



Viti i XIV-të i Botimit, Nr. 2,
Dhjetor 2022

PËRDORIMI I QELIZAVE CAR-T NË PACIENTËT ME HEMOPATI MALINJE (REVIEW).

Agim Koçiraj*

*Albanian University

Albanian University. Adresa Bulevardi Zogu i I Tiranë.

Përmbledhje

Qëllimi: Të shpjegojë thelbin e terapise CAR-T dhe efektivitetin e saj në trajtimin e pacientëve me sëmundje malinje të gjakut.

Metodologjia: Studim deskriptiv.

Trajtimi me CAR-T është terapi bashkëkohore në sëmundje malinje të gjakut. Lukocitet programohen dhe përdoren kundër qelizave malinje. Me anë të inxhinjerisë mundësohet prodhimi i receptorëve specifikë të antigenit kimerik (CAR) në sipërfaqen e tyre. Këto qeliza CAR-T më pas injektohen përsëri në qarkullimin e gjakut për të targetuar dhe goditur në mënyrë efektive qelizat malinje.

Qelizat CAR-T që targetojnë antigenin B limfocitar CD19 është parë që kanë efektivitet të lartë në trajtimin e Limfomës Difuze me Limfocite B dhe Leucimisë Akute Limfoblastike të linjës B.

Kur dështojnë terapitë standarde, terapia me CAR-T tregon të jetë efektive në një numër signifkativ studimesh dhe pacientësh të përzgjedhur. Efektiviteti i trajtimit vlerësohet me vitet e remisionit të pjesëmë ose të plotë. Në pacientët refraktarë ndaj terapive standarte, rezultatet e terapisë CAR-T janë evidente, gjë që është konkluzioni i tre studimeve klinike me grupe të krahasueshme pacientësh me terapi CAR-T dhe me terapi standarte. Këta pacientë në fillimin e terapisë me qeliza CAR-T nuk kishin alternativë tjetër ishin refraktarë ndaj terapive standarde.

Konkluzion: Rezultatet sinjifikative nga tre prova krahasuese klinike në dy grupe të krahasueshme pacientësh – grupi i parë me terapi me qeliza CAR-T dhe grupi i dytë me terapi standarde, flasin për efektivitetin më të lartë të terapisë me qeliza CAR-T. Efektiviteti është akoma më i lartë nëse terapia fillohet në stadet e hershme të sëmundjes.

Fjalë çelës: Receptori Antigenik Kimerik – T (CAR-limfocitet T). Terapia imunoqelizore autologe, Antigeni B-limfocitar CD19 (CD19), Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL), limfocitet T, Limfocitet B, US Food and Drugs Administration (FDA), European Medical Agency (EMA), limfoma Jo-Hodgkiniane me Qeliza B (NHL), leukemia akute limfoblastike B (ALL), provat klinike.

USE OF CAR-T CELLS THERAPY IN PATIENTS WITH MALIGNANT BLOOD DISEASES - REVIEW.

Abstract

Purpose: To describe the effectivity the targeted antigen in CAR-T therapy in the treatment of patients with blood malignancies.

Methodology: Descriptive study.

CAR-T (Chimeric Antigen Receptor-T cell) treatment is a revolutionary type of blood cancer treatment. Patient's own altered white blood cells are programed and used to kill cancer cells. Advanced technology is used to separate white blood cells (essential part of the immune system) from the rest of the blood cells. The white blood cells then undergo a specific engineering process in highly specialized laboratories. These cells are engineered to produce specific chimeric antigen receptors (CARs) on their surface. These CAR T-cells are then injected back into the bloodstream effectively hunting down and killing cancerous cells.

The autologous gene cell therapy targeting CD 19 includes the activated domains of T cells and a variable fragment with an anti-CD19 chain. CAR-T Cells targeting CD19 demonstrate a remarkable effectivity in treating DLBCL and ALL B-lineage.

When other blood cancer treatments fail, CAR T treatment is proven to be effective, as in a significant number of studies in selected patients. The effectivity is measured in years of partial or total cancer remission. In resistant/refractor DLBCL (diffuse large B cell lymphoma) patients, one of the CAR-T indications, (studies JULIET, ZUMA1 and TRANSCEND) the results are very promising considering that there are patients who at the time of the treatment decision had no other alternative and very low response rates from conventional therapies.

Conclusion: Significant results from three major clinical trials show the effectiveness of the revolutionary therapy with CAR-T cells in patients in comparison with the conventional forms of therapy in patients with some serious malignant blood diseases. The effectivity of this therapy is much higher if it will start in early stages of the disease.

Key words: *Chimeric Antigenic Receptor - T (CAR-limfocitet T). Autologous gene cell therapy. B Cells Antigen CD19 (CD19). Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). T Lymphocytes. B Lymphocytes. US Food and Drugs Administration (FDA). European Medical Agency (EMA). B cells Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Acute Lymphoblastic leukemia B (ALL). CAR-T cells Clinical Trials.*

Hyrje

Immunoterapia është një nga format më bashkëkohore për trajtimin e disa formave të sëmundjeve maligne të gjakut.

- Është trajtim që përdor sistemin imunitar të trupit për të luftuar sëmundjen maligne.
- Është trajtim që përmirëson aftësinë e trupit për të zbuluar dhe vrarë qelizat e kancerit.
- Është trajtim që bazohet në konceptin që qelizat immune ose antitrukat mund të njohin dhe vrasin qelizat e kancerit.

Qelizat immune ose antitrukat mund të krijohen në laborator në kushte strikte dhe më pas t'u jepen pacientëve me kancer si terapi¹.

Në një nga format e kësaj terapie, qelizat T të pacientit (qelizë e sistemit imunitar) ndryshohen në laborator, duke i bërë të afta të sulmojnë qelizat kancerogjene. Qelizat T merren nga gjaku i pacientit. Më pas qelizave T, në laborator u shtohet gjeni për një receptor të veçantë, që lidhet me një proteinë të caktuar në qelizat e kancerit të pacientit. Ky receptor special quhet Receptor i Antigenit Kimerik (CAR). Një numër i madh i qelizave CAR-T zhvillohen në laborator dhe i jepen pacientit me infuzion. Procesi quhet terapi e qelizave T të receptorit kimerik të antigenit (Figura 1).

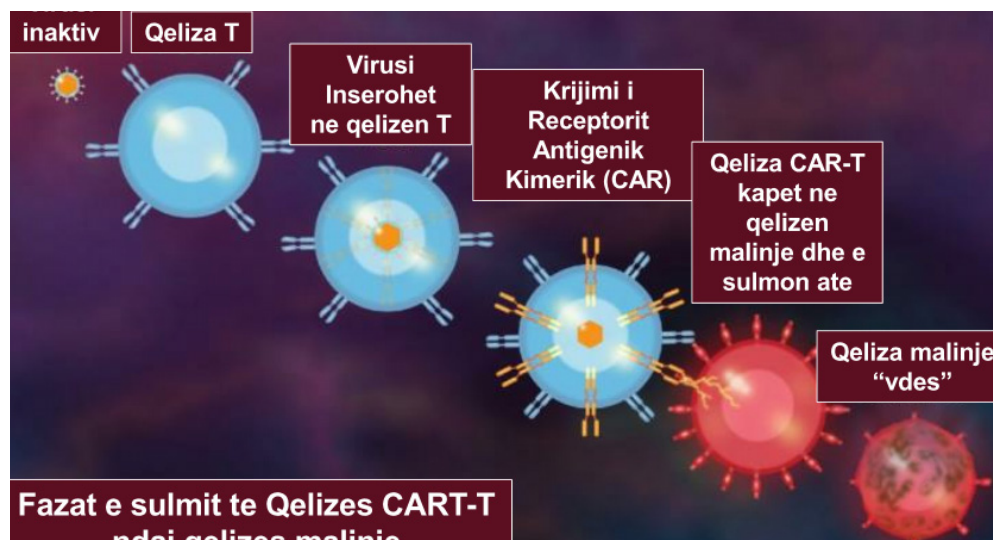


Figura 1: Fazat e sulmit te qelizës CAR-T ndaj qelizës malinje.

Chimeric antigen receptor (CAR) T-Cell therapy. CancerFax. 2020.

Çfarë janë qelizat CAR-T dhe çfarë është terapia CAR-T

Qelizat CAR-T (Chimeric Antigen Receptor) janë një formë e imunoterapisë qelizore, në të cilën shfrytëzohen qelizat e sistemit imunitar të “fuqizuara” për të luftuar tumoret. Ato janë në fakt limfocitet T (ose qeliza T) të marra nga pacienti nëpërmjet limfocitoferezës. Këto qeliza më pas modifikohen gjenetikisht në laborator nëpërmjet një vektori viral që futet në qelizë dhe që kodon për një receptor kimerik (që nuk ekziston normalisht në natyrë) i aftë të njohë antigenin target të pranishëm në qelizat tumorale dhe që quhet CAR (Chimeric Antigen Receptor)^{2,3}.

Qelizat CAR-T ndërthurin në fakt tre teknologji inovative:

- **Terapinë immune**, ku kemi të bëjmë me shfrytëzimin e sistemit imunitar të një individi,
- **Terapinë qelizore**, ku kemi të bëjmë me përdorimin e qelizave T të një individi,
- **Terapinë gjenetike**, ku kemi të bëjmë me inserimin e gjeneve në qelizat e pacientit duke i bërë ato të shprehin një proteinë të re CAR të afte të njohi targetin e programuar.

Disa CAR-T të aprovuara nga FDA (US Food and Drugs Administration) dhe EMA (European Medical Agency) targetojnë CD19+, i pranishëm edhe në sipërfaqen e qelizave tumorale^{4,5,6}.

Qelizat CAR-T janë në gjendje të njohin antigenët e shprehur në sipërfaqen e qelizave tumorale dhe lidhen me to falë receptorit antigenik kimerik që del mbi sipërfaqen e qelizave T të modifikuara gjenetikisht. Kjo lidhje bën të mundur shkatërrimin e qelizave tumorale. Pasi modifikohen gjenetikisht, qelizat T i reinfuzohen të njëjtit pacient dhe në këtë rast kemi të bëjmë me një CAR-T autologe.

Një nga terapitë e sukseshme imunoqelizore autologe, që targeton CD19, përbëhet nga domenet e aktivizimit të qelizave T të shoqëruara me një fragment variabel me një zinxhir anti-CD19 (figura 2).

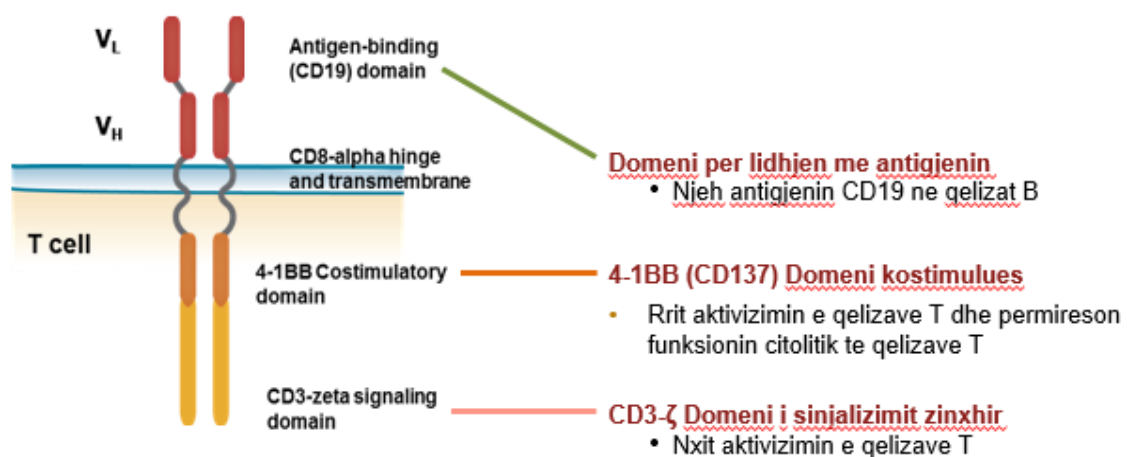


Figura 2: Një terapi imunoqelizore autologe që targeton CD19 dhe që përbëhet nga domenet e aktivizimit të qelizave T të shoqëruara me një fragment variabël me një zinxhir anti-CD19

Milone MC, et al. *Mol Ther.* 2009;17:1453-1464; Zhang H, et al. *J Immunol.* 2007;179:4910-4918; Kallos M, et al. *Sci Transl Med.* 2011;3:95ra73

Antigjeni i targetuar: Në krijimin e një Receptori Antigenik Kimerik, zgjedhja e antigenit të targetuar luan një rol vendimtar për suksesin e terapisë. Antigjeni i parë i përdorur si objektiv në dizenjimin e CAR-T ishte CD19, që përfaqëson një objektiv ideal pasi është një proteinë shumë e shprehur nga shumica e qelizave B malinje të kancereve hematologjike. Shprehja e saj është e kufizuar në qelizat e linjës B dhe nuk është e pranishme në qelizat staminale hematopoietike pluripotente dhe as në shumicën e indeve të tjera normale (Figura 5). Identifikimi i një objekti, që është selektiv, përfaqëson një aspekt thelbësor për rezultatet e trajtimit me qeliza CAR-T⁷.

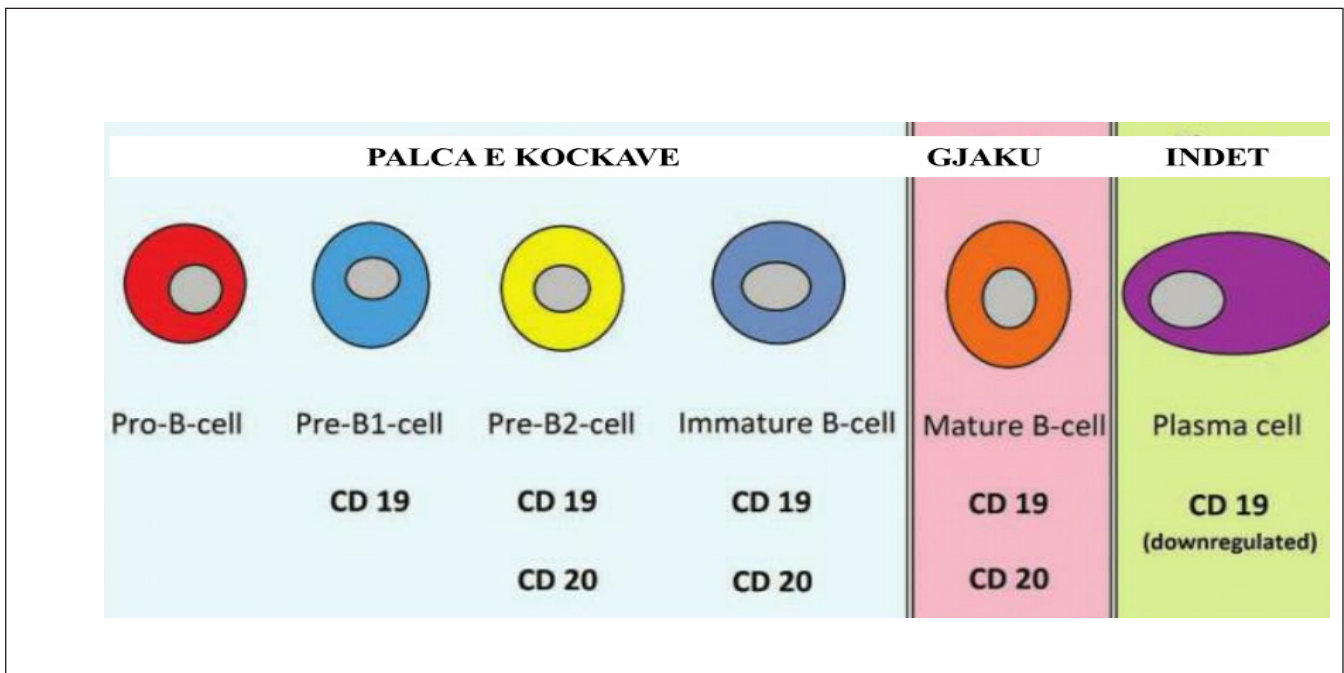


Figura 3: Antigjeni i parë i përdorur si objektiv në dizenjimin e CAR-T ishte CD19. Shprehja e proteins se VD19 ne qelizat B malinje të kancereve hematologjikë.

Massimo Fusconi, Andrea Gallo, Armando De Virgilio, Stefania Nataliz. B Lymphocyte Subsets in Patients with Rhinoscleroma. Otolaryngology Head and Neck Surgery 144(5):809-14, February 2011, DOI:10.1177/0194599810396134, Source PubMed

Aftësia për të njohur antigenët specifikë të shprehur në qelizat tumorale është veçori thelbësore e qelizave CAR-T dhe për këtë arsye, vitet e fundit po realizohen studime të rëndësishme që synojnë identifikimin e antigeneve specifikë alternativë ndaj antigenit CD19, si për disa forma të ndryshme të tumoreve solide ashtu edhe për tumore hematologjike të karakterizuara nga shprehje të kufizuar ose pa shprehje të CD19 në sipërfaqen e qelizave neoplazike².

Qelizat CAR-T një histori pasioni, intuitedhe këmbëngulje

Historia e qelizave CAR-T, që sot konsiderohen si terapia inovatore më premtuese kundër disa kancereve hematologjike, filloi në fund të viteve 80, kur u hodh ideja që mund të “riprogramohet” sistemi imunitar, për ta bërë atë të aftë të luftojë në mënyrë efektive tumoret, duke i marrë qelizat T pacientit dhe duke i modifikuar ato genetikisht në mënyrë që të kthehen në qeliza vrasëse, të afta për të njohur, sulmuar dhe shkatërruar qelizat tumorale. Ideja bazë, shumë pak e mbështetur në atë kohë, ishte inxhinjerimi i qelizave T në laborator, duke futur në brendësi të tyre një gjen sintetik që kodonte për një receptor kimerik të aftë për të njohur një antigjen tumoral (CAR). Falë këmbënguljes së shumë studjuesve, për 20 vjet qelizat CAR-T janë kthyer në një realitet klinik premtues. Në vitin 2010 u arritën sukseset e para në studimet klinike, të cilat dhanë më pas rezultate të jashtëzakonshme në disa kancere veçanërisht agresive të gjakut⁸.

Në vitet 2012-2018 (figura 4) ka patur një rritje eksponenciale të studimeve klinike të qelizave CAR-T dhe i antigjeneve të targetuar, gjë që është një dëshmi e interesit të madh drejt kësaj forme të re imunoterapie, studime që vazhdojnë të shtohen deri më sot.

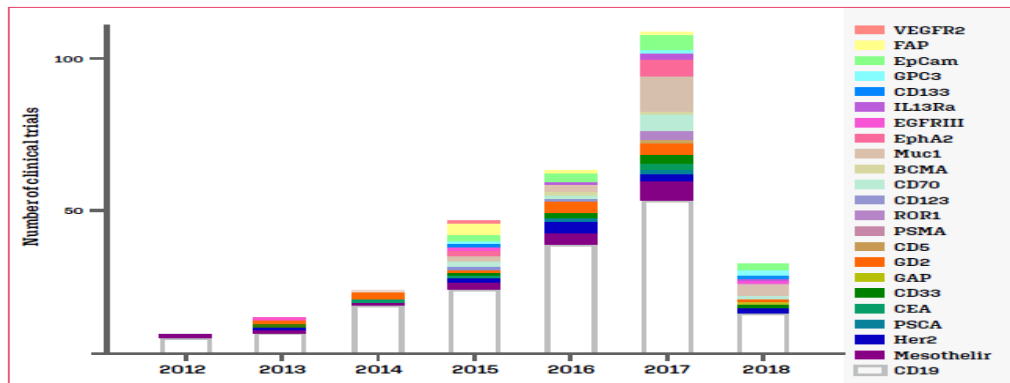


Fig 4: Numri i studimeve klinike me qelizat CAR-T nga viti 2012 në 2018. Numri i studimeve të tilla është rritur në mënyrë eksponenciale nga viti 2012.

Si prodhohen qelizat CAR-T

Procesi i prodhimit të qelizave CAR-T është përmirësuar me kalimin e viteve, duke lëvizur nga një qasje laboratorike, e cila parashikonte disa hapa manuale, drejt hapash gjithnjë e më të automatizuar dhe në një shkallë industriale, që duhet të ndjekë udhezime specifike të praktikës më të mirë të prodhimit (GMP). Kjo rezultoi në një seri avantazhesh, ndër të cilat reduktimi i rrezikut të kontaminimit, pajtueshmëria dhe efikasiteti më i madh i produktit dhe gjurmueshmëria më e madhe gjatë gjithë procesit. Terapia me qelizat CAR-T përfshin administrimin e disa miliona qelizave, të cilat duhen manipuluar dhe zhvilluar në inkubatorë të veçantë për 10-14 ditë, duke i kontrolluar ato për rritjen. Për këtë qëllim u krijuan “Laboratorë të prodhimit të qelizave”, struktura të përshtatshme dhe të certifikuara që garantojnë prodhimin e qelizave CAR-T në mënyrë të sigurtë dhe të kontrolluar⁸.

Në terapitë me qeliza CAR-T autologe, të miratuara aktualisht nga agjencitë e aprovimit të barnave, prodhimi i qelizave CAR-T përfshin faza të ndryshme (figura 5).

- Leukofereza, me anë të së cilës limfocitet izolohehen nga gjaku i pacientit, ndërsa komponentët e tjerë qelizorë dhe plazmatikë reinfuzohen.
- Përzgjedhja e qelizave T nga produkti i leukoferezës.
- Aktivizimi i këtyre qelizave.
- Futja në qelizat T të aktivizuara e gjenit CAR (transduksioni).
- Ekspansioni i qelizave T të transduktuara me Receptorin Antigenik Kimerik (CAR), tashmë të transformuara në qeliza CAR-T, të cilat i nënshtrohen një sërë kontrollesh të cilësive dhe pastaj i administrohen pacientit me infuzion.

Aktualisht, për CAR-T të miratuara, koha e ashtuquajtur “nga vena në venë”, pra koha ndërmjet leukoferezës dhe reinfuzionit të qelizave T të riprogramuara tek pacienti, është 3 deri në 4 javë.

Limfocitet mbledhen nga pacienti nëpërmjet leukoferezës dhe dërgohen prej këtu në qendrën përgjegjëse për prodhimin e qelizave T CAR^{9,10}. Ketu ku qelizat T përzgjidhen nga produkti i leukoferezës, aktivizohen, modifikohen gjenetikisht nëpërmjet një vektori viral (transduksioni), zhvillohen për të arritur një dozë klinike, iu nënshtrohen kontrolleve të cilësive, kriopreservohen dhe në fund dërgohen përsëri në qendër/spital ku, pas shkrirjes, do të reinfuzohen tek pacienti⁸.

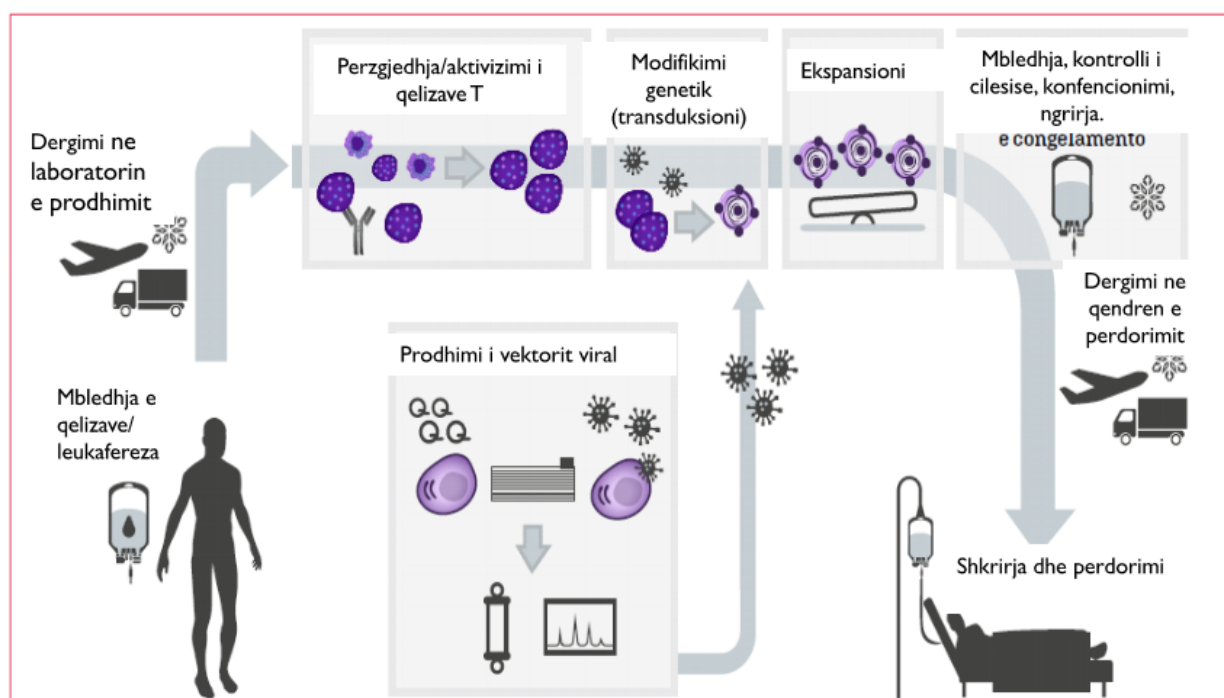


Figura 5: Paraqitja skematike e procesit të prodhimit të qelizave CAR-T.

Alaa Alnefaie, Sarah Albogami, Yousif Asiri, Tanveer Ahmad, Chimeric Antigen Receptor T-Cells: An Overview of Concepts, Applications, Limitations, and Proposed Solutions. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 22 June 2022. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.797440/full>

Tumoret ku mund të përdoren qelizat CAR-T

Produktet CAR-T të aprovuara deri sot përdoren për trajtimin e disa limfomave Jo-Hodgkiniane me Qeliza B (NHL - B cell non-Hodgkin Lymphoma), veçanërisht limfoma DLBCL (Diffuse large Cell Lymphoma), si dhe për trajtimin e leucemisë akute limfoblastike B (ALL) në fëmijët dhe të rinjtë deri në 25 vjeç. Në produktet e aprovuara deri më sot, antigeni i targetuar është CD19. Ndërkohë po zhvillohen studime klinike në sëmundje të tjera hematologjike dhe në disa tumore solide, duke targetuar antigenë të tjerë të pranishëm. Sfidat aktuale më të mëdha janë përmirësimi i efektivitetit të kësaj terapie në eliminimin e kancerit, por pa dëmtonuar qelizat normale³.

Kandidatët e duhur për terapinë me qeliza CAR-T

Për të mos krijuar pritshmëri të panevojshme, duhet thënë qartë që qelizat CAR-T të disponueshme aktualisht nuk janë për të gjithë pacientët. Për momentin ato nuk indikohen si trajtim i linjës së parë dhe janë të autorizuar nga agjencitë e barnave vetëm për pacientët rezistentë/refraktarë, që nuk i përgjigjen trajtimeve konvencionale të mëparshme ose u janë përgjigjur fillimisht, por e kanë humbur përgjigjen^{3,8}.

Aktualisht FDA ka aprovuar terapinë e qelizave CAR T për disa forma të limfomës Jo-Hodgkiniane agresive dhe rezistente si dhe në leuceminë akute limfoblastike B akute të relapsuar dhe refraktare^{4,5}.

Kriteret e përjashtimit për terapinë e qelizave CAR-T³

1. Hipertensioni intrakranial.
2. Insuficienca respiratore.
3. Koagulimi intravaskular i diseminuar.
4. Hematosepsis ose infeksionet aktive te pakontrolluara.
5. Diabeti i pakontrolluar.

Rezultatet që mund të arrihen me këtë trajtim

Trajtimi i parë efektiv me qeliza CAR-T anti-CD19, është raportuar në vitin 2010 në një pacient me limfomë në stad të avancuar. U vu re një remision parcial i limfomës dhe eradikim afat-gjatë i qelizave B. Eradikimi afat-gjatë i qelizave CD19⁺ B në pacientë që kanë marrë infuzion me qeliza CAR-T anti-CD19 demonstroi qartë efektivitetin e veprimit antigen-specifik të këtyre qelizave T^{5,8}.

Në pacientë të përshtatshëm mund të arrihen rezultate të jashtëzakonshme. Në disa raste, ndoshta mund të flitet edhe për shërim. Në lidhje me DLBCL të qelizave B, në të tre studimet klinike regjistruese të kryera deri më tani (JULIET, ZUMA-1 dhe TRANSCEND). Në secilën nga këto prova klinike është përdorur një tip i ndryshëm terapie me qeliza CAR-T. Në provën ZUMA-7 u përdor [axicabtagene ciloleucel \(Yescarta\)](#), në TRANSFORM u përdor [lisocabtagene maraleucel \(Breyanzi\)](#) dhe në BELINDA u përdor [tisagenlecleucel \(Kymriah\)](#)^{11,12}.

Në të tre provat, rezultatet nuk ishin shumë të ndryshme dhe është parë se një përqindje e pacientëve - afërsisht 30 deri në 40% - arrijnë remision të plotë, pra një zhdukje të plotë të tumorit, që në bazë të të dhënave të deritanishme duket të jetë e qëndrueshme (follow-up më i gjatë se 2 vjet).

Gjithashtu, rezultatet e qarta të këtyre studimeve evidentojnë që terapia me qeliza, CAR T mund të jetë më efektive se terapitë standarte. Këto rezultate mbështetin qartë edhe ndryshimin në përqasjen përkatëse në praktikën klinike. Për më tepër, ky trajtim është akoma më efektiv nëse do të fillohet në stadet e hershme të sëmundjes.

Në dy nga tre provat klinike - ZUMA-7 dhe TRANSFORM – pacientët që morrën terapi me qeliza CAR-T mbas një cikli kimioterapie patën një periudhë më të gjatë pa sëmundje në krahasim me pacientët që morrën një skemë të plotë kimioterapie, të ndjekur nga një transplant me qeliza staminale^{11,12}.

Sidoqoftë, në provën e tretë klinike - BELINDA – nuk u vu re diferencë e rëndësishme në kohëzgjatjen e periudhës së mbijetesës pa kancer në pacientët me terapi me qeliza CAR-T në krahasim me pacientët me terapi standarte.

Në një vlerësim të ndërmjetëm, u evidentua që pacientet e trajtuar me qeliza CAR-t patën një mbijetesë mbi dy vjet, gjë që ishte dukshëm më e gjatë se në pacientët me terapi standarte. Në studimet BELINDA dhe TRANSFORM, ishte ende herët për një vlerësim të ndërmjetëm¹².

Është pra e qartë që në dy nga tre studimet klinike evidentohet që terapitë me qeliza CAR-T janë më efektive se kimioterapia agresive e ndjekur nga një transplant me qeliza staminale. Kjo do të thotë që gradualisht terapia me qeliza CAR-T mund të kthehet në trajtim standard të linjës së dytë në pacientët me limfoma agresive jo-Hodgkiniane (Figura 6).

Prova klinike	Mbijetesë në mes të periudhës së trajtimit (muaj)		Përgjigja e plote		Mbijetesë në 2 vjet	
	Terapia CAR-T	Terapia standarte	Terapia CAR-T	Terapia standarte	Terapia CAR-T	Terapia standarte
BELINDA	3.0	3.0	28%	28%	Nuk është arritur	
TRANSFORM	10.1	2.3	66%	39%	Nuk është arritur	
ZUMA-7	8.3	2.0	65%	32%	61%	52%

Figura 6: Tre studimet klinike të kryera dhe të rregjistruara - JULIET, ZUMA-1, TRANSCEND.

Salyka Sengsayadeth; Overview of approved CAR-T therapies, ongoing clinical trials, and its impact on clinical practice. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9175669/>

Duke qenë se bëhet fjalë vetëm për një infuzion të qelizave CAR-T, këta pacientë, me një trajtim “one shot”, mund të shërohen nga sëmundja. Natyrisht, duhet të vazhdojë ndjekja për të konfirmuar rezultatet, por në studimet e cituara më sipër, shihet se shumë pacientë ende në remision komplet, pas 6 muajsh nga infuzioni në përqindjen më të madhe të rasteve e ruajnë këtë përgjigje në kohë. Nëse arrihet ky rezultat, recidivat janë dukshëm më të pakta².

Fazat kohore² në të cilat kalon terapia me qeliza CAR-T janë:

1. Ekzaminimi dhe testimi - një javë.
2. Para-trajtimi dhe mbledhja e qelizave T - një javë.
3. Përgatitja dhe kthimi i qelizave T - dy javë.
4. Analiza e parë e efektivitetit - tre javë.
5. Analiza e dytë e efektivitetit - katër tre javë.

Historia e Emily¹³, vajza e parë e trajtuar me qeliza CAR-T

Emily Whitehead është vajza e parë në botë e trajtuar me qeliza CAR-T me leuçemi akute limfoblastike agresive. Në prill 2012 mjekët i parashikuan asaj vetëm disa muaj jetë, për shkak të një forme agresive të leuçemisë limfoblastike akute. Por tani Emily festoi 10 vjetorin pa kancer. Emily përfaqëson një ikonë e efektivitetit të kësaj forme të imunoterapisë qelizore (Figura 7).



Figura 7: Emily Whitehead është vajza e parë në botë e trajtuar me qeliza CAR-T.

Emily Whitehead foundation. <https://emilywhiteheadfoundation.org/news/celebrating-10-years-cancer-free/>

Bibliografia/Referencat:

1. C.H. June, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* 2018;359(6382):1361-5; doi:10.1126/science.aar6711.
2. Salyka Sengsayadeth; Overview of approved CAR-T therapies, ongoing clinical trials, and its impact on clinical practice. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9175669/>
3. Chimeric agent receptor (CAR) T-Cell therapy. *CancerFax*. 2020. <https://cancerfax.com/car-t-cell-therapy/>.
4. FDA approval brings first gene therapy to the United States. U.S. Food Drugs Adm. (2017). <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>
5. FDA Approves Second CAR T-cell Therapy. *Cancer Discov.*;8(1):5-6. doi:10.1158/2159-8290.CD-NB2017-155;
6. First two CAR-T cells medicines recommended for approval in the European Medicine Agency. 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-two-car-t-cells-medicines>
7. Massimo Fusconi, Andrea Gallo, Armando De Virgilio, Stefania Nataliz. B Lymphocyte Subsets in Patients with Rhinoscleroma. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 144(5):809-14, February 2011, DOI:10.1177/014599810396134, Source PubMed
8. Alaa Alnefaie, Sarah Albogami, Yousif Asiri, Tanveer Ahmad, Chimeric Antigen Receptor T-Cells: An Overview of Concepts, Applications, Limitations, and Proposed Solutions.
9. R.K. Iyer, et al. Industrializing Autologous Adoptive Immunotherapies: Manufacturing Advances and Challenges. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:150;doi: 10.3389/fmed.2018.00150. eCollection 2018.
10. E.S. Allen, et al. Autologous lymphapheresis for the production of chimeric antigen receptor T cells. *Transfusion*. 2017;57(5):1133-41;doi: 10.1111/trf.14003. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 22 June 2022. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.797440/full>
11. Stephen J. Schuster, M.D; Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1804980>.
12. Jeremy S Abramson; Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(20\)31366-0/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)31366-0/fulltext)
13. Emily Whitehead foundation <https://emilywhiteheadfoundation.org/news/celebrating-10-years-cancer-free/>