

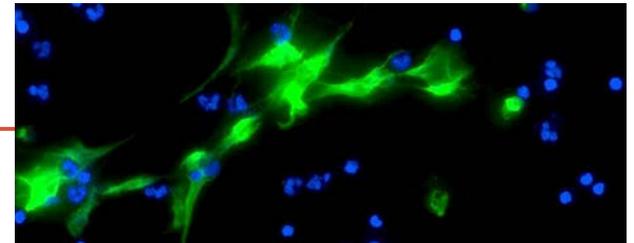


UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena
Policlinico

TPM  **SCIENCE & TECHNOLOGY
PARK FOR MEDICINE**

Terapie Cellulari Per Covid-19: Le Cellule Staminali Stromali Mesenchimali



Massimo Dominici

Direttore - Divisione di Oncologia

Programma di Terapie Cellulari ed Immuno-oncologia

Policlinico di Modena

Università di Modena e Reggio Emilia

Modena

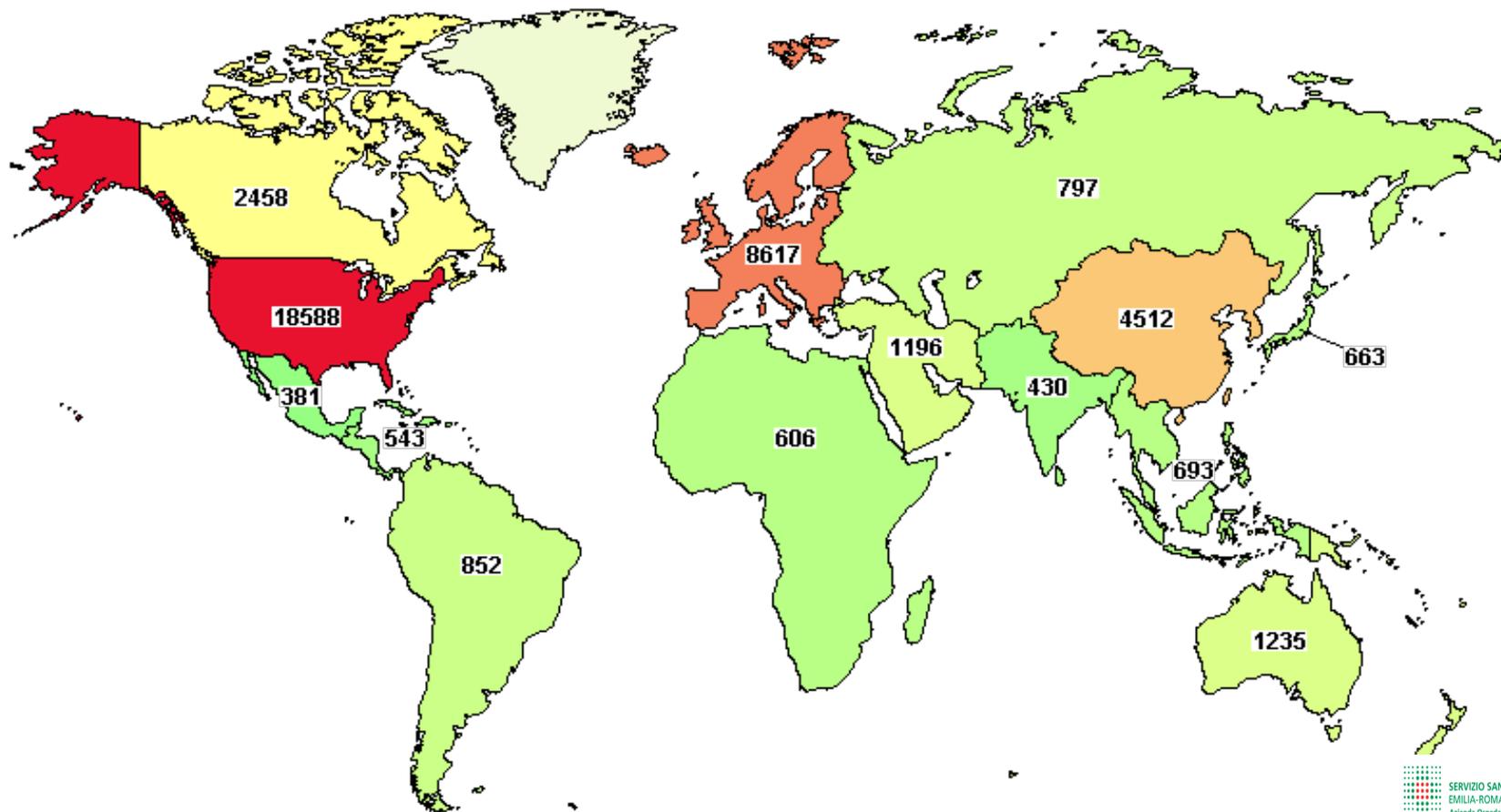
massimo.dominici@unimore.it



Roma, Camera dei Deputati, 4 Giugno 2020

Le Terapie a Base di Cellule

Totali: 35000



clinicaltrial.gov; cercando "cellular therapy"

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena
Policlinico



I Molteplici Attori Nelle Terapie Cellulari



- ✓ **Tipi di cellule specifiche del tessuto:** condrociti, cheratinociti, fibroblasti, epatociti, mioblasti
- ✓ **Cellule staminali:**
iPSC/Mesenchimali/Neurali/Ematopoietiche/Limbiche
- ✓ **Cellule dell'immunità:** NK/NKT/CTL/APC/T-Reg/ $\gamma\delta$ -T
- ✓ **Cellule modificate geneticamente:** CAR-T

Aziende che Sviluppano Terapie Cellulari

Q3 2019, n = 959

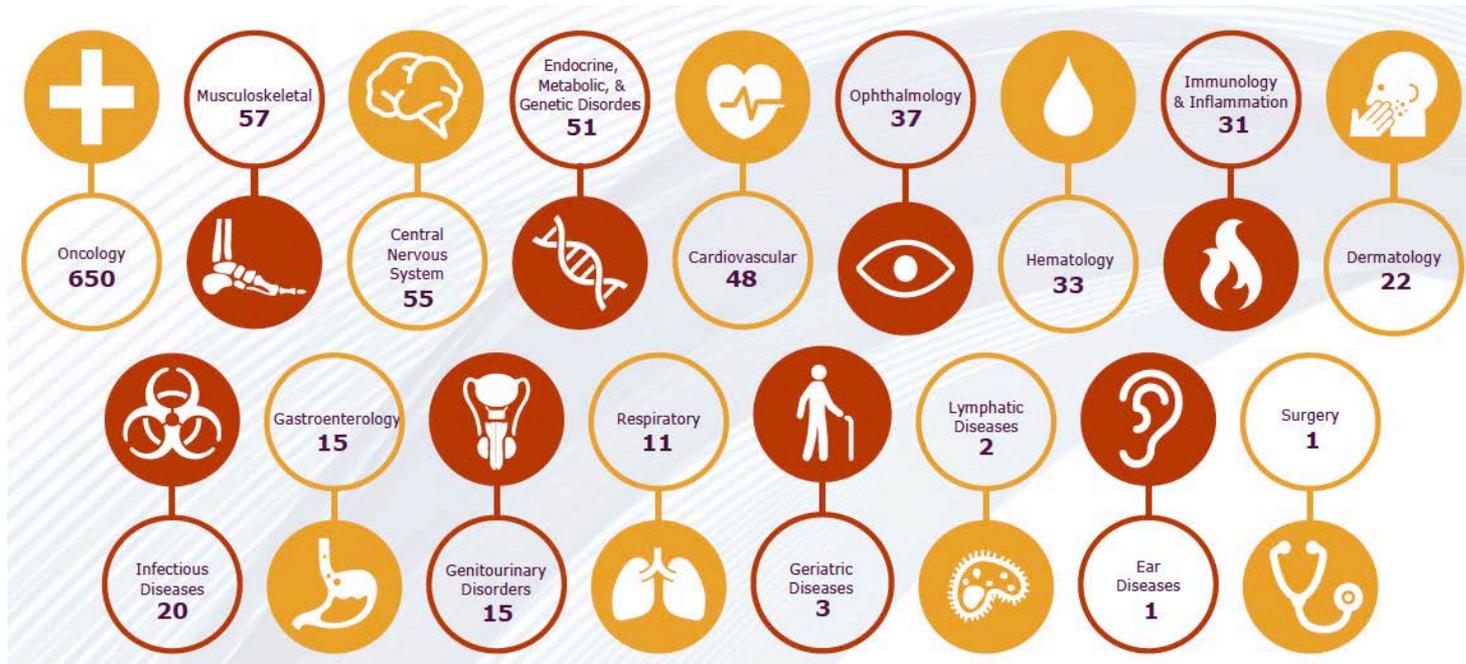


Terapie Cellulari: Studi Clinici ed Indicazioni

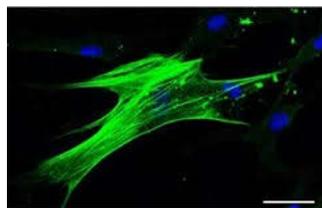
1,052 Clinical Trials
Underway Worldwide by End of Q3 2019

Ph. I: 363 • Ph. II: 594 • Ph. III: 95

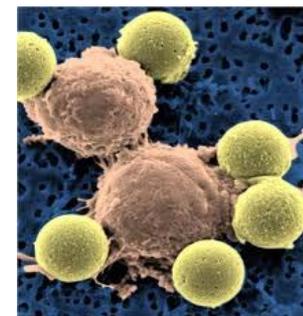
- 65% Oncologia
- 5% Neurologia
- 5% Ortopedia
- 1% Pneumologia



La Nostra Strategia Terapeutica: Trattamento Dei Pazienti Con Terapie Cellulari e Geniche

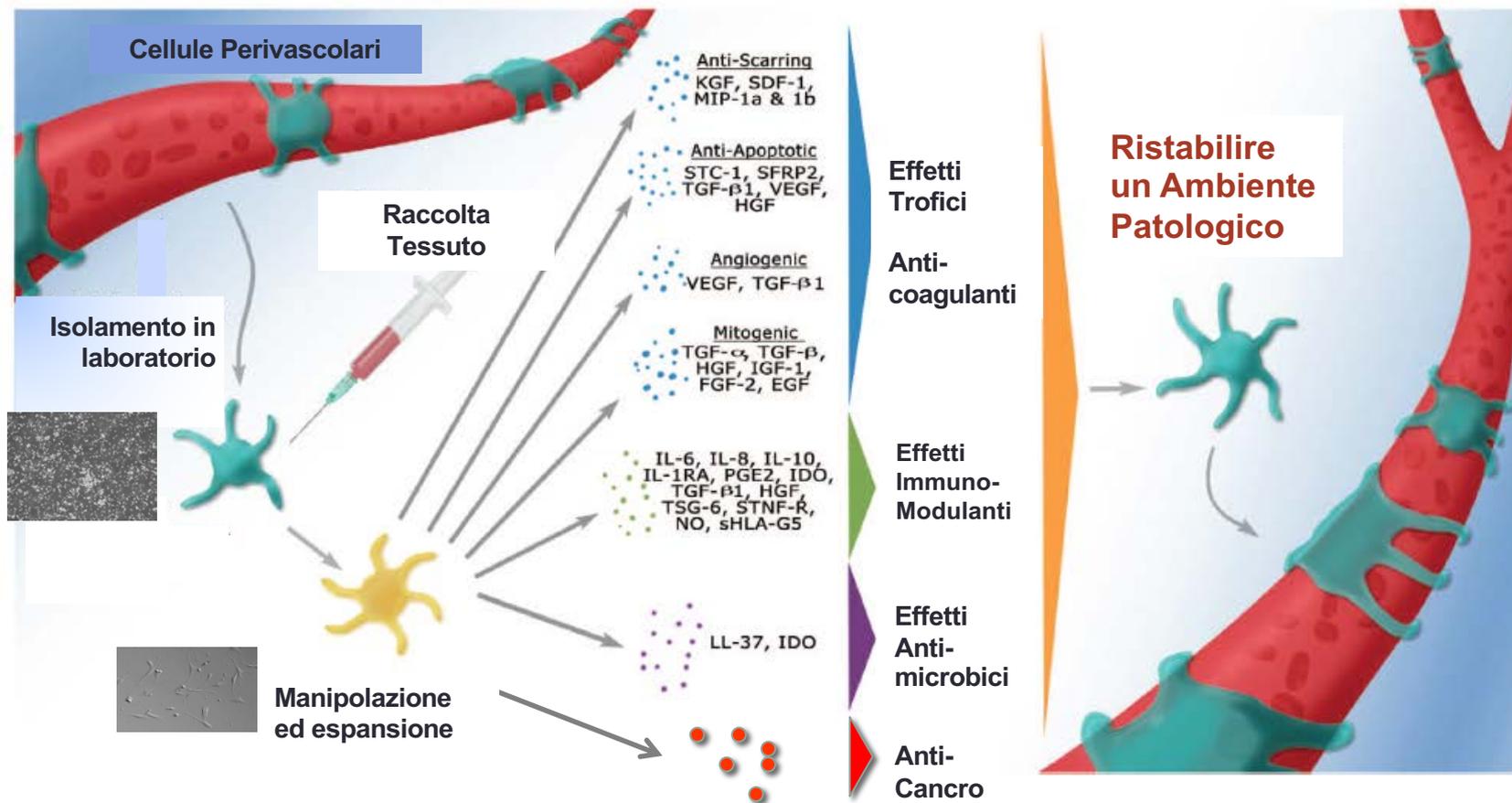


**Cellule
Staminali/Stromali
Mesenchimali
(MSC)**



CAR - T

Cellule Staminali/Stromali Mesenchimali (MSC): Cosa Sono?

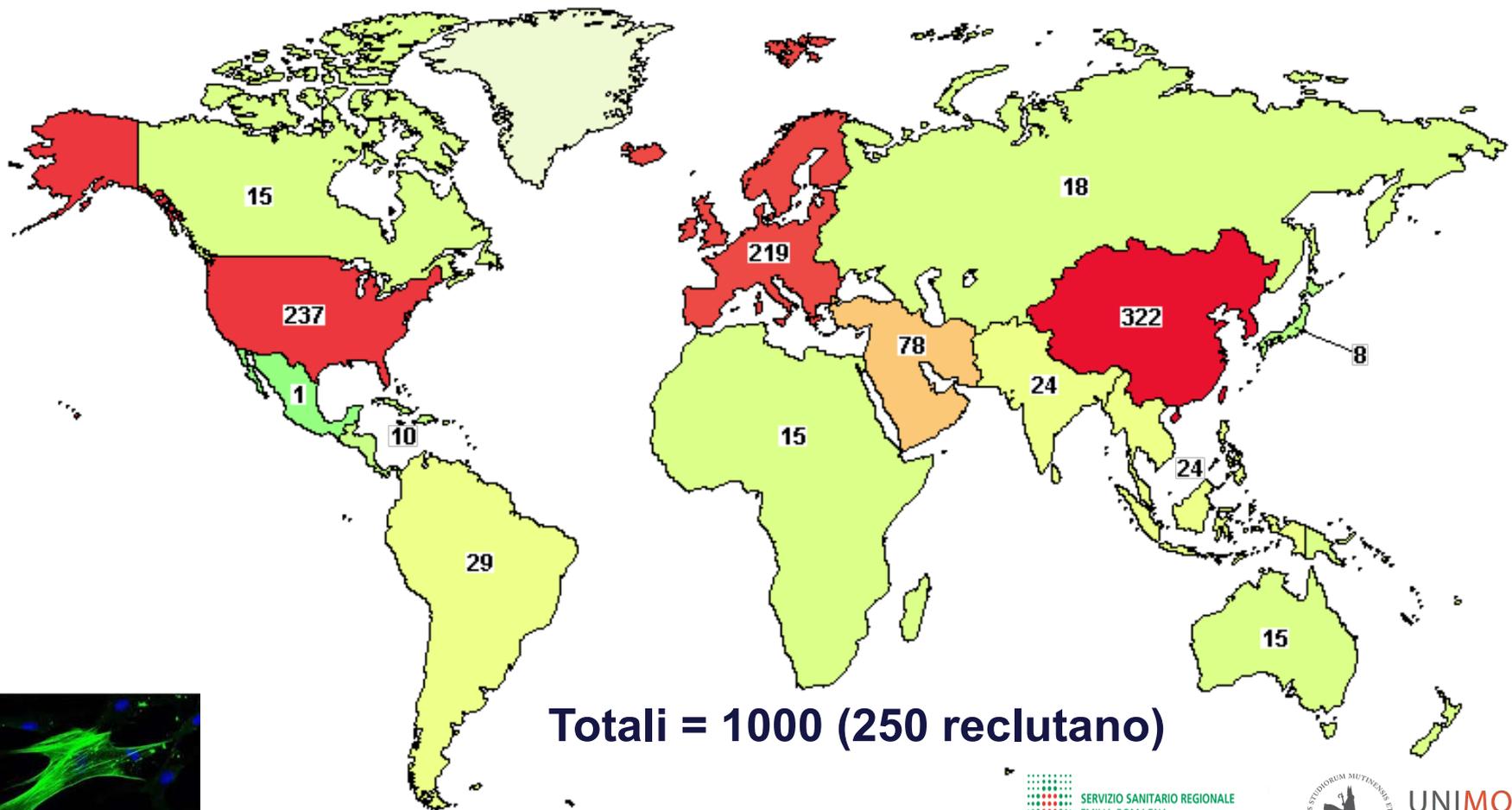


Modified from Murphy MB et al. Experimental & Molecular Medicine 2013

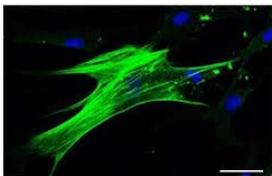
Lee RH et al. Cell Stem Cell 2012

James AW et al. Stem Cells Translational Medicine 2012

Cellule Staminali/Stromali Mesenchimali (MSC): Gli Studi Clinici



Totali = 1000 (250 reclutano)



Dal Laboratorio Alla Clinica: Le Cell Factory

- ✓ Le terapie cellulari (TC) e quindi anche le MSC sono per medicinali per terapie avanzate (TA)
- ✓ Le terapie cellulari sono sottoposte ad un processo di "manipolazione" eseguita in laboratori specializzati detti *cell factory*
- ✓ In Italia esistono una ventina di *cell factory* autorizzate AIFA
- ✓ Il processo e gli studi clinici relativi alle MSC sono regolati da AIFA/ISS

Cell Factory

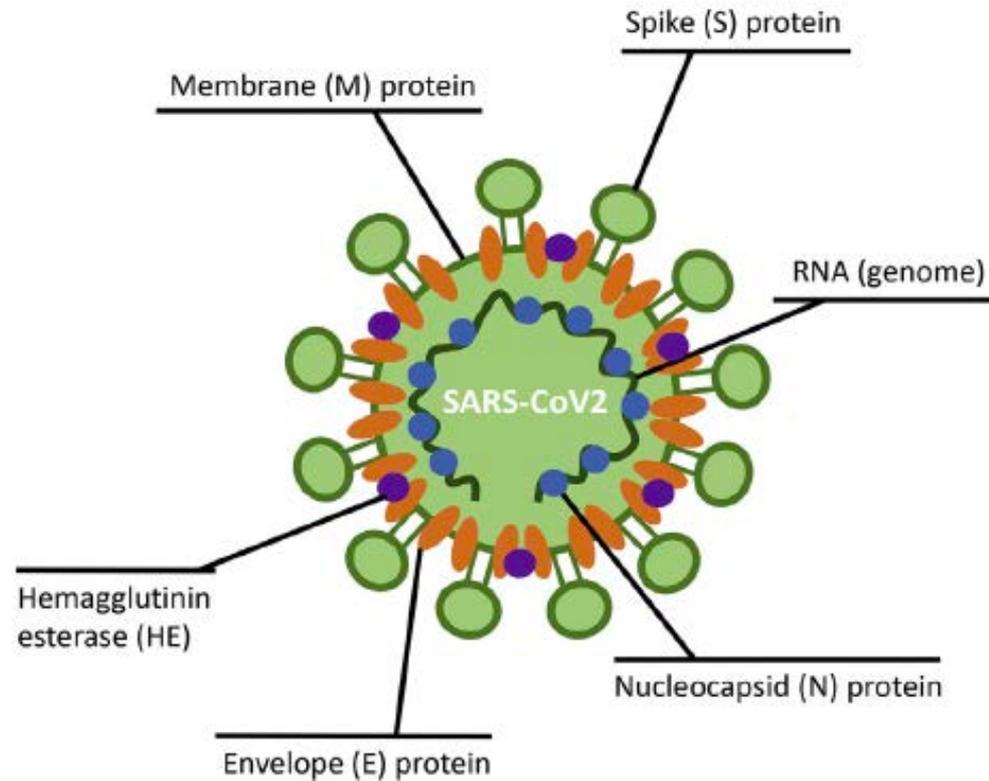


- ✓ La produzione delle MSC per scopo clinico avviene in cell factory
- ✓ il processo di produzione segue norme dette cGMP (buona pratica di manifattura)

La Posizione Italiana Nelle Terapie Cellulari (=TA)

Condizioni ambientali favorevoli	Carenza di condizioni di sviluppo
<ul style="list-style-type: none"> • Qualità elevata della ricerca di base 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalenza di situazioni episodiche • Limitate infrastrutture di trasferimento
<ul style="list-style-type: none"> • Attenzione e sensibilità per le malattie, anche rare 	<ul style="list-style-type: none"> • Difficoltà nel «fare sistema»
<ul style="list-style-type: none"> • SSN universalistico che permette di fare programmazione e far convergere risorse su obiettivi di lungo periodo 	<ul style="list-style-type: none"> • Difficoltà nel consolidare la posizione di vantaggio competitivo acquisita
<ul style="list-style-type: none"> • Spirito imprenditoriale e orientamento all'innovazione delle imprese biotech 	<ul style="list-style-type: none"> • Coordinamento dell'ecosistema TA da migliorare

Una Grande Sfida: SARS – CoV2



Possiamo Affrontare Le Malattie Infettive Con Le Terapie Cellulari?

Cell component	Manufacture	Donor source	Indication
Granulocytes 	Apheresis collection	Closely HLA matched Third-party blood donor	Bacterial and fungal infection in neutropenic states and granulocyte disorders
Hematopoietic stem cell transplant (HSCT) 	Unmanipulated CD34 selected Gene modified	Autologous Allogeneic HLA matched Allogeneic HLA mismatched Bone marrow, umbilical cord blood Peripheral blood	Deficiencies of innate or adaptive immunity <i>Inherited (e.g., severe combined immune deficiency disease)</i> <i>Acquired (e.g., HIV AIDS)</i> <i>Treatment related (e.g., natalizumab for multiple sclerosis, chemotherapy-induced lymphopenia)</i>
T cells 	Isolation by apheresis <i>ex vivo</i> expansion	Stem cell transplant donor third-party closely matched donor	Post transplant immune deficiency/suppression Acquired immune states <i>Viral reactivation CMV EBV, other</i> <i>BK Hemorrhagic cystitis</i> <i>JCV progressive multifocal leucoencephalopathy</i> Virus induced malignancy <i>Post-transplant lymphoproliferative disease</i> <i>Merkel cell cancer</i>
Mesenchymal stromal cells (MSCs) 	<i>Ex vivo</i> expansion	Third-party mismatched donor	Tissue damage from infection <i>Adult respiratory distress syndrome (ARDS)</i> <i>Pneumonitis</i> <i>Cardiomyopathy from Chagas disease</i>

Figure 1. Overview of cell therapy approaches to treat infectious diseases and their complications.

Che Malattia è la COVID-19?

- ✓ La sindrome coronavirus acuta grave SARS-CoV-2 malattia (COVID) -19 ha un alto tasso di mortalità, stimato al 3,4% dall'OMS.
- ✓ Più di 1 su 4 pazienti COVID-19 ricoverati in ospedale richiede l'ammissione a un'unità di terapia intensiva (ICU) per il supporto respiratorio. Una grande percentuale (circa 40%) di questi pazienti è deceduta per mancanza di terapie.
- ✓ L'intero spettro di COVID-19 varia da soggetti asintomatici a lievi malattie del tratto respiratorio autolimitanti o a polmonite progressiva grave.
- ✓ L'evoluzione dipende da una risposta immunitaria esagerata indotta da virus, la cosiddetta "tempesta di citochine", che provoca un ARDS, la cui mortalità sembra più alta in Italia (vicino all'11%) che in Cina (circa il 3%).
- ✓ Una più recente complicazione identificata è una coagulazione intravascolare associata a insufficienza d'organo

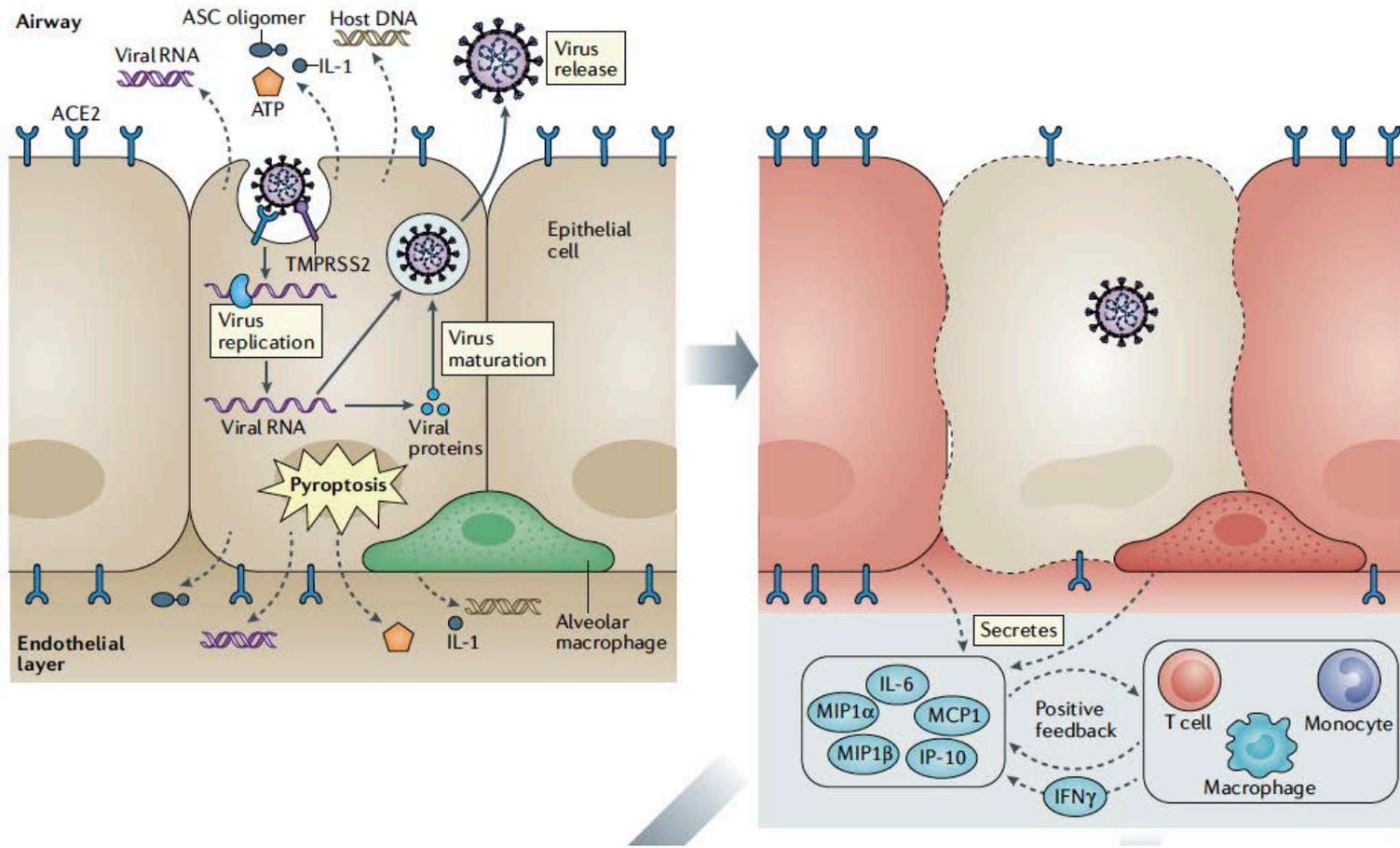
Zhu N. N Engl J Med 2020; Huang C. Lancet 2020; Mehta P. Lancet 2020; Onder G. JAMA 2020; Giannis D. J Clin Virol 2020

SARS-CoV2 e Sindrome Da Distress Respiratorio Acuto

- ✓ La polmonite secondaria all'infezione da severe acute respiratory syndrome-coronavirus SARS-CoV-2 e la conseguente sindrome da distress respiratorio acuto (**ARDS**) rappresentano una temibile complicanza in quanto gravata da elevata mortalità.
- ✓ Essa è legata all'insufficienza respiratoria che deriva dalla critica risposta infiammatoria acuta sistemica, **definita tempesta citochinica**, che a livello polmonare compromette gli scambi gassosi e la successiva funzionalità degli organi vitali.
- ✓ Di conseguenza, molti pazienti necessitano di assistenza respiratoria/ventilatoria.
- ✓ Ad oggi, non esiste un trattamento efficace standardizzato oltre alla terapia di supporto.

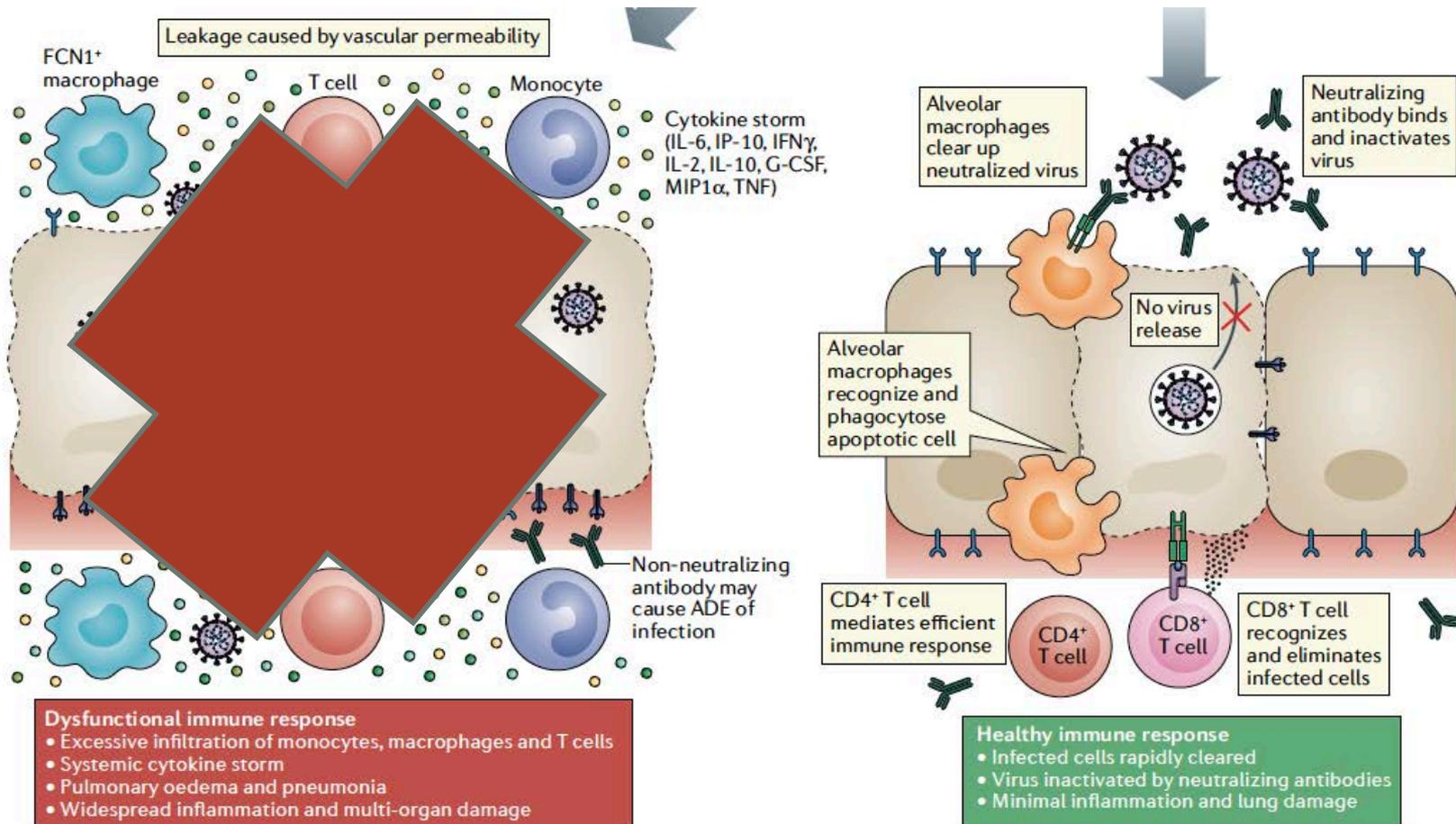
Huang C. Lancet 2020; Mehta P. Lancet 2020;
Onder G. JAMA 2020; Giannis D. J Clin Virol 2020

Perchè Accade Questo? INFEZIONE



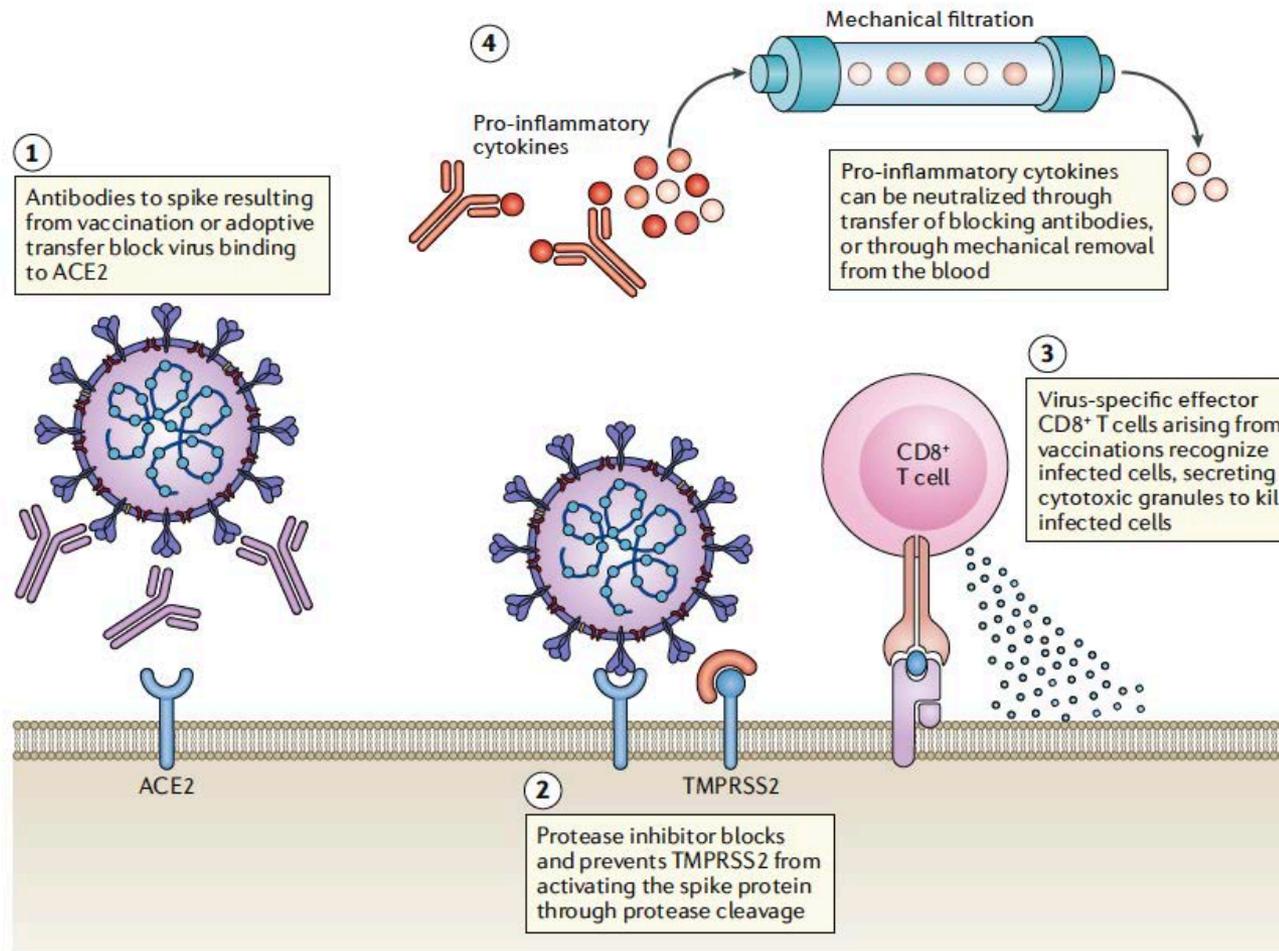
Modified from Zirui Taj M Nature Immunology 2020

Perchè Accade Questo? REAZIONE



Modified from Zirui Taj M Nature Immunology 2020

I Tentativi Di Cura



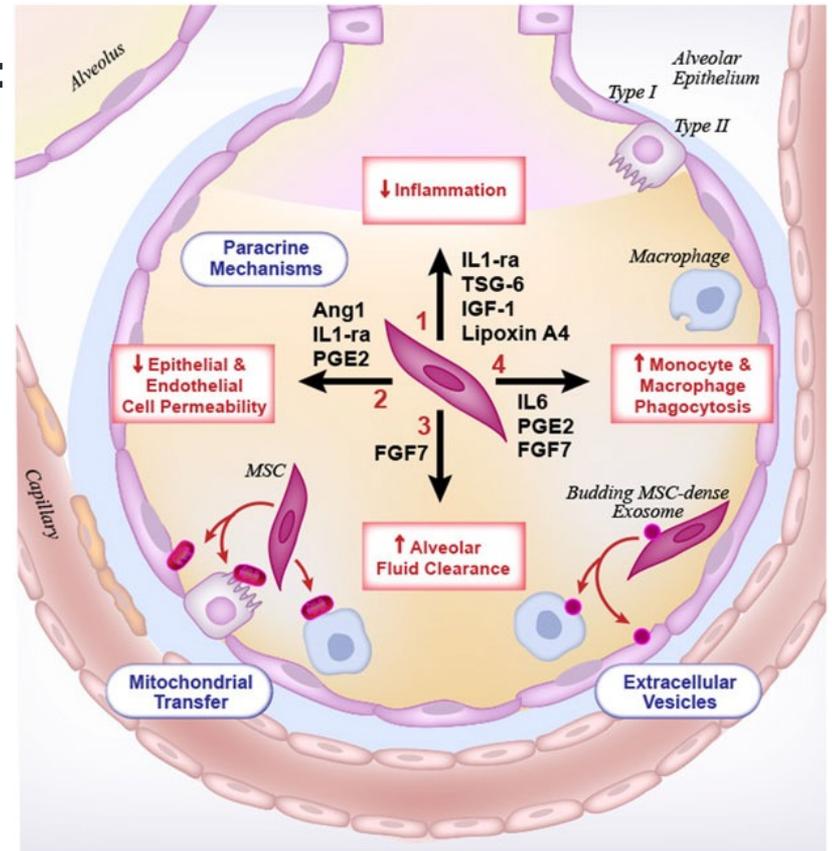
Le MSC Funzionano Tramite Diversi Meccanismi Rilevanti Per Il Danno Polmonare Acuto

Quando somministrate per via endovenosa:

- ✓ Sequestro di MSC nel polmone
- ✓ Le MSC sono immuno-modulanti

Meccanismi specifici di azione terapeutica:

- ✓ Antinfiammatorio
- ✓ Antibatterico
- ✓ Antivirale
- ✓ Inibizione della fibrosi polmonare
- ✓ Rigenerazione del tessuto polmonare
- ✓ Anti-apoptotico delle cellule malate
- ✓ Produzione di vescicole extracellulari





Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial

Jennifer G Wilson, Kathleen D Liu, Hanjing Zhuo, Lizette Caballero, Melanie McMillan, Xiaohui Fang, Katherine Cosgrove, Rosemary Vojnik, Carolyn S Calfee, Jae-Woo Lee, Angela J Rogers, Joseph Levitt, Jeanine Wiener-Kronish, Ednan K Bajwa, Andrew Leavitt, David McKenna, B Taylor Thompson, Michael A Matthay

Summary

Lancet Respir Med 2015;
3: 24–32

Published Online
December 17, 2014

<http://dx.doi.org/10.1016/>

Background No effective pharmacotherapy for acute respiratory distress syndrome (ARDS) exists, and mortality remains high. Preclinical studies support the efficacy of mesenchymal stem (stromal) cells (MSCs) in the treatment of lung injury. We aimed to test the safety of a single dose of allogeneic bone marrow-derived MSCs in patients with moderate-to-severe ARDS.

Findings No prespecified infusion-associated events or treatment-related adverse events were reported in any of the nine patients. Serious adverse events were subsequently noted in three patients during the weeks after the infusion: one patient died on study day 9, one patient died on study day 31, and one patient was discovered to have multiple embolic infarcts of the spleen, kidneys, and brain that were age-indeterminate, but thought to have occurred before the MSC infusion based on MRI results. None of these severe adverse events were thought to be MSC-related.

Interpretation A single intravenous infusion of allogeneic, bone marrow-derived human MSCs was well tolerated in nine patients with moderate to severe ARDS. Based on this phase 1 experience, we have proceeded to phase 2 testing of MSCs for moderate to severe ARDS with a primary focus on safety and secondary outcomes including respiratory, systemic, and biological endpoints.

MSC e ARDS In COVID-19

Aging and Disease

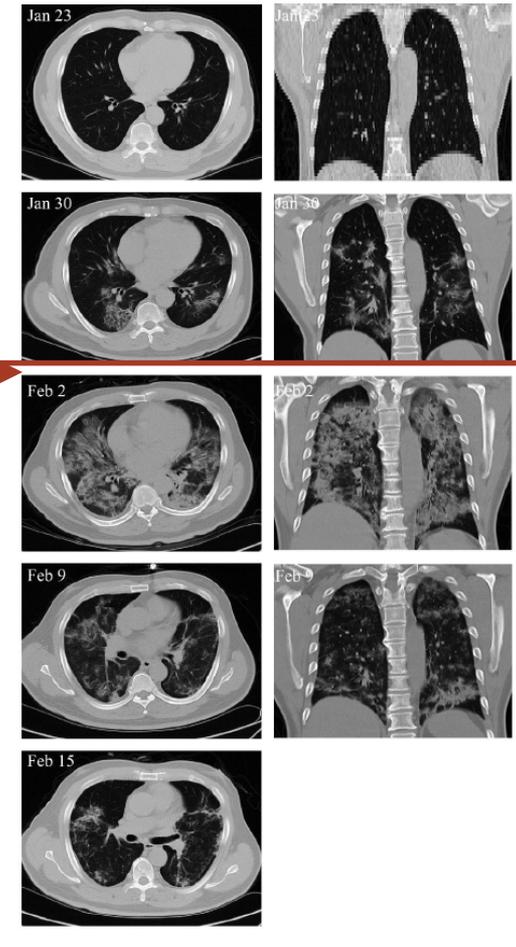
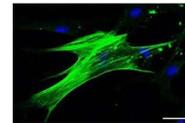
www.aginganddisease.org

Volume 11, Number 2; 216-228, April 2020

<http://dx.doi.org/10.14336/AD.2020.0228>

Original Article

Transplantation of ACE2⁻ Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia



	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Ctrl 1	Ctrl 2	Ctrl 3
Gender	M	F	F	F	M	M	M	F	F	F
Age (years)	65	63	65	51	57	45	53	75	74	46
COVID-19 type	Criticall y severe	Severe	Severe	Common	Common	Severe	Severe	Severe	Severe	Severe
Fever (°C, baseline)	38.6	37.7	38.2	38.5	38.4	39.0	39.0	36.0	38.9	37.7
Shortness of breath	+++	+++	++	+	+	+++	+++	+++	++	+
Oxygen saturation at rest state	89%	93%	92%	95%	94%	92%	90%	91%	92%	93%
Cough, weak, poor appetite	++	+	++	+	++	++	++	+	++	+
Diarrhea	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Date of diagnosed	Jan 23	Jan 27	Jan 25	Feb 3	Feb 2	Jan 27	Feb 3	Feb 3	Feb 6	Feb 5
Date of intervention (MSCs or Placebo)	Jan 31	Feb 2	Feb 4	Feb 4	Feb 4	Feb 6	Feb 6	Feb 8	Feb 6	Feb 6
Date of recovery	Feb 3	Feb 4	Feb 6 Discharged	Feb 6 Discharged	Feb 5 Discharged	Feb 7	Feb 7	Dead	ARDS	Stable

Uso delle MSC nel COVID-19

Number of Studies



- China ■ USA ■ Spain ■ France ■ Canada ■ Denmark
- Colombia ■ Israel ■ Australia ■ Germany ■ Jordan ■ Belarus
- Brasil ■ Turkey ■ Iran ■ N/A

Studies = 70
Patients = 3574

Phase



- 0 ■ 1 ■ 1 2 ■ 2 ■ 2 3 ■ 3 ■ N/A ■ Case series

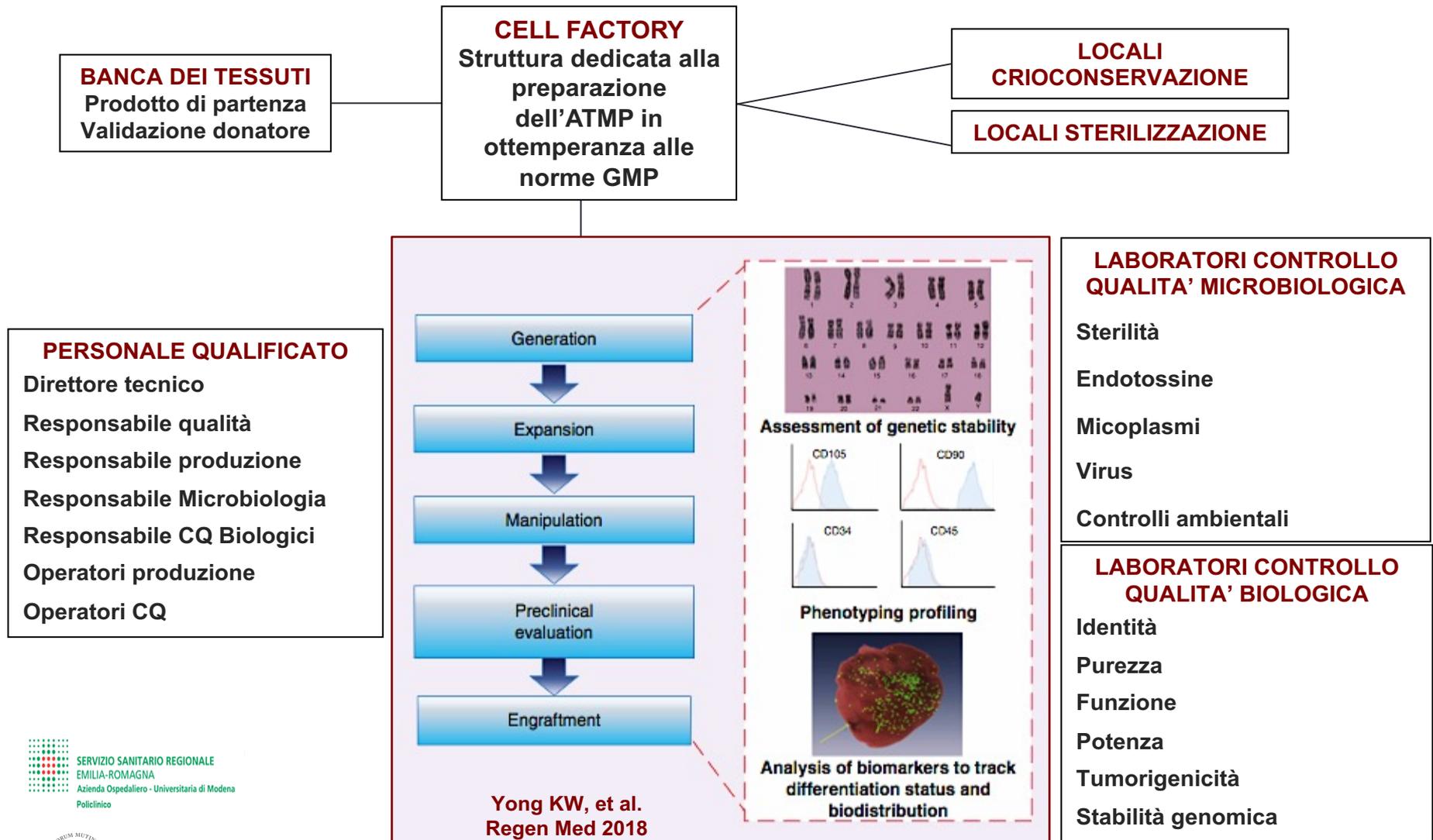
Investigator Product



- Exosomes
- Unspecified MSC
- Umbilical Cord MSC
- NK Cells
- Bone Marrow-MSC
- Adipose Tissue MSC
- Other MSC
- Detal Pulp MSC
- MNC
- Others

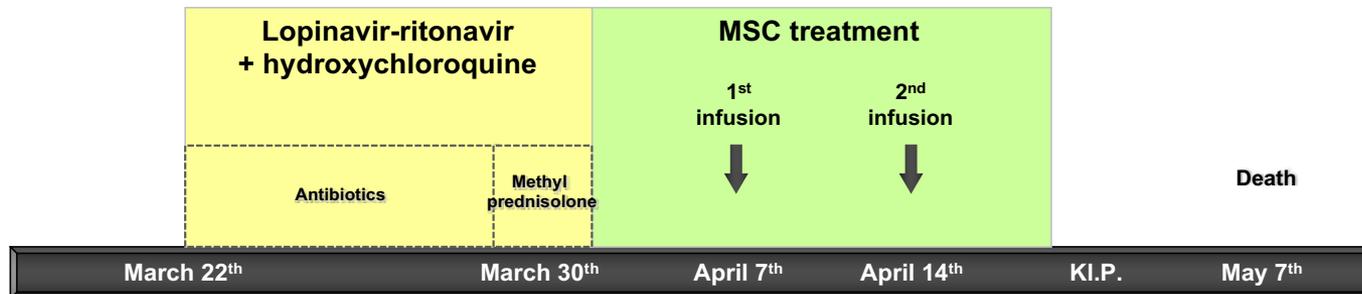
www.celltrial.org

Produrre MSC per COVID-19



Primo Caso di Infusione di MSC per COVID-19 In Europa

- ✓ Un uomo di 69 anni con severa polmonite SARS-CoV-2 e sotto ventilazione meccanica veniva ammesso presso la A.O.U.I. Ospedale Maggiore di Verona. Soffriva di diabete di tipo 2 e sovrappeso
- ✓ Ha ricevuto due infusioni endovenose di MSC derivate dal cordone ombelicale alla dose di $1,1 \cdot 10^6$ /kg a una settimana di distanza in base alle cosiddette regole di esenzione ospedaliera. Non sono state registrate né reazioni all'infusione né eventi avversi.
- ✓ Nonostante un miglioramento dei parametri infiammatori, respiratori, trombotici e renali dopo il trattamento con MSC, un'infezione da una specie multisensistente di *Klebsiella Pneumoniae* portava al decesso del paziente dopo 4 settimane dal trattamento con MSC.



Ciccocioppo R, et al. Unpublished results



Allogeneic Mesenchymal Stromal Cell Therapy for SARS-CoV-2 Pneumonia: A Prospective Randomized Multicentre Phase I/IIa Open Label Study

RESCAT - REscuing patients with SARS-CoV-2 pneumonia with Cell Advanced Therapy

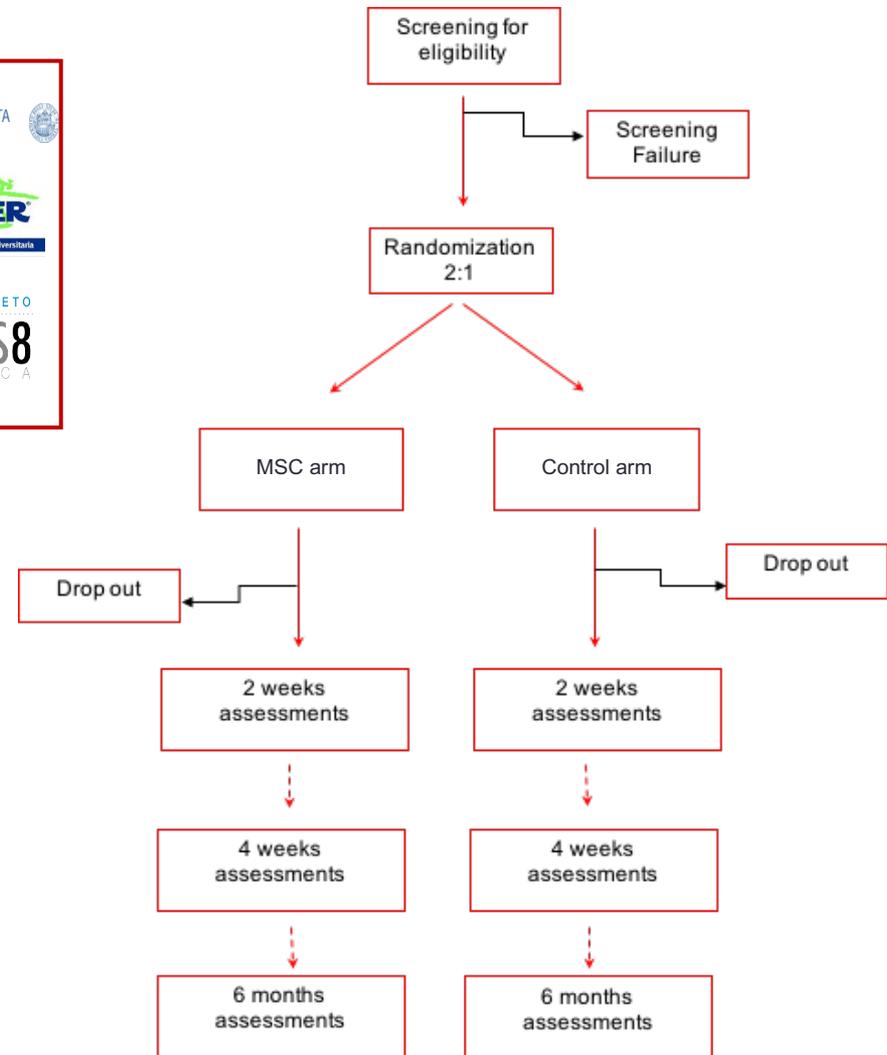
Promoter Name and Legal Registered Address: Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena,

Via del Pozzo 71, 41124 – Modena

IN VALUTAZIONE AIFA/ISS



RESCAT: Lo Studio Clinico



Una Sfida/Opportunità: Lottare contro SARS – CoV2 Con le Cellule



Obiettivo Medico – Terapeutico di Valenza Nazionale

- ✓ Curare una patologia ad oggi inguaribile in troppi casi nella sua fase acuta con interessamento polmonare
- ✓ Comprendere una patologia ad oggi ancora oscura
- ✓ Agire anche nell'ottica di un danno cronico polmonare (e presumibilmente multi-organo) per le migliaia di pazienti guariti ma con esiti potenzialmente legati a morbidità/mortalità
- ✓ Fornire uno strumento terapeutico comune su scala nazionale

Una Sfida/Opportunità: Lottare contro SARS – CoV2 Con Le Cellule



Obiettivo Strategico Per il Sistema Paese

- ✓ Valorizzare l'esperienza delle Cell Factory Italiane nello sviluppo di terapie cellulari
- ✓ Fare rete con strutture adeguate per fare fronte ad emergenze sanitarie acute (e croniche)
- ✓ Trarre vantaggio dalle competenze degli enti regolatori (AIFA/ISS) per produrre prodotti a base di cellule sicuri e potenzialmente efficaci
- ✓ Sensibilizzare la società e la politica sulle possibilità terapeutiche della ricerca italiana, più vicina alla clinica di quanto non si creda con opportune strategie ed investimenti

Co-PI Rachele Ciccocioppo: Verona

Co-PI Enrico Clini: Modena

Collaboratori: Giacomo Bellani, Vincenzo Bronte, Ernesto Crisafulli, Giovanna D'Amico, Francesca Elice, Rosaria Giordano, Adriano Peris, Daniele Prati, Emanuele Rezoagli, Marco Ruggeri, Nino Stocchetti, Yvan Torrente, Elisa R. Zanier

Cell factory e regolatorio: Giuseppe Astori, Franco Bambi, Laura Fiammenghi, Maria Carlotta Spano, Giuseppe Gaipa, Tiziana Montemurro, Lorenza Lazzari, Simona Guidi, Monica Santimaria



Grazie per l'Attenzione

massimo.dominici@unimore.it

