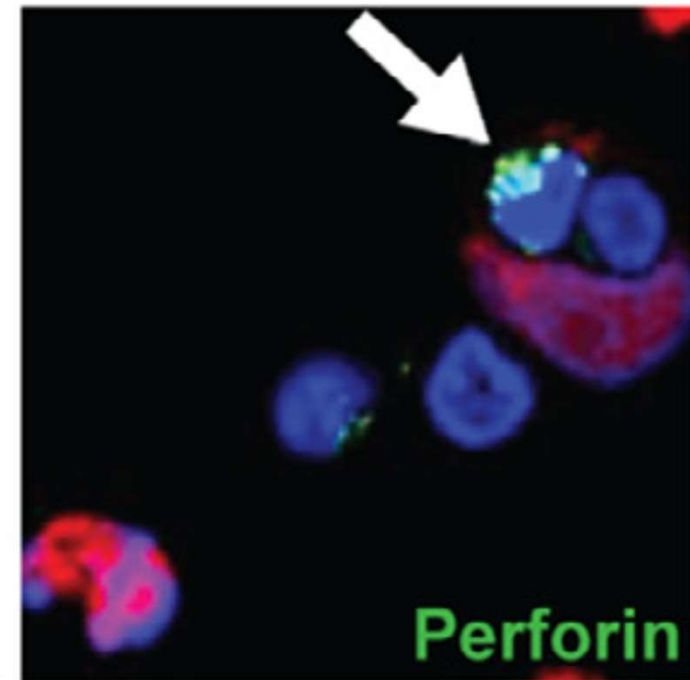
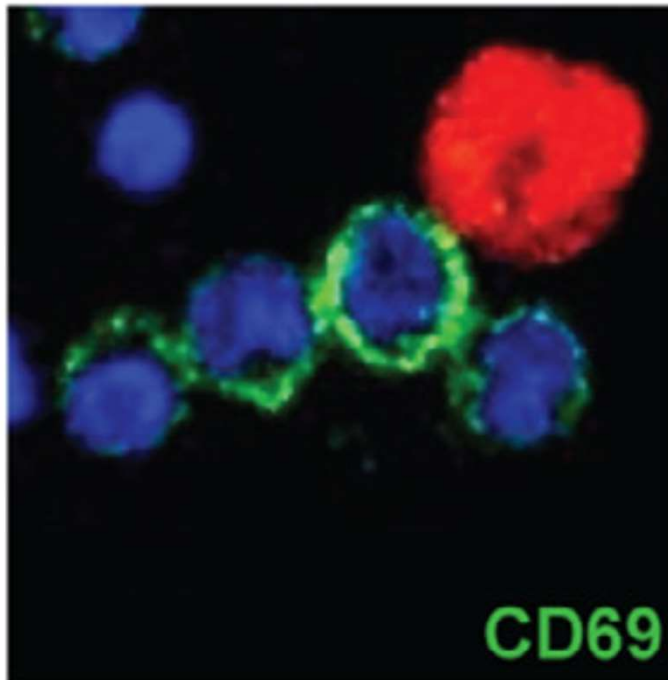
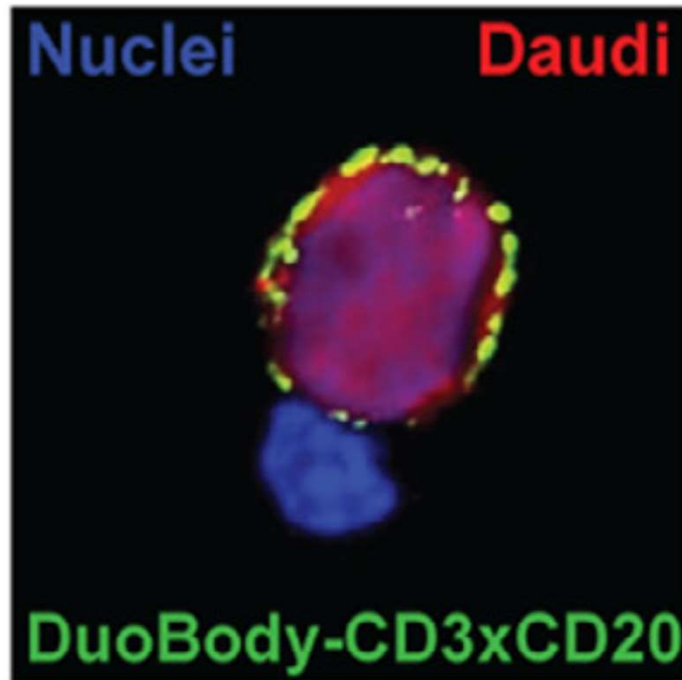
T. Papajík



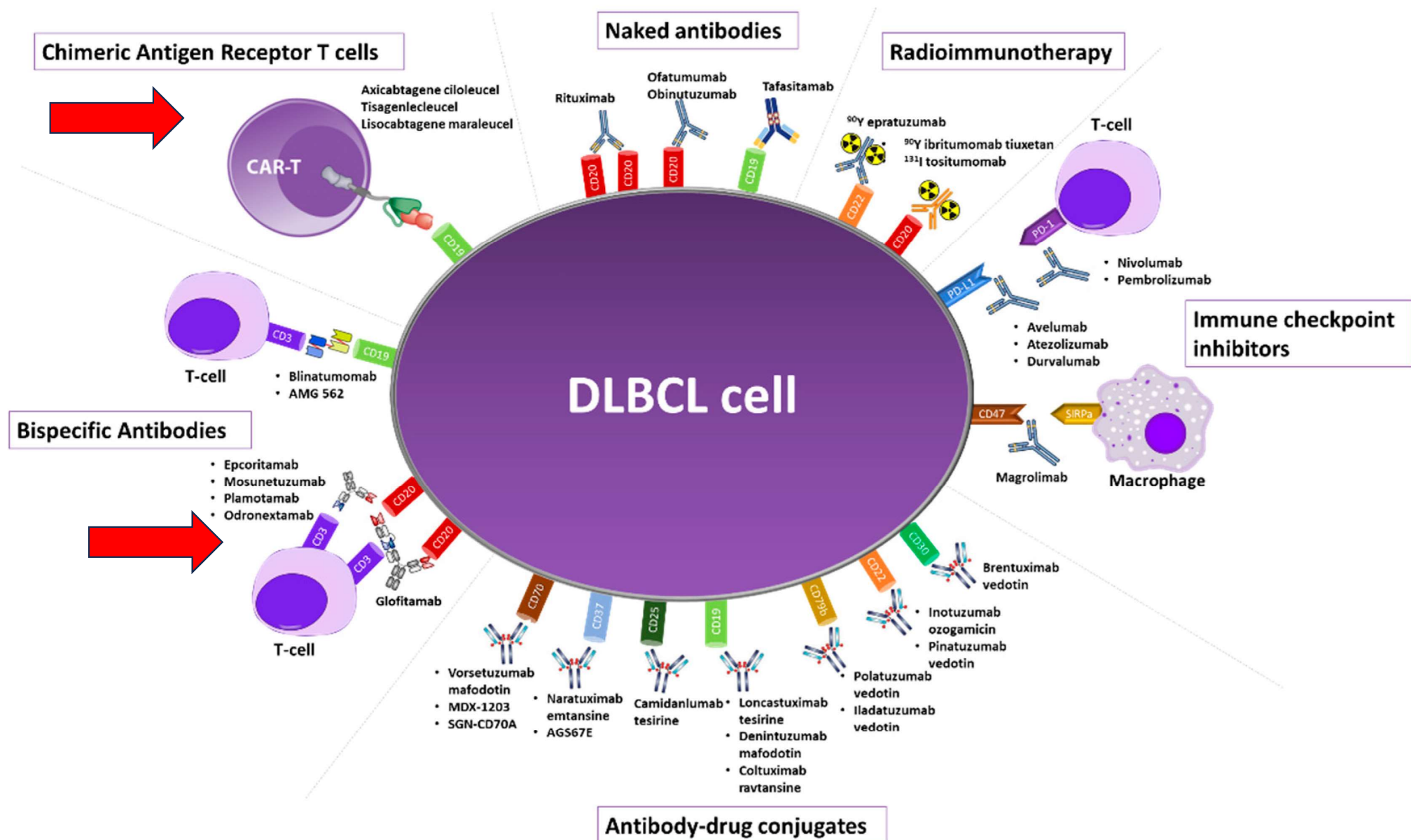
Monoklonální chimerická protilátka



CD8⁺ T-cells



Engelberts PJ, Hiemstra IH, de Jong B, et al. DuoBody-CD3xCD20 induces potent T-cell-mediated killing of malignant B cells in preclinical models and provides opportunities for subcutaneous dosing. *EBioMedicine*. 2020;52:102625. doi:10.1016/j.ebiom.2019.102625

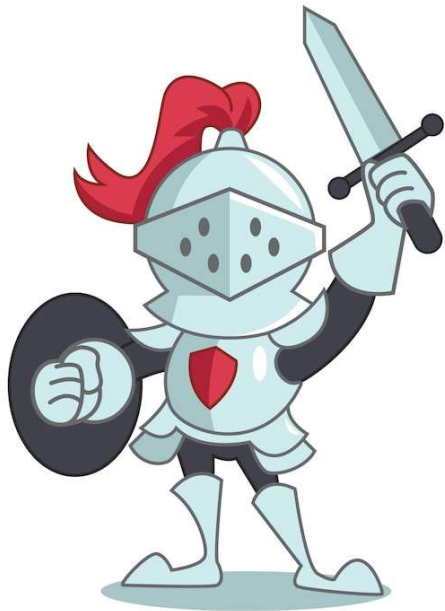


Papageorgiou SG et al. *Cancers (Basel)*. 2022;14(8):1917.

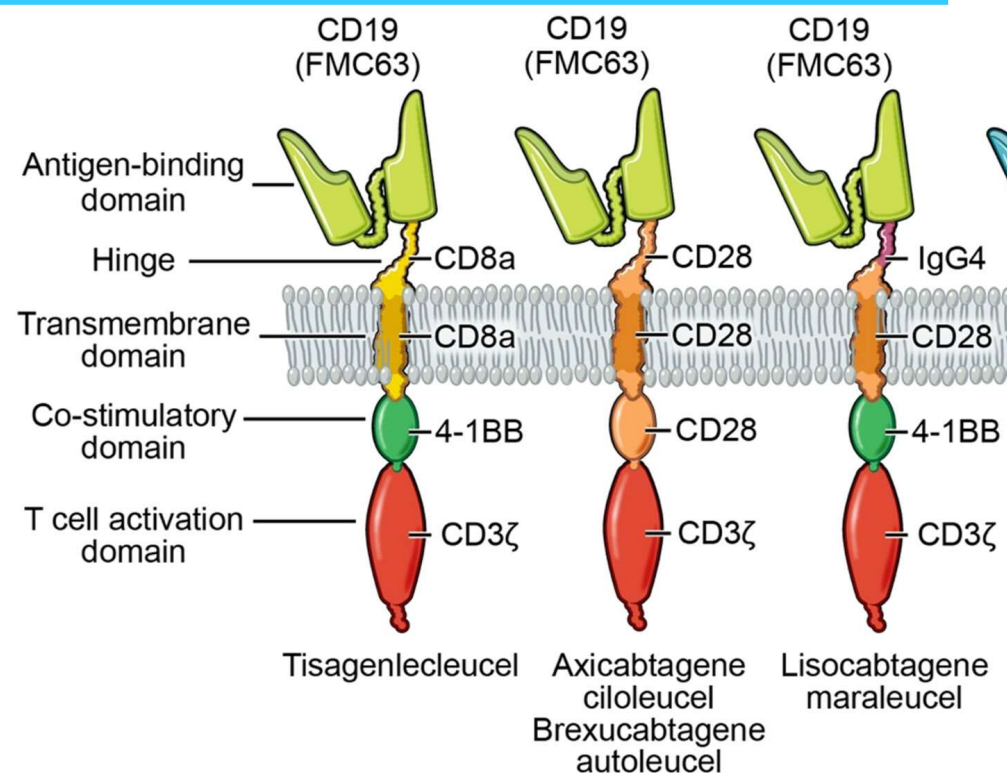
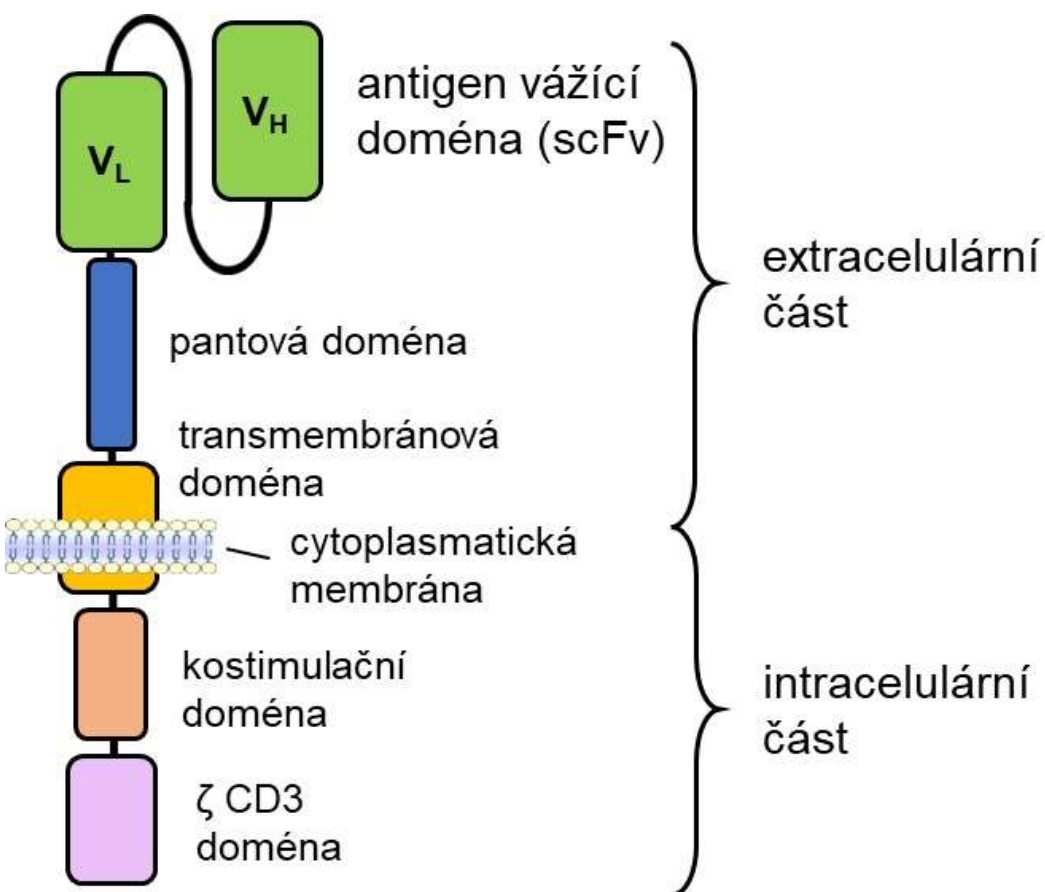
Imunita buněčná

<https://youtu.be/ntk8XsxVDi0>

Buněčná imunita: posílená



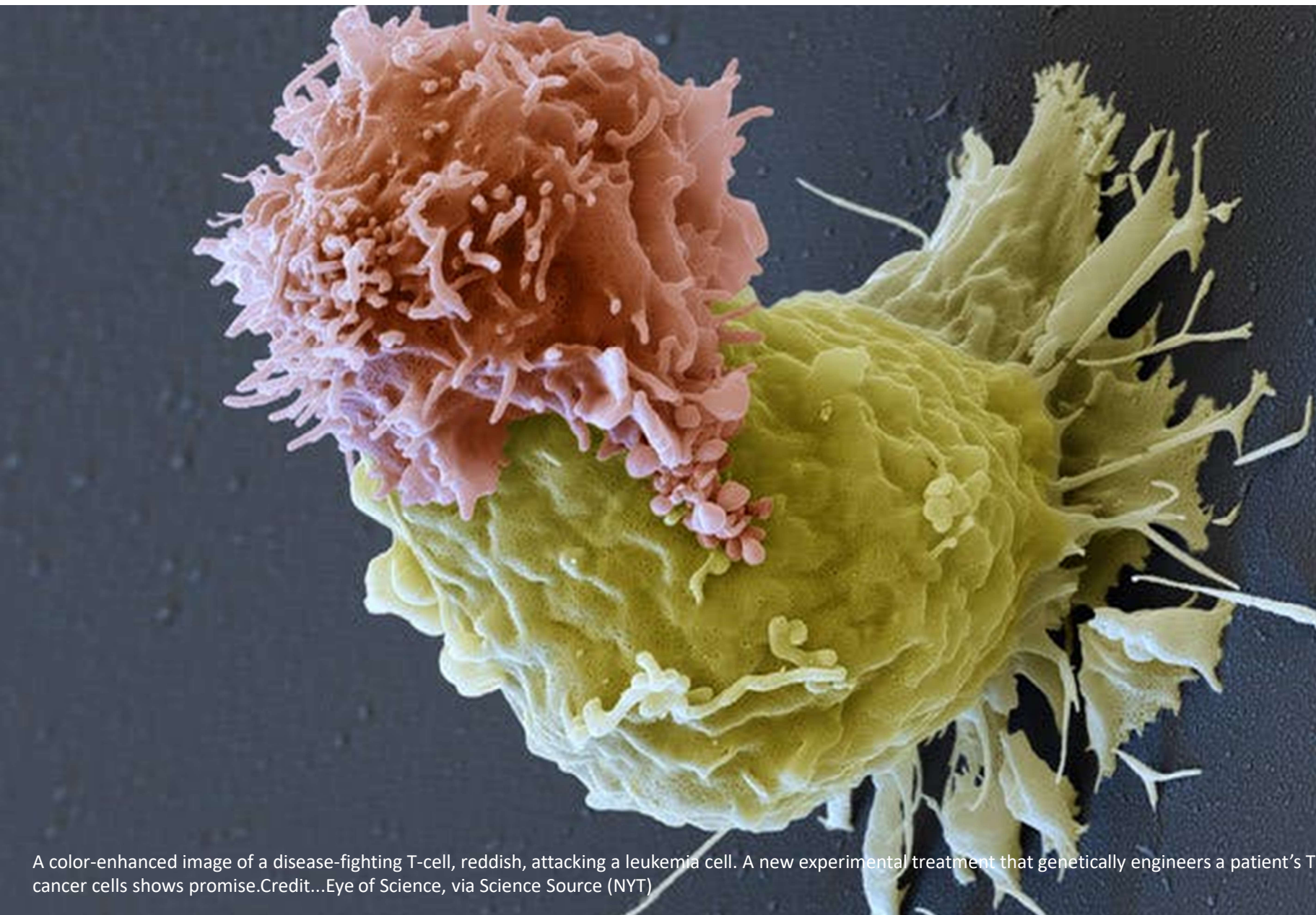
CAR – chimerický antigenní receptor



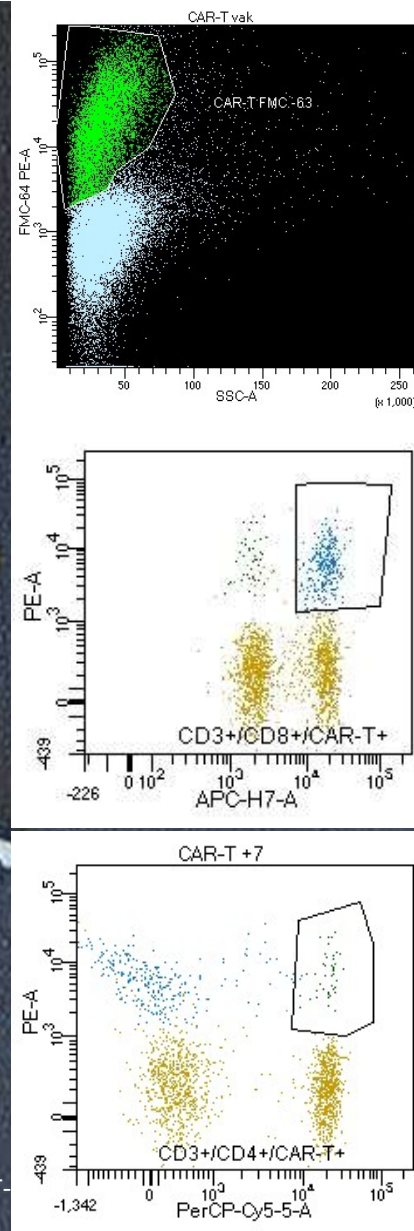
KYMRIAHA[®]
(tisagenlecleucel) Suspension for IV infusion

YESCARTA **Breyanzi**[™]
(isocabtagene maraleucel) SUSPENSION FOR IV INFUSION

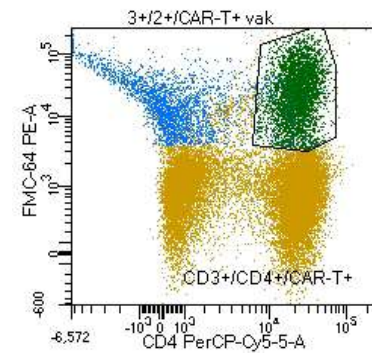
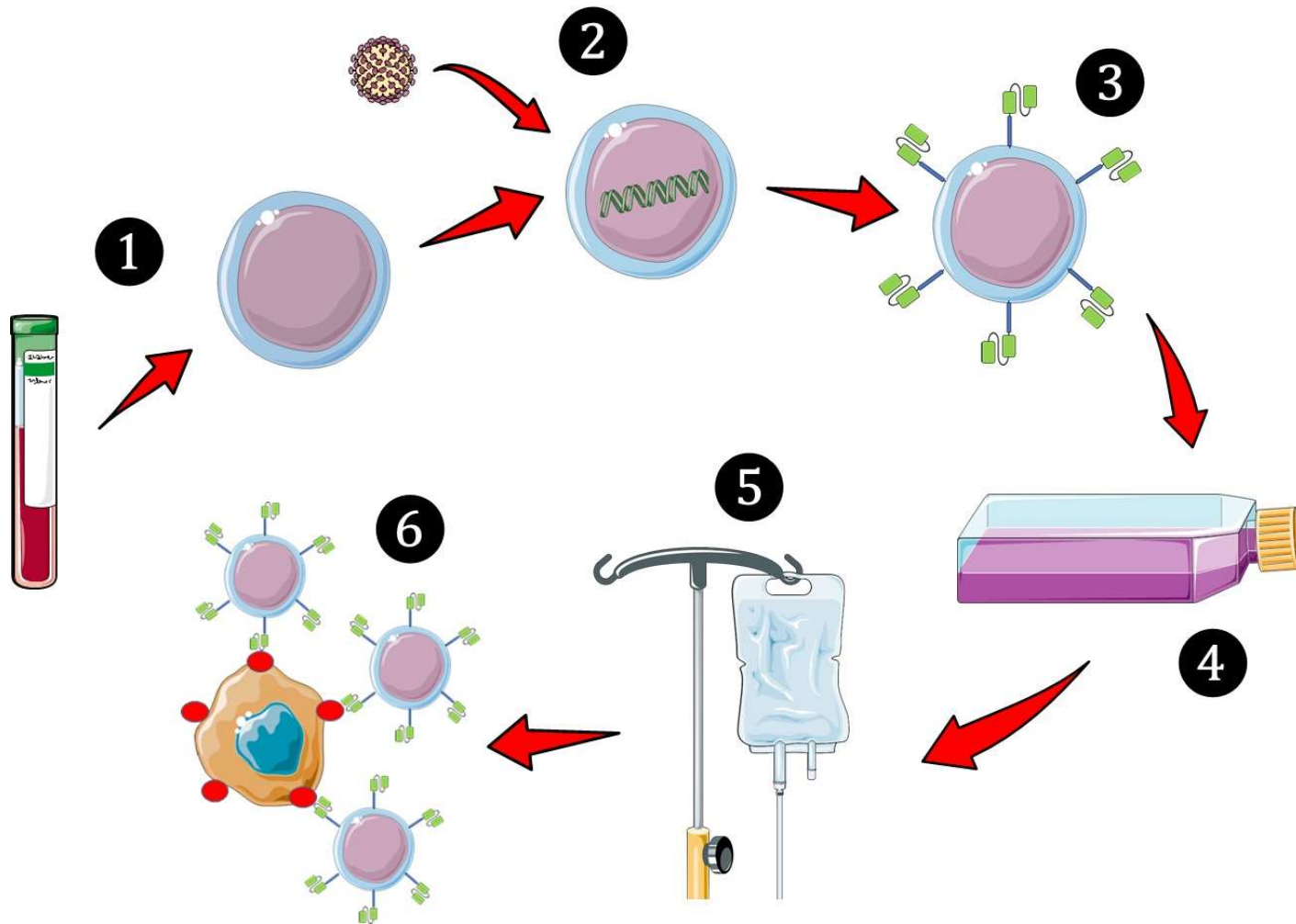
TECARTUS[®]
(brexucabtagene autoleucel) Suspension for IV infusion



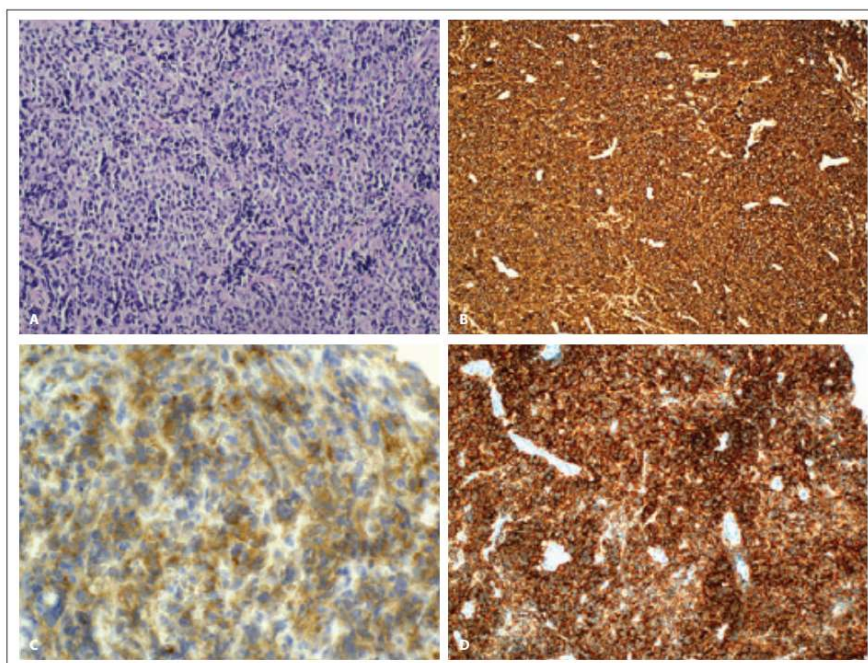
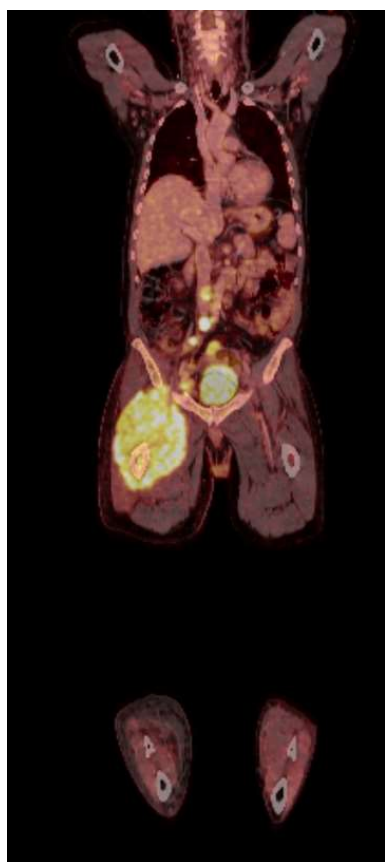
A color-enhanced image of a disease-fighting T-cell, reddish, attacking a leukemia cell. A new experimental treatment that genetically engineers a patient's T-cancer cells shows promise. Credit...Eye of Science, via Science Source (NYT)



CAR-T: příprava



Case report, muž, 57 let, RR DLBCL, Kymriah

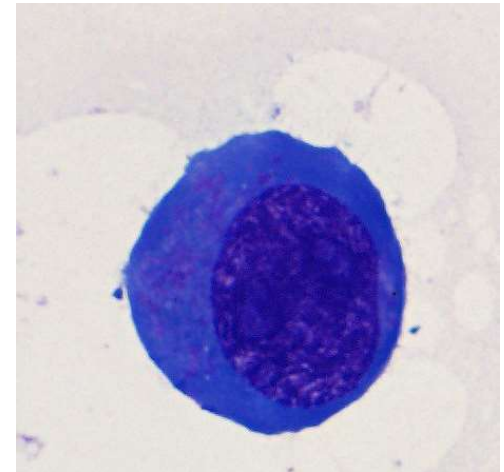
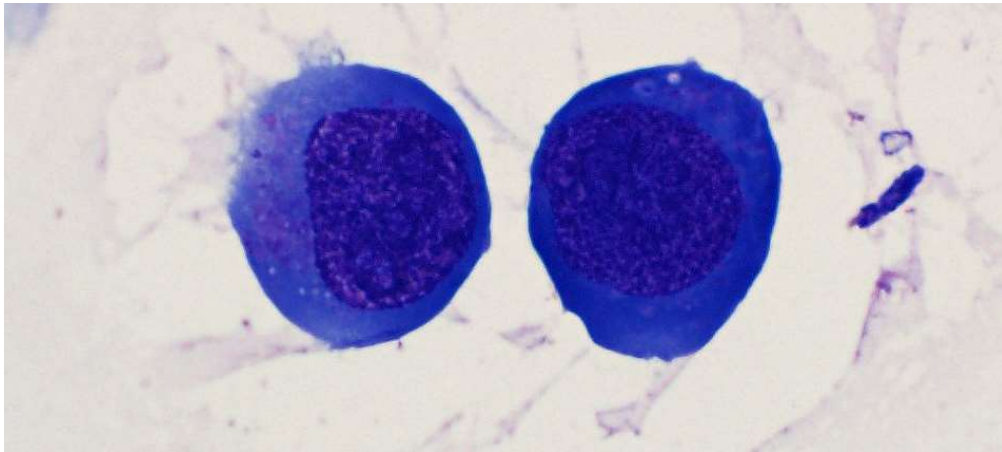
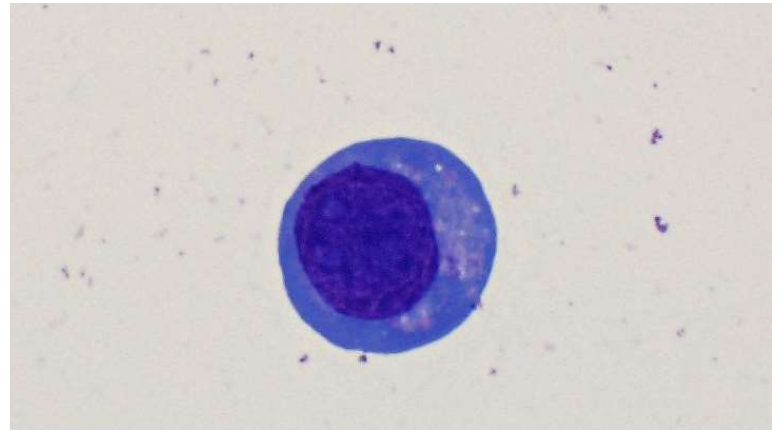
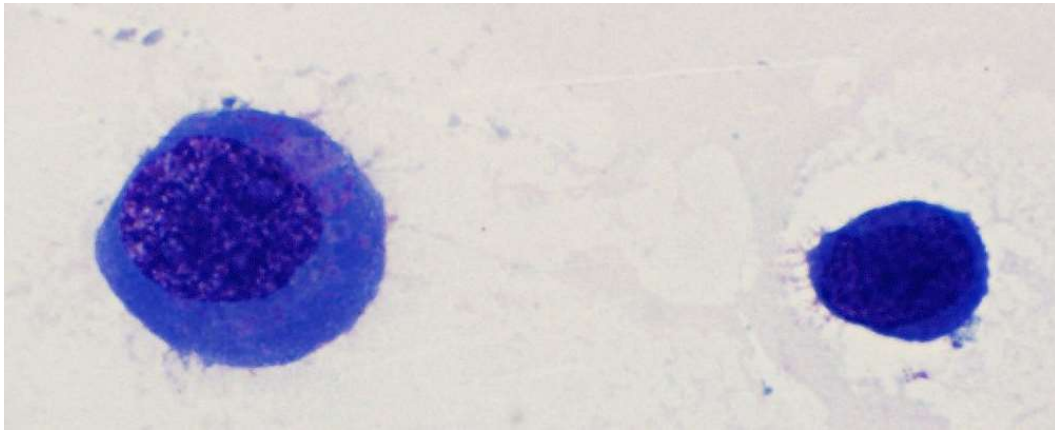


Obr. 1. Série vybraných imunohistochemických vyšetření tkáně PMBCL, barveno hematoxylin-eozinem (A), CD20 (B), CD30 (C), CD19 (D).

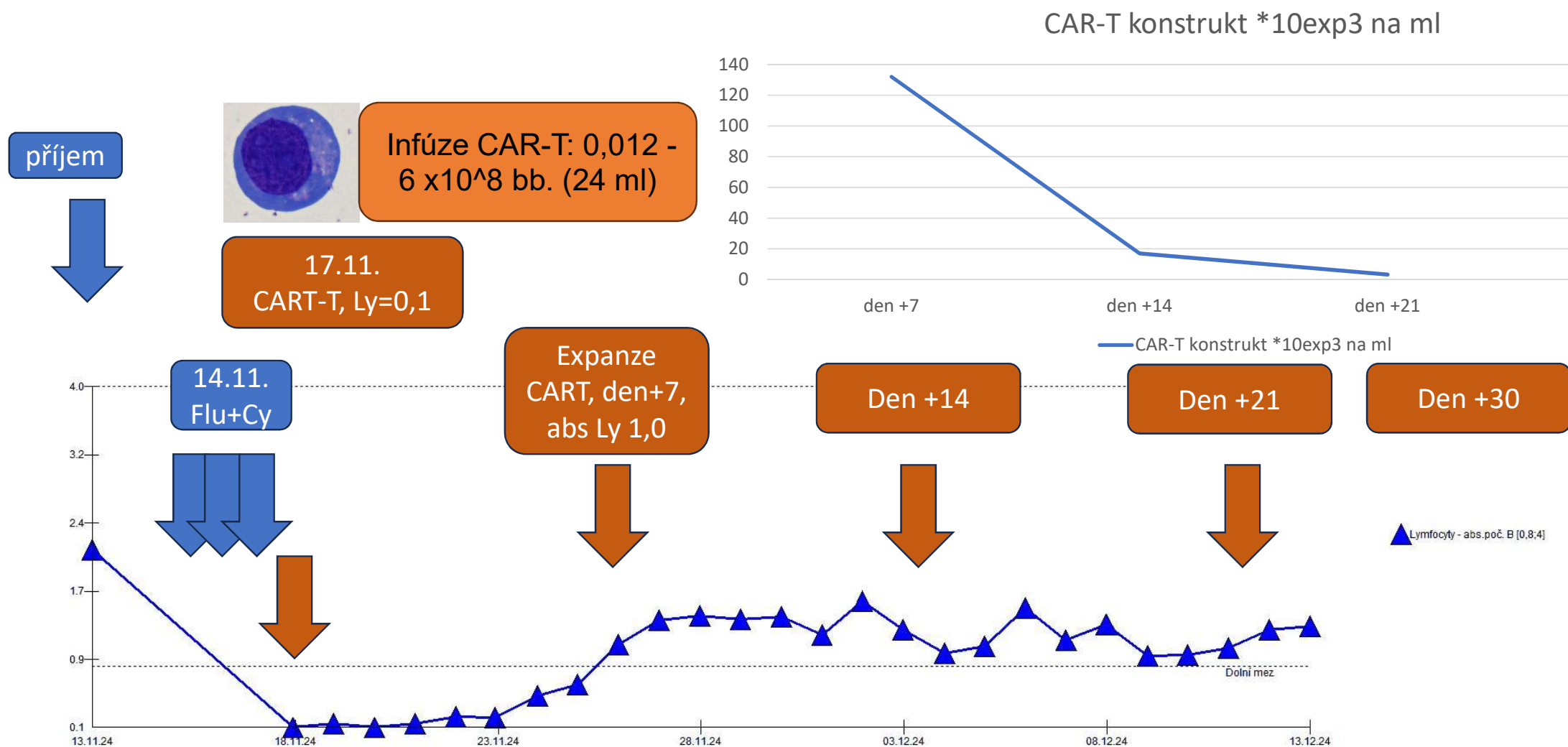
- Difuzní velkobuněčný B-lymfom, non-GCB, CD20+, dg. 30.3. 2021, KS IVA, IPI 3, aalPI 2, CNS-IPI 3, podle iPET-2 5/21 PET pozitivní parciální remise lymfomu, intenzifikace terapie na Rituximab (**anti CD20**)-SQ + ASCT
- St.p. autologní transplantaci krvetvorných buněk po přípravném režimu R-BEAM, převod PKB 9.11. 2021, dle fPET/CT v D+100 dosažena metabolická remise lymfomu, dle kontrolního PET/CT z 9 a 12/2023 drobné akumulující LU v pánvi a u bifurkace aorty vpravo
- 1. časný relaps DLBCL, KS IIA (+nespecifická akumulace v antru žaludku), aalPI 0, dg. dle PET/CT 4.7.24 LAM retroperitonea, v pánvi, v levém tříse KD negativní - indikován k léčbě salvage R-EDHAP + CAR-T (Kymriah)



CAR-T produkt (tisa-cel, Kymriah®), obj mag 1000x



Dynamika abs počtu lymfocytů



Časné (D+30) nežádoucí účinky: CRS a ICANS

Grading CRS

CRS parametr	CRS grade 1	CRS grade 2	CRS grade 3	CRS grade 4
Horečka	Ano	Ano	Ano	Ano
			s	
Hypotenze	Ne	Vyžadující tekutinovou resuscitaci, ale bez potřeby vasopresoru	Vyžadující podání 1 vasopresoru	Vyžadující kombinaci vasopresorů
		a / nebo		
Hypoxie	Ne	Vyžadující nízkoprůtokovou oxygenoterapii (nasální kanyla) do 6 l/min O ₂	Vyžadující vysokoprůtokovou oxygenoterapii (nad 6 l/min O ₂)	Vyžadující oxygenoterapii s přetlakem (CPAP, BiPAP) či UPV

Grading ICANS

symptom	ICANS grade 1	ICANS grade 2	ICANS grade 3	ICANS grade 4
CARTOX-10 skóre	7-9	3-6	0 [#] -2	0-2 pacient nereaguje, neschopen vyšetření
Snížená úroveň vědomí	spontánně probuditelný	probuditelný hlasovými podněty	probuditelný pouze taktilní stimulací	pacient bez reakce na podněty nebo vyžaduje energické nebo opakované hmatové podněty k vyvolání reakce
záchvat křečí	-	-	záchvat křečí (fokální nebo generalizovaný), který rychle odezní (< 5 minut), nebo nekonvulzivní záchvaty na EEG, které odezní po intervenci	život ohrožující protrahované záchvaty křečí (≥ 5 minut) nebo opakované záchvaty bez úplné regrese v mezidobí
změny motoriky	-	-	-	závažné fokální postižení motoriky, např. hemiparéza či paraparéza
zvýšený intrakraniální tlak / edém mozku	-	-	fokální edém zjištěný zobrazovací metodou	difúzní edém mozku, decerebrální nebo dekortikální držení těla, obrna VI kranálního nervu, edém papily nebo Cushingova triáda



Anti IL-1R



Anti IL-6R



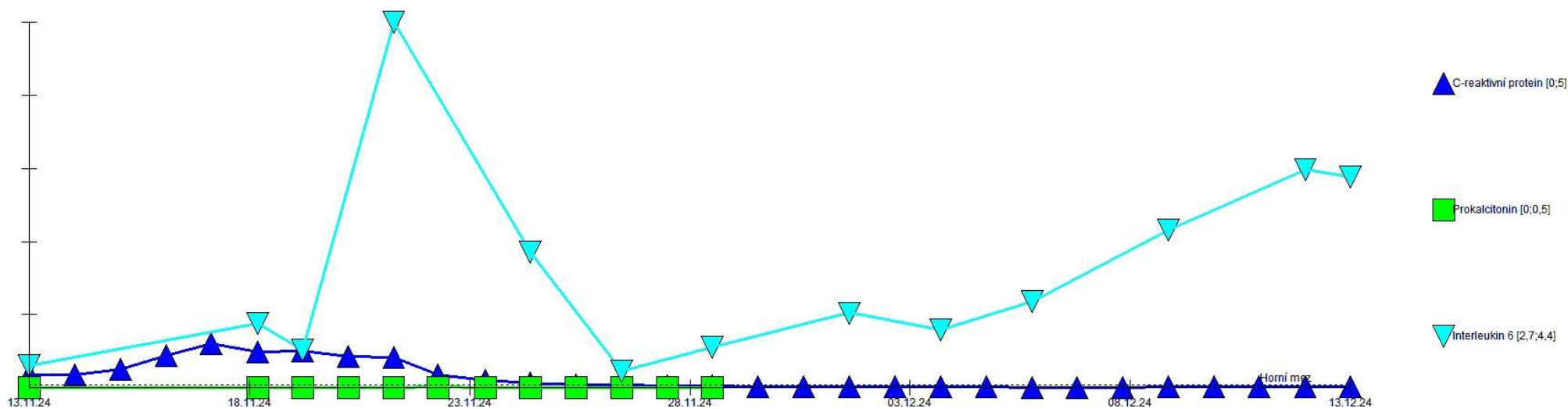
při vědomí, s globální afázií

Časné (D+30) nežádoucí účinky: CRS a ICANS

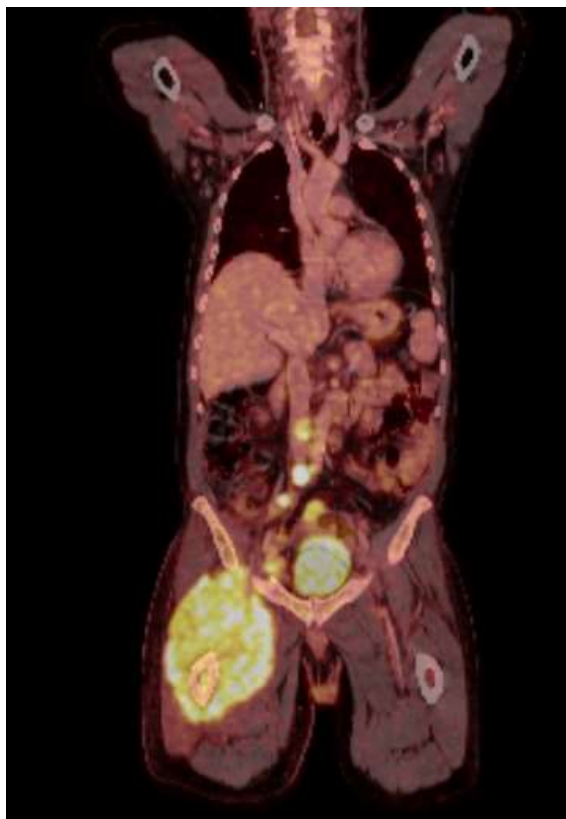
profylaxe CRS Anakinra (Kineret)
100 mg á 12 hod).

Anakinra (Kineret), 100 mg á 12 hod).

Léčba CRS gr III: 4 dávky tocilizumabu (celkem 4x 520 mg
LP Roactemra) a pulzy kortikosteroidů (Dexamed 10 mg),



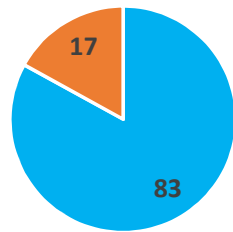
Den +100 po CAR-T terapii



Účinnost CAR-T terapie

LBCL

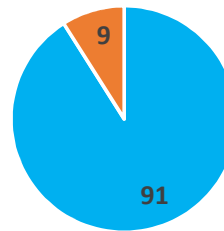
CAR-T, Axi-cel 2L+



■ ORR ■ PD+SD

MCL

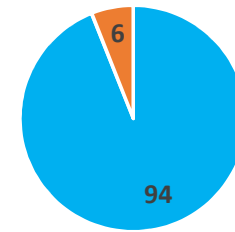
CAR-T, Brexu-cel 3L+



■ ORR ■ PD+SD

FL

CAR-T, Axi-cel 3L+



■ ORR ■ PD+SD

Preparáty dostupné v ČR (HOK)

Table 1. Summary of approved CAR T-cell and BsAb products in LBCL, FL, and MCL

Disease	Product	Line	Response*			
			ORR, %	CRR, %	PFS, mo	DOR, mo
LBCL	Axi-cel	3+ ^{4,5}	83	58	5.9	11.1
		2 ^{6,7}	83	65	14.7	41.7
	Liso-cel	3+ ^{8,9}	73	53	6.8	23.1
		2 ^{10,11}	87	74	NR	NR
	Tisa-cel	NTE ^{12,13}	80	54	9.0	23.3
		3+ ^{14,15}	53	39	2.9	NR
FL	Epcoritamab	3+ ¹⁶	63	39	4.4	12.0
	Glofitamab	3+ ¹⁷	52	39	4.9	18.4
	Axi-cel	3+ ^{18,19,20}	94	79	57.3	55.5
		Tisa-cel	86	68	NR	NR
	Liso-cel	3+ ^{21,22}	97	94	NR	NR
		3+ ^{23,24}	97	94	NR	NR
MCL	Mosunetuzumab	3+ ²⁵⁻²⁷	78	60	24.0	35.9
	Epcoritamab	3+ ^{28,29}	82	63	15.4	NR
	Brexu-cel	2+ ^{30,31}	91	68	25.8	28.2
	Liso-cel	3+ ³²	83	72	15.3	15.7

 **YESCARTA**

 **Breyanzi**
(lisocabtagene maraleucel) SUSPENSION FOR IV INFUSION

 **TECARTUS**[®]
(brexucabtagene autoleucel) Suspension for IV infusion

 **KYMRIAH**[®]
(tisagenlecleucel) Suspension for IV infusion

 **tepkinly**[®]
epcoritamab

 **COLUMVI**[™]
glofitamab-gxbm
injection for intravenous use 2.5 mg | 10 mg

 **Lunsumio**[™]
mosunetuzumab-axgb
injection for intravenous use 1 mg | 30 mg

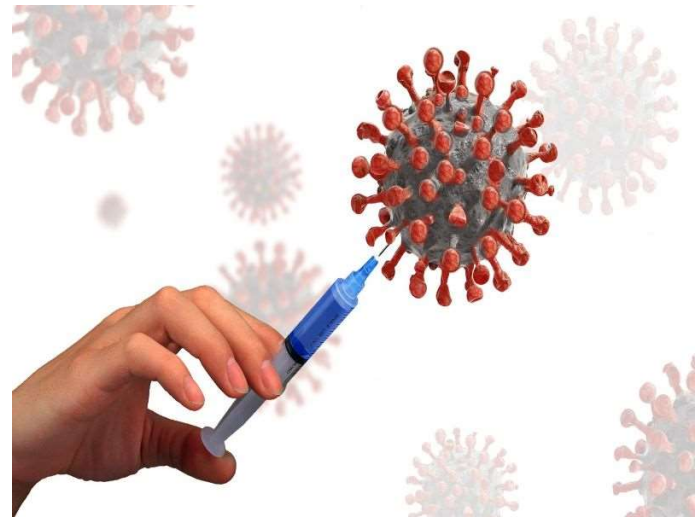
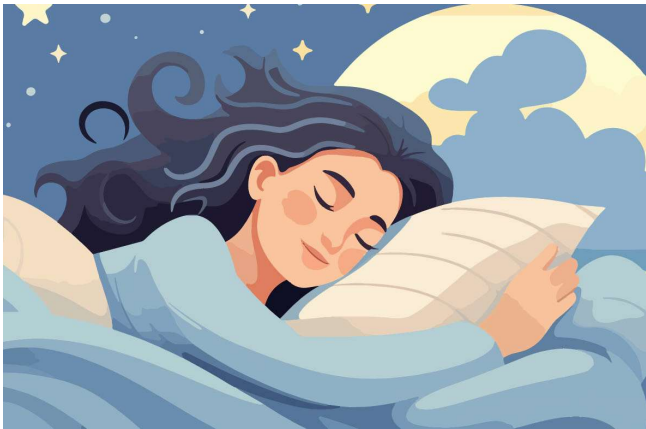
Haydu JE, Abramson JS. The rules of T-cell engagement: current state of CAR T cells and bispecific antibodies in B-cell lymphomas. *Blood Adv.* 2024;8(17):4700-4710.

Emily Whitehead, B-ALL dg 2010, CART 2012



Children's Hospital of Philadelphia

... mějte rádi své lymfocyty!



Děkuji za pozornost!



Hemato-onkologická
klinika
Fakultní nemocnice
Olomouc

Ústav imunologie LF UP