

Los linfocitos T gamma-delta+ y TCR+ invariantes biespecíficos y las células T asesinas naturales activadas por fosfato de dexametasona suprafarmacológico (1,3 g 1 hora de infusión intravenosa) en sujetos con linfoma no Hodgkin recidivante/refractario predicen la respuesta y la supervivencia.

Dra. Theresa Deisher PhD

Diapositiva 1

A pesar de los increíbles avances en terapias contra el cáncer, la tasa de supervivencia apenas ha mejorado.

Lo crucial para el paciente es vivir con calidad de vida, lo cual requiere terapias menos tóxicas.

La industria farmacéutica se ha centrado en medicamentos similares, costosos y tóxicos, que no mejoran la supervivencia.

Hoy hablaré de una posible solución a este problema: el inmunomodulador AVM0703.

2

Esta pequeña molécula moviliza las células inmunitarias de reserva del propio paciente, por lo que tiene efectos secundarios mínimos.

Aunque actualmente tratamos a pacientes graves, con recaídas y a menudo terminales, la supervivencia es muy prometedora.

AVM Biotechnology ha sido reconocida repetidamente por los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. Como una empresa altamente innovadora y revolucionaria.

3

Los supervivientes de cáncer enfrentan segundas neoplasias, cardiotoxicidad y neurotoxicidad causadas por los tratamientos que los salvaron de su primer cáncer.

Reducir a 4 ciclos de R-CHOP no disminuye la aparición de segundas neoplasias. La cardiotoxicidad se reduce, pero persiste el riesgo. Si los ciclos de R-CHOP pudieran reducirse a 3 ciclos o menos, podría eliminarse esta toxicidad y potencialmente reducir otros riesgos que duran toda la vida.

Se necesitan fármacos no tóxicos y sinérgicos con tratamientos estándar como el R-CHOP.

Para lograr una cura sin enfermedad residual, reduciendo los ciclos necesarios a 3 o menos.

Compartiré datos clínicos y preclínicos acumulados de nuestro fármaco inmunomodulador, AVM0703.

Sus propiedades inmunomoduladoras fueron un descubrimiento fortuito.

Al descartar mi hipótesis original, un análisis exhaustivo de los datos en bruto

reveló la potente actividad antitumoral *in vivo* observada en modelos preclínicos.

Además, el fármaco estimula células madre hematopoyéticas y mesenquimales, efecto observado en ratones, caballos y humanos.

4

AVM espera colaborar con el gobierno de EE. UU. para desarrollar plenamente el AVM0703, aprovechando su amplio potencial de indicaciones que podría beneficiar.

Nuestra línea de desarrollo incluye:

i) el inmunomodulador AVM0703;
ii) el AVM0704, un derivado que promueve células madre sin actividad inmunomoduladora; y iii) las nuevas células inmunitarias inducidas por AVM0703, como posibles productos alogénicos listos para usar para pacientes que no puedan generar estas células por sí mismos.

Hemos tratado varios tumores sólidos bajo acceso ampliado y uso compasivo de la FDA.

En esta presentación verán datos de linfoma y oncología.

Estas indicaciones son cruciales más allá de las iniciativas de BARDA, ya que los cánceres, tanto hematológicos como sólidos, podrían ser consecuencia de una amenaza radiológica, biológica o química desatada.

5

Mecanismo de acción de AVM0703 – Activación del sistema inmunitario de reserva. Infusión intravenosa: Aproximadamente 1,3 gramos de fosfato de dexametasona en formulación novedosa, durante 1 hora.

La investigación de AVM Biotechnology demostró las propiedades de células madre de la dexametasona y descubrió fortuitamente el sistema inmunitario de reserva natural del cuerpo.

Este sistema se produce en la médula ósea y en el bazo.

Gracias a estas propiedades de células madre, podemos tratar a pacientes con citopenias y múltiples comorbilidades.

En nuestro ensayo clínico para linfoma no Hodgkin, se ha incluido a pacientes con citopenias graves y disfunción orgánica.

Estos pacientes no calificarían para otro ensayo ni tolerarían el tratamiento estándar.

A estas dosis no hay activación del receptor de glucocorticoides.

Es el principio de la hormesis, y casi toda la actividad está dirigida al huésped.

6

- Expresión de TCR gamma/delta: programa a estas células para encontrar y eliminar cualquier célula anormal.

Esto incluye cáncer, células del estroma tumoral, linfocitos autorreactivos y células infectadas.

- Células T con TCR invariante (DP).
- Células T con CD3 elevado (TP).
- Células NKT con CD3 elevado y CD56+ (QP).

La alta expresión de CD3 indica que las células pueden ser muy activas.

- Cargadas con enzimas citotóxicas.

Estas células tienen una carga de enzimas citotóxicas muy superior a la de las células NKT invariantes convencionales y otras células inmunitarias estándar.

7

En ratones sanos observamos la aparición de una nueva célula con niveles muy altos de CD3, de manera dosis y tiempo dependiente.

Esta célula expresa tanto el TCR gamma/delta como el TCR invariante: son células naturalmente bispecíficas.

Algunas también expresan CD49b/CD56.

Estas células no están presentes en ningún órgano de un cuerpo sano.

La expresión muy alta de CD3 fue lo que nos "permitió" observar estas nuevas células.

Se producen en el bazo y la médula ósea, independientemente de la activación del receptor de glucocorticoides, en respuesta al AVM0703 y también a enfermedades como el cáncer, la autoinmunidad y las infecciones.

El principio de la hormesis está bien establecido y se sabe que cientos de moléculas pequeñas activan distintos receptores a diferentes dosis.

El hecho de que los efectos secundarios en pacientes, que son muy bajos, sean completamente diferentes a los de la dexametasona a dosis bajas, corrobora la independencia del receptor y la acción hormética de las dosis suprafarmacológicas.

Las células están cargadas de enzimas citotóxicas, lo que las hace tener una dispersión frontal y lateral alta en la citometría de flujo.

De hecho, están fuera de los ejes estándar de 0 a 1000, y tenemos que aumentar el eje Y hasta 4000 para observarlas.

Están programadas para dirigirse a células cancerosas, autorreactivas e infectadas.

Después de liberar el contenido de sus enzimas, entran en un estado de dispersión lateral baja.

8

Si separamos la dispersión frontal (FSC, que mide el tamaño) y la dispersión lateral (SSC, que mide complejidad y granulación) en incrementos de 200, y observamos la intensidad media de fluorescencia (MFI) de los niveles enzimáticos (gráficos a la derecha, Diapositiva 9), se puede ver que a mayor dispersión lateral, mayor es el nivel de enzimas por célula (MFI).

Lo que observamos en los pacientes es una asociación entre la respuesta antitumoral y la liberación de estas enzimas citotóxicas.

9

Características de las células inmunitarias de reserva:

CD3 elevado, CD16 y CD14 positivos,
y en el caso de las QP, también CD56+.

Rojo: linfocitos convencionales.

Verde amarillo y azul púrpura: células inmunitarias de reserva.

Estas poseen CD3 elevado, lo que significa
una gran capacidad de activación.

También son positivas para CD14 y CD16,
marcadores adicionales de estado activado.

10

Características de las células inmunitarias de reserva:

Positivas para CD8, CD19 y posiblemente para vDelta3.

Las células doble positivas para TCR gd e invTCR también son positivas para CD8.

En algunos pacientes, también expresan niveles de CD19.

Aún no comprendemos completamente la interacción entre el tipo de cáncer y la proporción observada de células TP frente a QP, ni por qué algunos pacientes también expresan CD19.

Las tinciones realizadas en Tubinga, Alemania, donde está disponible el anticuerpo vDelta3, sugieren que el isotipo delta de estas células de reserva es el delta 3.

Empresas que desarrollan terapias con células T gd han establecido que este isotipo delta es necesario para la activación celular completa, sin necesidad de citocinas adicionales.

11

También es importante considerar lo que estas células **NO** expresan.

Características ausentes en las células de reserva:

Son negativas para CD25 y FoxP3.

A diferencia de los inhibidores de puntos de control, el AVM0703 no activa las células T reguladoras ni las células supresoras.

Presenta una ausencia de eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario, como los problemas intestinales causados por los inhibidores de puntos de control.

12

Esta diapositiva destaca que el AVM0703 es una tecnología de plataforma.

Presenta ausencia de señales de seguridad, incluso tras 19 infusiones repetidas.

Tiene una amplia actividad contra enfermedades, una formulación novedosa bajo normas GMP que puede usarse en entornos rurales y comunitarios, y es aditiva/sinérgica con múltiples fármacos aprobados.

13

Es lógico que el cuerpo tenga un sistema inmunitario de reserva.

Una analogía son las fuerzas de élite que tiene cada país.

No enviarías a tus comandos a vigilar un día inaugural de navegación.

Guardamos las fuerzas especiales para misiones exigentes y difíciles.

Para la mayoría, estas células de reserva funcionan muy bien. Todos tenemos células que mutan, pero solo el 20% desarrolla cáncer. En quienes lo padecen, hemos aprendido que el sistema de reserva está dañado o agotado.

El AVM0703 reactiva este sistema.

Un 10-20% responde inmediatamente, a veces durante la infusión; estas personas podían producir las células, pero no liberarlas.

Un 55-65% responde entre 3 y 22 días después; estas ya no podían producir las células en respuesta a las señales del cáncer.

Actualmente tratamos a pacientes terminales muy pretratados. Solo el 75% tiene una respuesta antitumoral significativa.

Pero sabemos, preclínica y clínicamente, que cuando se usa como terapia de primera línea, sola o combinada con el tratamiento estándar, los resultados mejoran notablemente.

Hemos tratado a 4 pacientes de primera línea y todos han tenido respuestas extraordinarias.

Una pregunta clave es por qué no se habían observado estas células antes en personas con cáncer u otras enfermedades graves, si la propia enfermedad puede inducir el sistema de reserva.

Esto se debe a que la práctica estándar en citometría de flujo **excluye estas células** y el citómetro ni siquiera las adquiere.

El Dr. Rupert Handgretinger usó AVM0703 en Alemania en 2019 bajo uso compasivo, obteniendo respuestas en 3 de 4 pacientes terminales pediátricos/adolescentes con LLA-B, y en 2 de 2 pacientes pediátricos/adolescentes con EICH terminal tras trasplante, antes de su retiro de la práctica clínica.

La práctica estándar aplica un filtro previo que descarta cualquier célula que no tenga igual altura y anchura. La citometría de flujo realizada en esos pacientes en 2019 no "observó" las células de reserva porque este filtro estaba activado y el citómetro no las adquirió.

Las células inmunitarias de reserva se capturan en los citómetros **desactivando el filtro de "evento único"**, adquiriendo todos los eventos, y luego tiñendo para TCR gamma/delta, TCR invariante (o alfa/beta), CD3 y CD56.

14

Recientemente, un colega del Dr. Rupert Handgretinger —quien se retiró en 2020 como Jefe de Hematología y Oncología Pediátrica del hospital infantil de Tubinga, Alemania— trató a un paciente de 61 años con LLA-B muy pretratado y recaída en el SNC, que no era ambulatorio y presentaba deterioro cognitivo. El paciente entró en remisión clínica completa tras la segunda infusión de AVM0703.

La sangre obtenida se analizó por citometría de flujo con el filtro de "evento único" desactivado.

En el centro de Alemania, el eje Y se configuró en 1000 y eran escépticos sobre haber observado las células de reserva, a pesar de obtener células doble positivas para TCR gd y TCR ab, que también eran positivas para CD3 o CD3 y CD56.

Una reanálisis durante una reunión por TEAMS con los Dres. Handgretinger y Malenke, y AVM Biotechnology, aumentó el eje X a 1500 y el eje Y a 4000, y las células de reserva cargadas de enzimas se observaron claramente, validando de forma independiente la existencia de estas nuevas células inmunitarias.

15

En otros citómetros, como el Cytex, se debe reducir significativamente el voltaje para poder observar las células de reserva, ya que los ejes no se pueden ampliar. Esta es una muestra peritoneal de una paciente con cáncer de ovario, 30 minutos después de su cuarta infusión.

Las células superan los límites de los ejes estándar, y tuvimos que reducir el voltaje para traerlas al rango estándar y poder observarlas.

Ha habido otra observación de estas células.

La Dra. Dan Zhao, del MD Anderson, se acercó a nuestro póster en ASCO hace unos años y me contó que había observado estas células bispecíficas mediante inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de pulmón, pero no se lo había dicho a nadie porque no quería que pensarán que estaba loca.

16

En el flujo realizado en St. Jude, donde solo adquieren células con igual altura y anchura, observaron las poblaciones de linfocitos esperadas en la médula ósea de un adolescente de 14 años terminal que tuvo una respuesta inmediata y extraordinaria al AVM0703. La muestra se tomó 6 días después.

La misma muestra, analizada en AVM, donde adquirimos todos los eventos, arrojó resultados completamente diferentes.

Se adquirieron más de un millón de eventos con baja dispersión lateral.

Hay tantos eventos de baja dispersión lateral que las poblaciones celulares esperadas se adquirieron en niveles demasiado bajos para observarse.

Estas células con baja dispersión lateral tienen núcleos viables y no son linfocitos.

Son las células inmunitarias de reserva **después de haber liberado sus enzimas citotóxicas** (granzima B y perforina).

17

Del ensayo de Fase 1 de escalada de dosis de AVM0703 en LNH R/R:

8 de 17 pacientes tenían células de reserva en sangre basal.

El sistema inmunitario de reserva se había agotado en la batalla contra el LNH.

El AVM0703 lo reactivó.

Se observaron efectos dependientes de la dosis, respaldando la dosis terapéutica elegida de 18 mg/kg.

No hubo diferencia basal en la cantidad de células de reserva en sangre entre las cohortes de dosis.

Tras la reactivación por AVM0703, todas las cohortes liberaron eficazmente su carga enzimática citotóxica.

Hubo un aumento dependiente de la dosis en la migración de las células de reserva fuera de la sangre, una mejora dependiente de la dosis en la calidad de las nuevas células de reserva producidas 14 días después de la dosis de AVM0703 —a mayor dosis, mayor porcentaje de células que también expresaban CD3 o CD3 y CD56— y una relación entre la dosis y la supervivencia tras AVM0703.

3 de 4 pacientes con 18 mg/kg mantenían supervivencia continua en el corte de datos de marzo de 2025, y el fallecido había muerto en remisión completa debido a la toxicidad de un trasplante consolidativo preplanificado.

21

Quiero destacar en esta diapositiva los estudios preclínicos que demuestran, ya sea como monoterapia o en combinación, la actividad estimulante de células madre, la biodisponibilidad oral e intravenosa equivalente, y la actividad anticancerígena observada como respuesta al AVM0703 en diversos modelos preclínicos.

23

Este es un resumen de los 27 pacientes de los ensayos clínicos de Fase 1 y Fase 2 para linfoma no Hodgkin, según datos de marzo de 2025.

Debido a comorbilidades y pancitopenias, el 72% de estos sujetos habrían sido excluidos específicamente de los ensayos de la competencia.

A pesar de estar muy pretratados y con comorbilidades significativas, los resultados para estos pacientes son prometedores, sin las toxicidades típicas del tratamiento para linfoma.

Los pacientes están alcanzando ahora 3-4+ años en remisión completa.

24

Esta diapositiva resume las comorbilidades por categoría general y las mejoras observadas tras la infusión de AVM0703.

Resulta intrigante que muchas de las comorbilidades mejoraran después del tratamiento con AVM0703.

25

Esta diapositiva resume los efectos secundarios relacionados con el fármaco del estudio en pacientes de LNH de Fase 1 y 2.

Los efectos se limitaron a grados 1-3 y en su mayoría fueron autolimitados.

El uso de metformina para sujetos en riesgo de hiperglucemia inducida por glucocorticoides, causada por la desensibilización del receptor de insulina y no por la activación del receptor de glucocorticoides, ha eliminado la hiperglucemia de grado 3.

En comparación con los fármacos oncológicos aprobados, que tienen toxicidades muy altas, la activación del sistema inmunitario de reserva propio del cuerpo carece de señales de seguridad.

26

En última instancia, vemos al AVM0703 como un complemento a muchas terapias de primera línea, para mantener o mejorar la respuesta, mientras se reduce la exposición a las toxicidades de los tratamientos estándar aprobados.

Esto no solo reduciría los efectos secundarios a corto plazo, sino que transformaría drásticamente los resultados a largo plazo para los supervivientes, al eliminar la cardiotoxicidad y los cánceres secundarios causados por las dosis y ciclos completos del tratamiento estándar.

28

Esta diapositiva compara la supervivencia, los eventos adversos, los criterios de inclusión y los costos, en comparación con las terapias inespecíficas, las CAR-T y

las nuevas terapias combinadas en pacientes con linfoma no Hodgkin recurrente/refractario muy pretratado.

29

Esta diapositiva resume los resultados positivos de 34 ensayos de acceso ampliado aprobados por la FDA.

Todos menos uno eran pacientes muy pretratados, con recaída/refractarios, algunos terminales inminentes (expectativa de vida de unas 72 horas).

Aunque solo 1 paciente ha alcanzado más de 5 años de supervivencia (considerado curado), la calidad de vida casi siempre mejora, incluso para quienes solo logran enfermedad estable.

Pueden volver a viajar, jugar al golf, cuidar de sus nietos, enseñar piano nuevamente.

De nuevo, a medida que el AVM0703 se usa antes en la línea terapéutica, esperamos que las respuestas mejoren y haya beneficios de supervivencia en la mayoría de los pacientes.

El paciente con carcinoma escamoso de cabeza y cuello tenía un tumor extremadamente agresivo y grande que crecía desde su oído izquierdo y salía de su ojo izquierdo.

Tenía 84 años, era inoperable y no candidato a quimioterapia, por lo que no había recibido tratamiento previo y tuvo una respuesta absolutamente asombrosa e inmediata al AVM0703. Él también era mi padre.

30

Bajo uso compasivo, hemos tratado unos 20 tipos de cáncer diferentes.

La mayoría de estos pacientes ya no están bajo cuidado de un oncólogo, por lo que tenemos imágenes de muy pocos.

Considerando las respuestas por imagen y la tasa de control de la enfermedad, hemos observado una tasa de respuesta del 37%.

En negrita se destacan los pacientes **sin tratamiento previo**, y los 3 tuvieron respuestas realmente extraordinarias.

Mostramos las tomografías de un paciente con sarcoma desmoplásico de células pequeñas y redondas, un cáncer extremadamente raro, encapsulado en colágeno y considerado incurable, que logró una reducción tumoral duradera del 70% con monoterapia.

Quiero destacar al paciente con herida en la pierna por MRSA, que no respondió a 5 meses de tratamiento médico estándar y enfrentaba amputación.

No solo juega hockey competitivo a los 70 años ahora, sino que es miembro de la Junta Directiva de AVM Biotechnology.

También quiero destacar al paciente con adenocarcinoma esofágico metastásico, en remisión/enfermedad estable desde la primera infusión, hasta 17 infusiones en noviembre de 2023. Falleció el 6 de enero de 2024.

Durante un año nos enviaba correos sobre la comida que podía comer tras iniciar el AVM0703.

Desde que se elaboró esta diapositiva, hemos tratado a 4 pacientes adicionales con artritis reumatoide, logrando remisión clínica en todos ellos, con informes de remisiones asombrosas.

Incluyendo el ensayo clínico, hemos tratado a más de 80 pacientes con más de 250 infusiones en total, sin efectos secundarios acumulativos y hasta 19 infusiones por paciente.