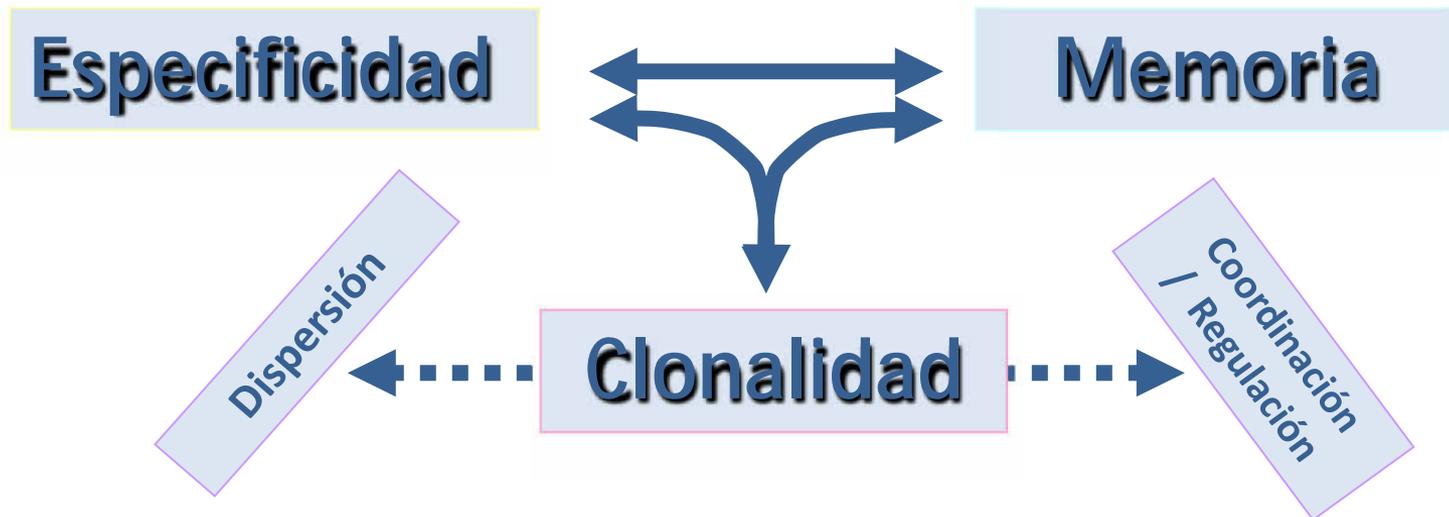


## Entenent la resposta antitumoral específica: El futur ja és aquí

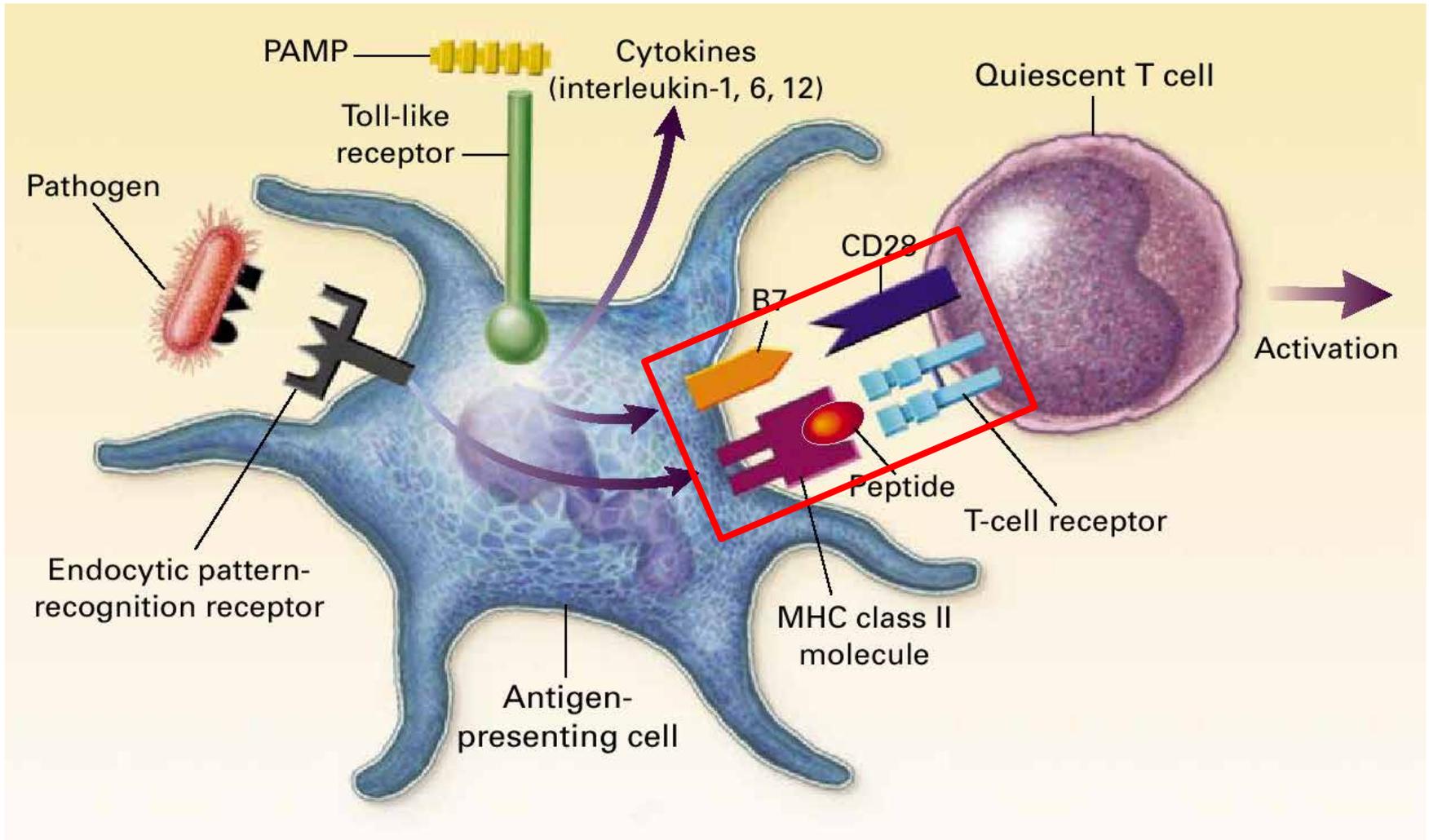
*E. Azucena González Navarro*  
*Servei d'Immunologia.*  
*CDB - Hospital Clínic Barcelona*

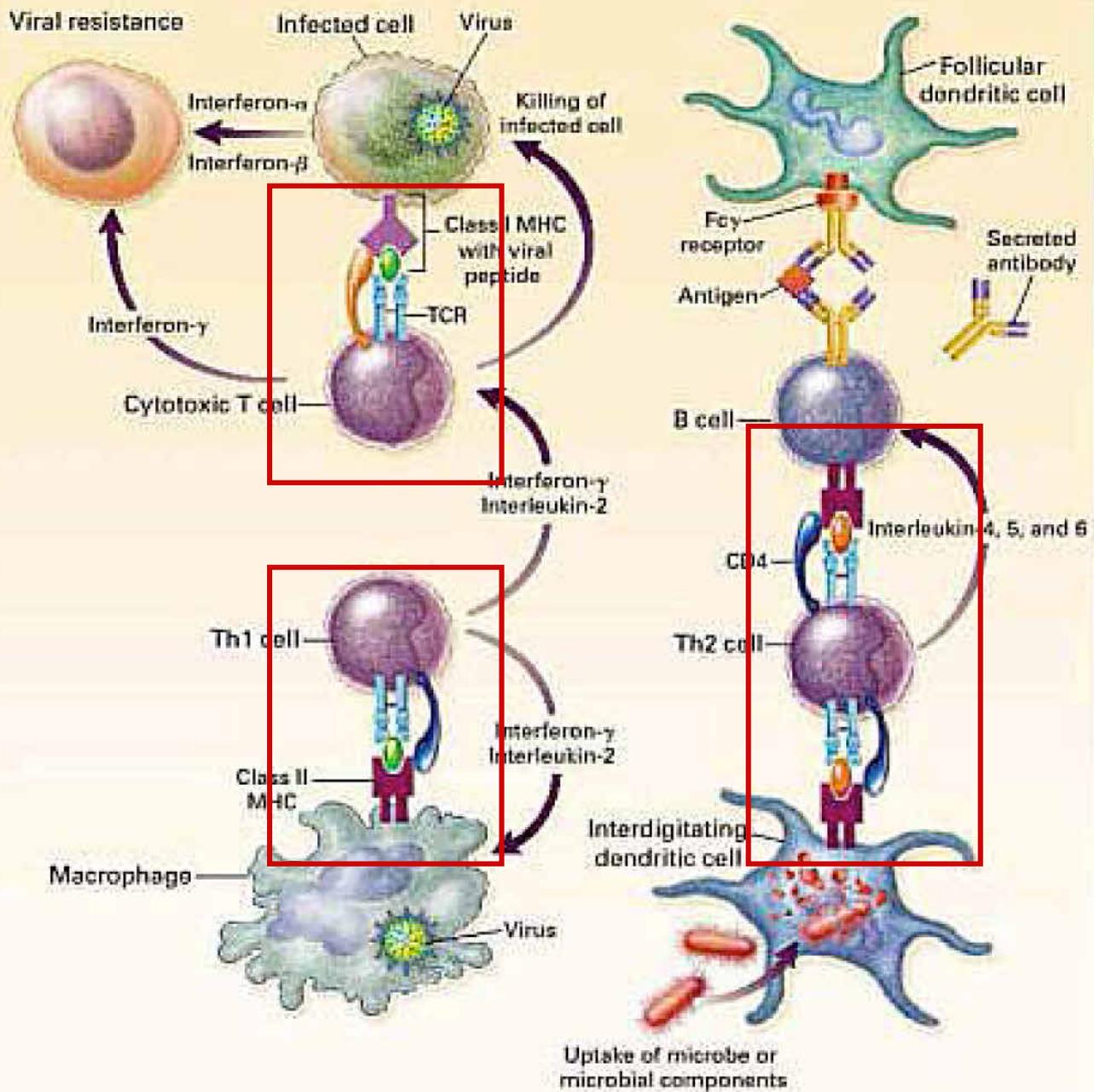
# El Sistema Inmunitario (S.I.):

- Un sistema vigilante-defensivo (y ofensivo!!!)
- El sistema inmunitario es un sistema de RECONOCIMIENTO Y DE ATAQUE (R.I.)
- Discrimina lo que es propio de lo que es extraño



# ¿Cómo se reconoce lo propio de lo extraño?



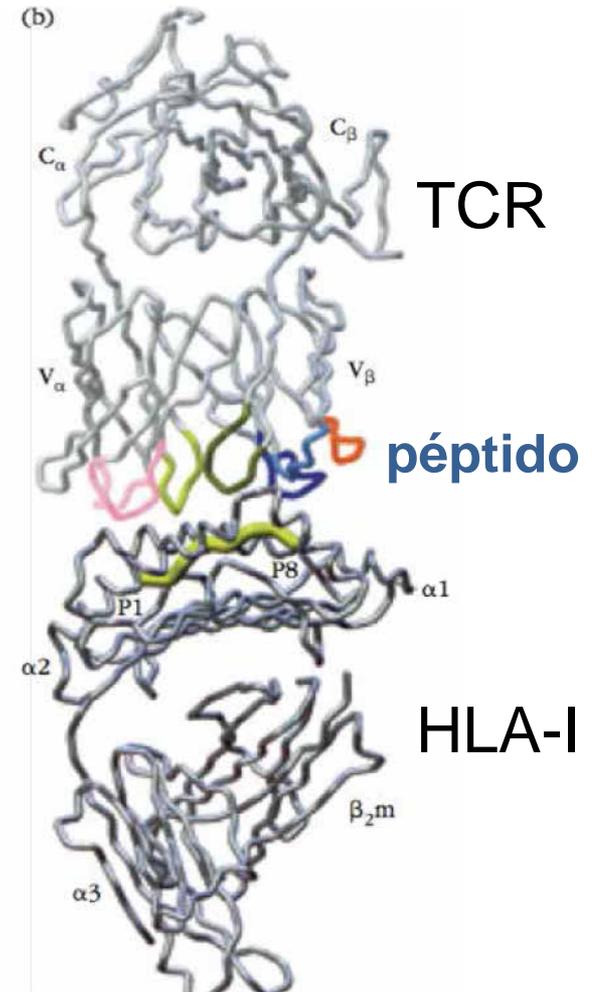


# Interacción TCR-HLA

El Ag puede ser reconocido por el TCR sólo cuando es presentado por una molécula HLA

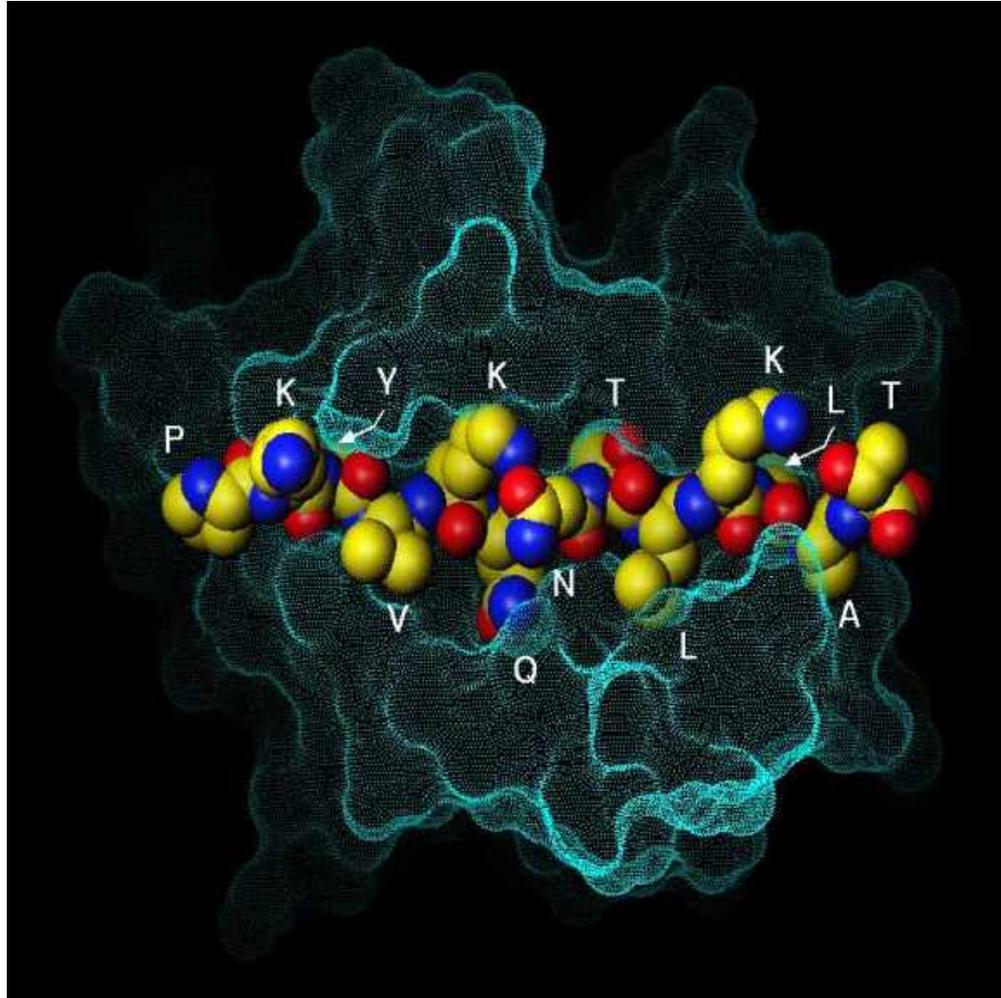
El TCR no puede unirse a una molécula HLA si su surco no está cargado con un péptido

El TCR además de interactuar con el péptido debe tener una cierta afinidad por la molécula HLA



# ¿Cómo se reconoce lo propio de lo extraño?

- Interacción MHC-Peptido-TCR



# Sinapsis Inmunológica

## Presentación antigénica: Mecanismo efector

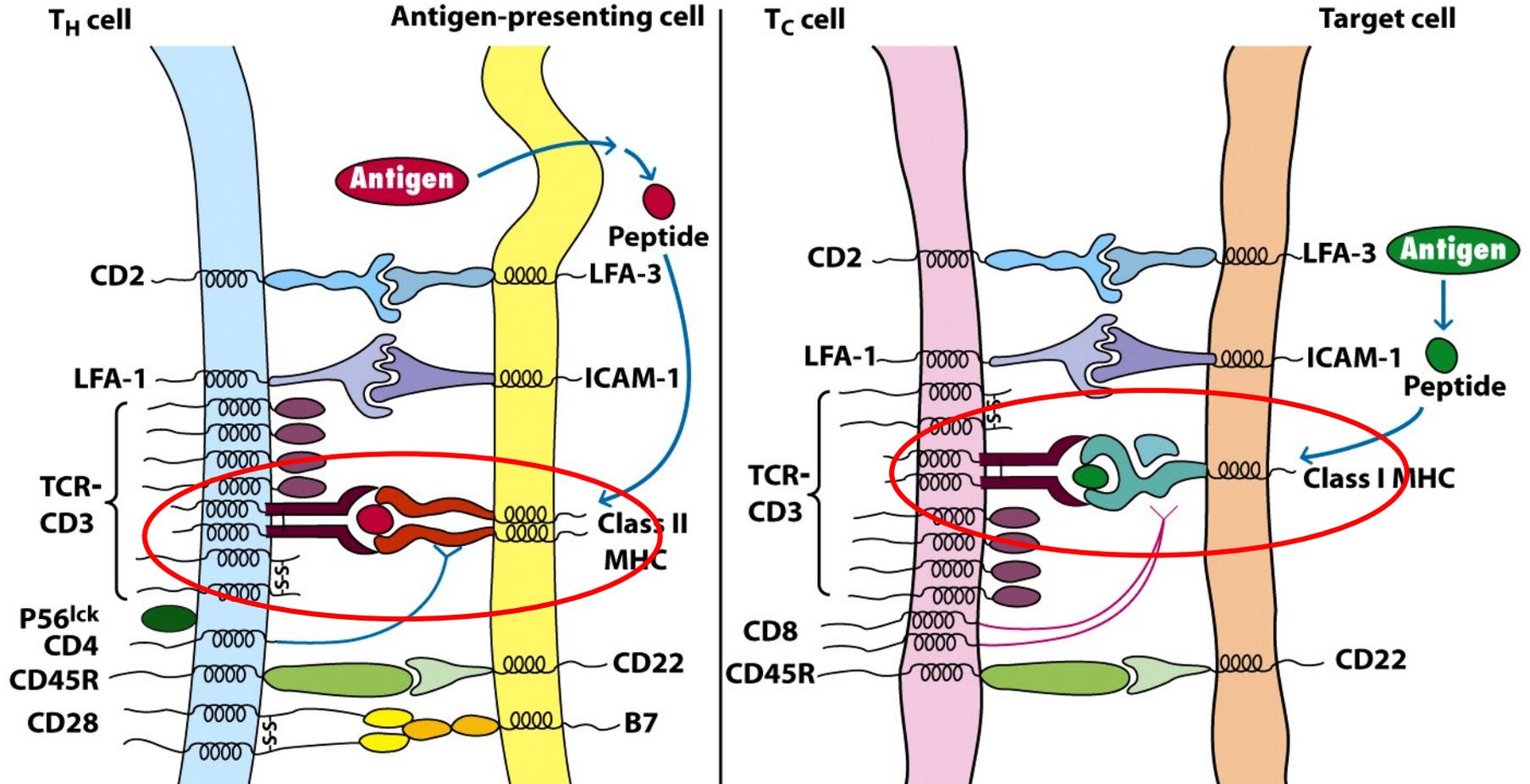
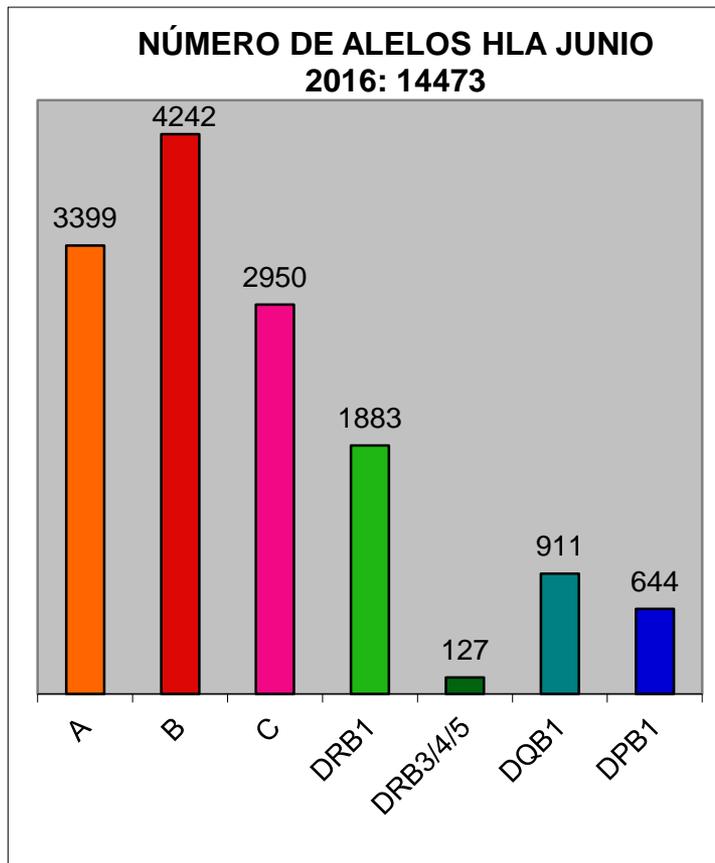


Figure 9-12b  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

# Polimorfismo de las moléculas HLA



- Son los genes humanos más polimórficos
- Cada alelo HLA se une a determinados péptidos antigénicos
- El polimorfismo HLA afecta el reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos T
- Diferentes individuos de una población responden diferente a un determinado patógeno
  - Por ej: B53 en malaria; fatal
- Desequilibrio de ligamiento
  - Por ej: A1-B8-DRB1\*03

# Rechazo



"OK, the old one's in my right hand,  
the donor's in my left. Right?"

**Rechazo:** Eliminación activa del injerto

# Rechazo

- La R.I. ➤ Reconocimiento de antígenos en el injerto



Antígenos  
Mayores  
HLA

Antígenos  
Menores

Otros  
antígenos



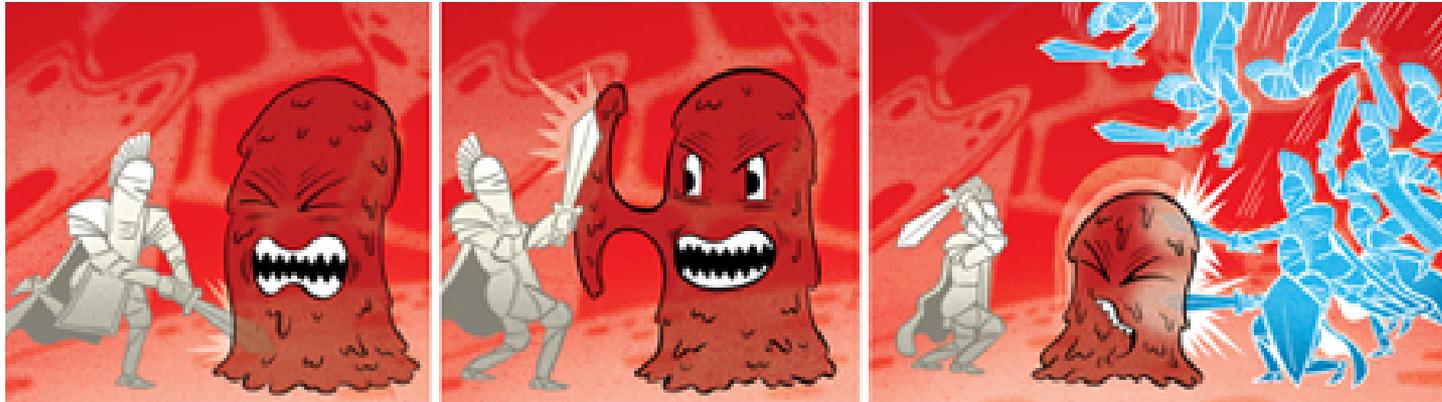
# El cáncer, un "fracaso" en la inmunovigilancia



*La Inmunoedición como desequilibrio "real"*

# Antígeno tumoral

- Elementos de la Respuesta Antitumoral



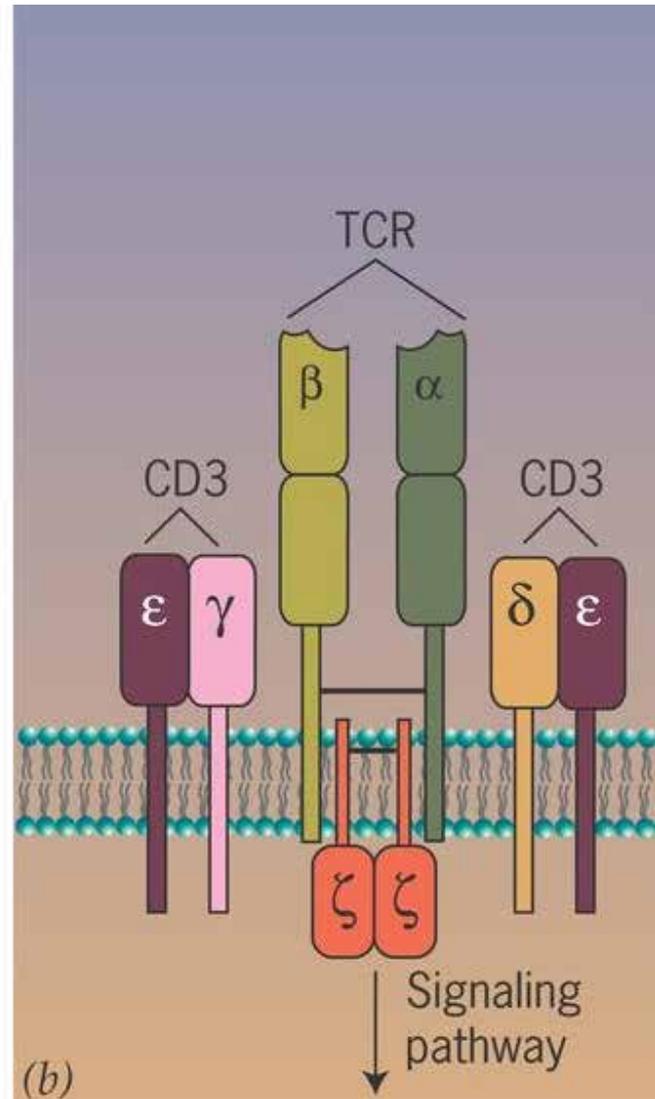
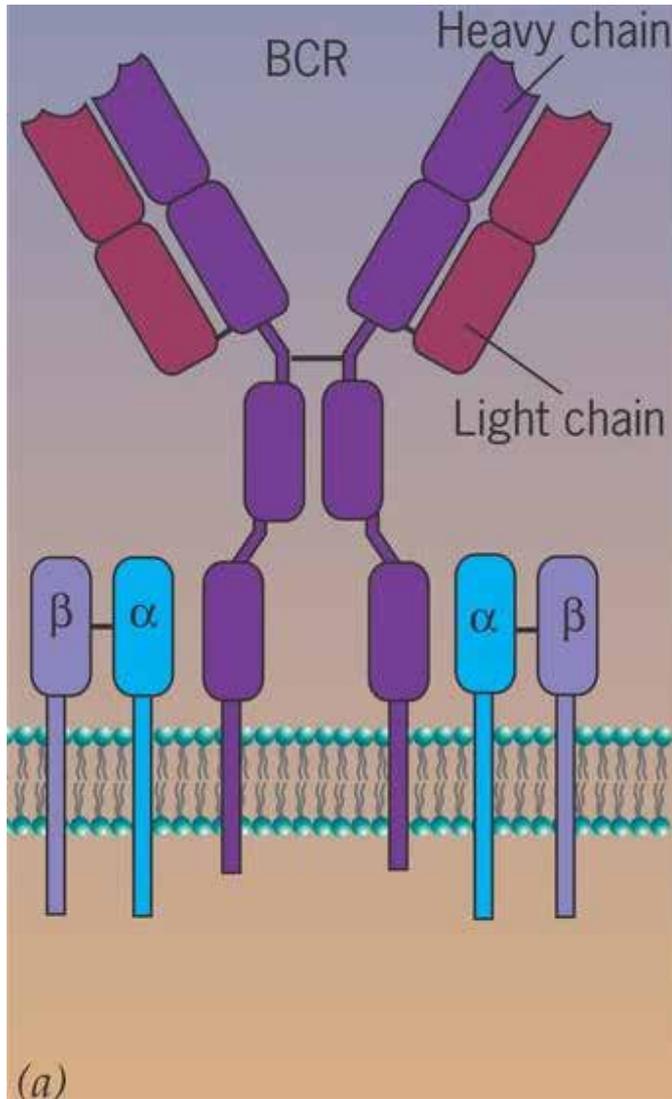
- Anticuerpos: Baja eficacia
- Linfocitos T citotóxicos
- Células NK- ADCC
- Citocinas antineoplásicas (??)

# Antígeno tumoral

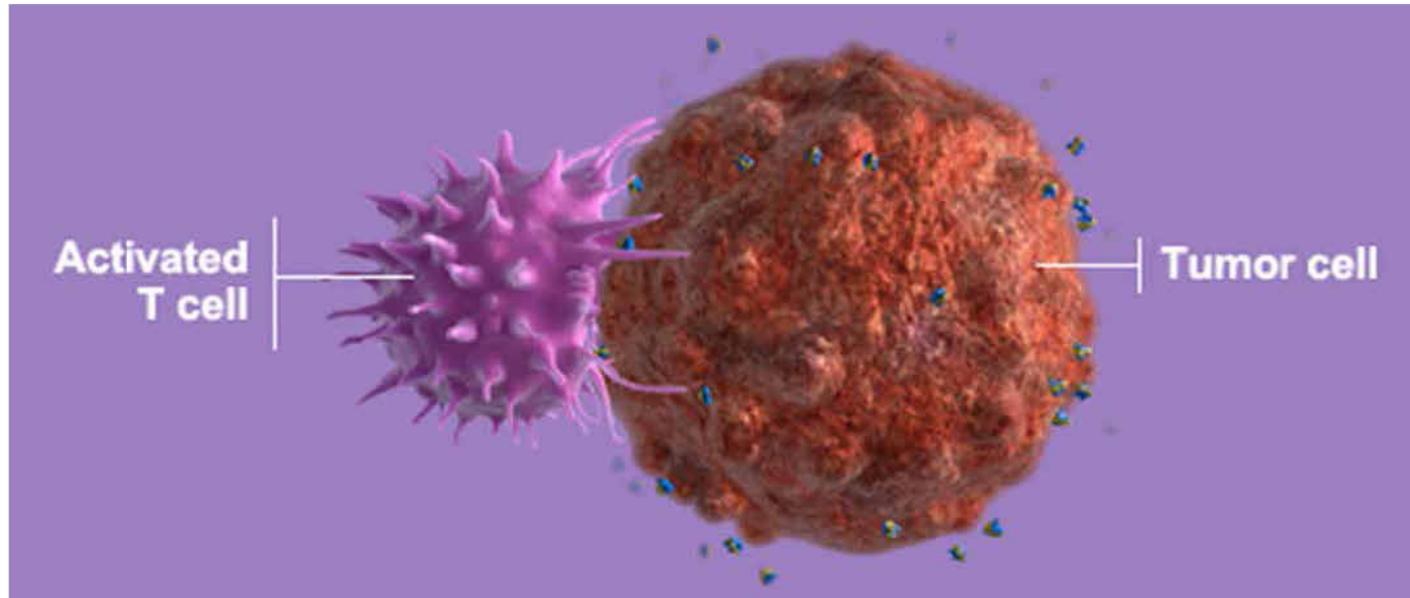
- Respuesta Inmune Antitumoral =  
**Reconocimiento de Antígeno + Acción antitumoral**

*Más allá de la Respuesta Innata (las NKs por si solas pueden ser antitumorales), el reconocimiento de antígeno por los receptores antigénicos (BcR y TcR) es fundamental*

# Antígeno tumoral



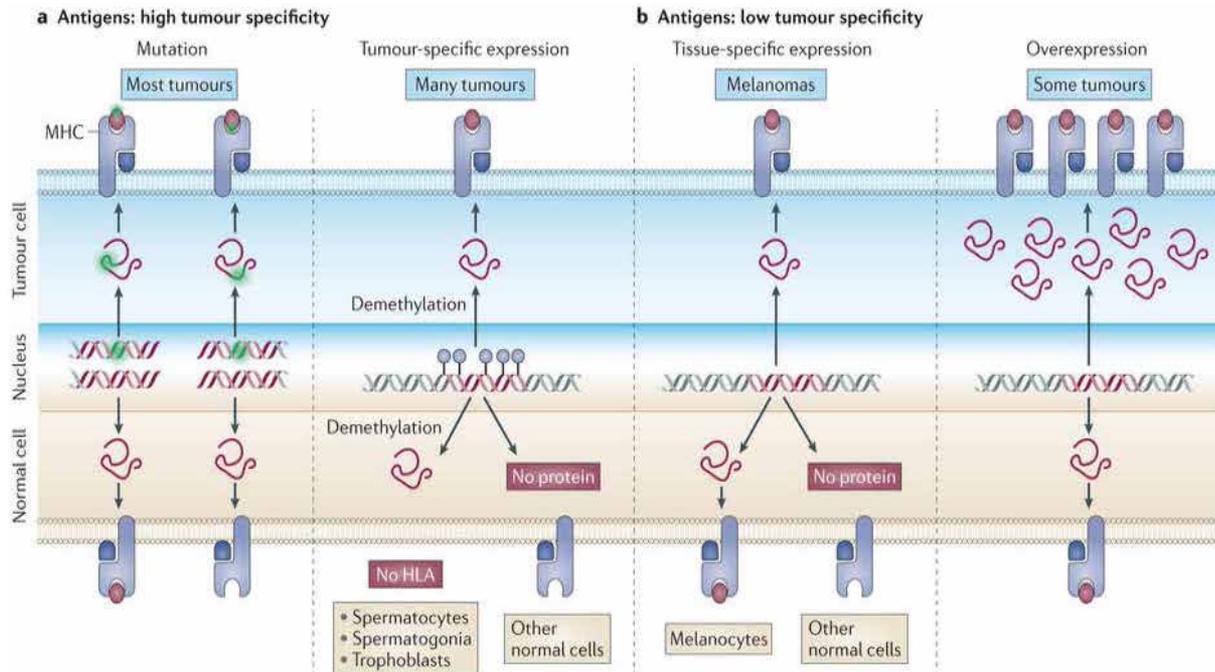
# Antígeno tumoral



**Antígeno tumoral (TA)** = Molécula o parte de molécula de un tumor capaz de ser reconocida específicamente por el sistema inmune del huésped.

# Antígeno tumoral

- Tipos de TA; según su patrón de expresión:
  - **TSA: Tumor-Specific Antigens** -> sólo presentes en las células del tumor.
  - **TAA: Tumor-Associated Antigens** -> presentes en algunos tumores pero también en células normales.



Coulie et al.  
*Nature Reviews Cancer* 14, 135–146 (2014)

# TAA: Tumor Associated Antigens

- Presentes en tejidos/células normales, pero en algunos tumores también (normalmente los derivados del tipo celular):

-CD19 (Sd linfoproliferativo B)

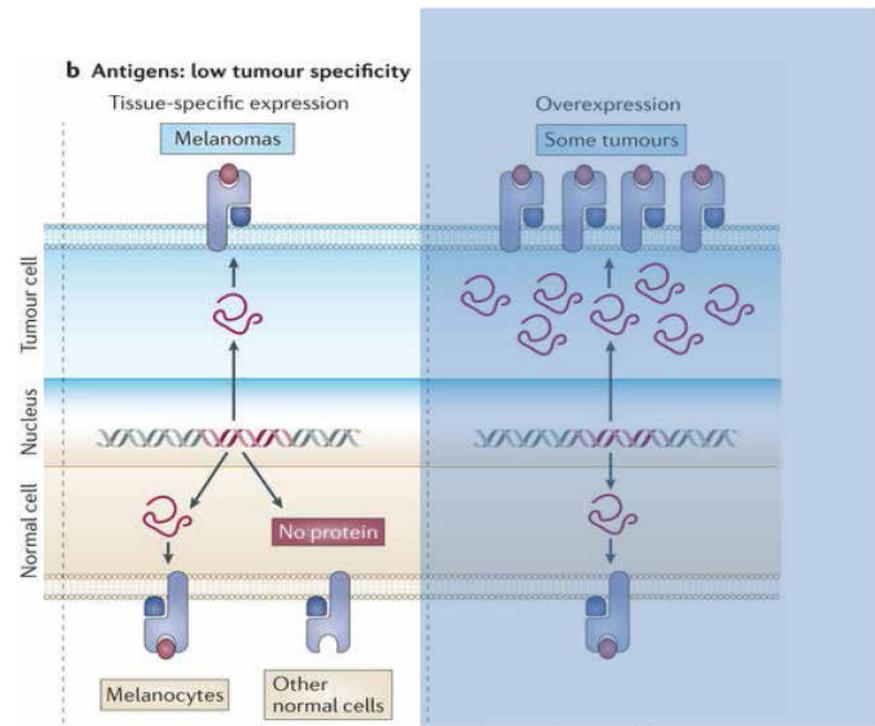
-Idiotipo (Sd linfoproliferativo)

-Tirosinasa (Melanoma)

-Responsables de cuadros paraneoplásicos autoinmunes:

- HuD (ELAV-like protein 4) en CMP -> Encefalitis Límbica

-ACh-R en Timoma -> *Miastenia Gravis*

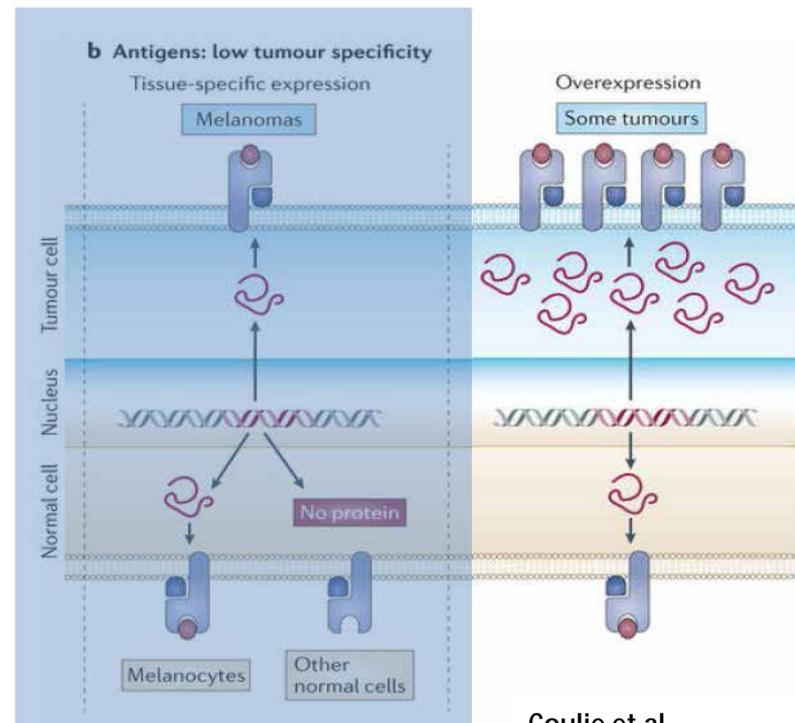


Coulie et al.  
*Nature Reviews Cancer*  
14, 135–146 (2014)

# TAA: Tumor Associated Antigens

- Presentes en tejidos/células normales, pero en algunos tumores también (normalmente los derivados del tipo celular):

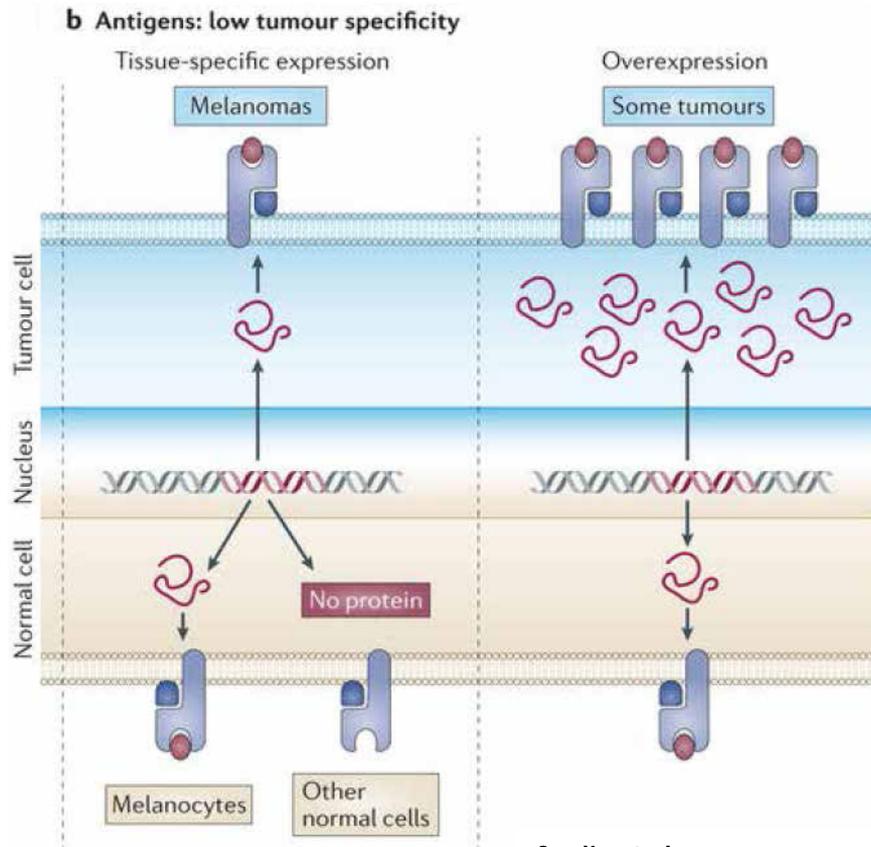
-WT-1 10-1000 veces más expresado en leucemias



Coulie et al.  
*Nature Reviews Cancer*  
14, 135–146 (2014)

La **sobreexpresión** en el tumor suele ser lo más característico (aunque quizás menos relevante desde el punto de vista S.I.).

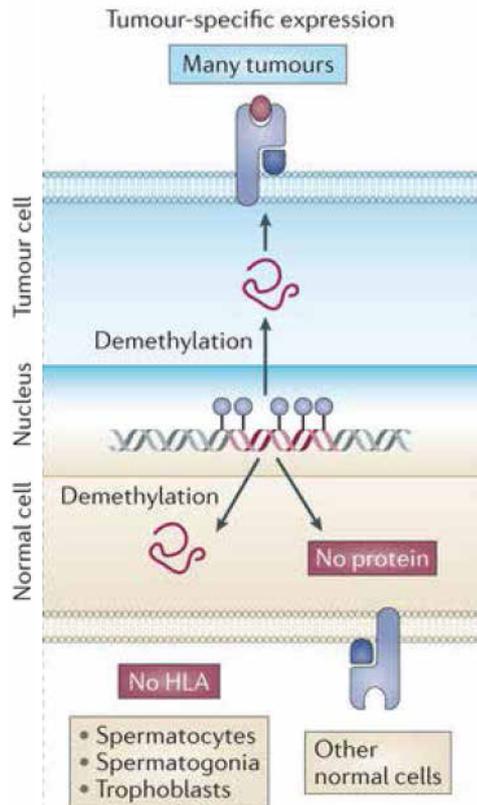
# TAA: Tumor Associated Antigens



Coulie et al.  
*Nature Reviews Cancer* 14,  
135–146 (2014)

- Como se trata de moléculas que ya se expresan en otros tejidos:
  - (A) suele existir **tolerancia** natural que hay que romper si se quiere que exista RI antitumoral
  - (B) La RI puede generar síndromes autoinmunes no deseados (efectos secundarios de la inmunoterapia)

# TSA: Tumor Specific Antigens



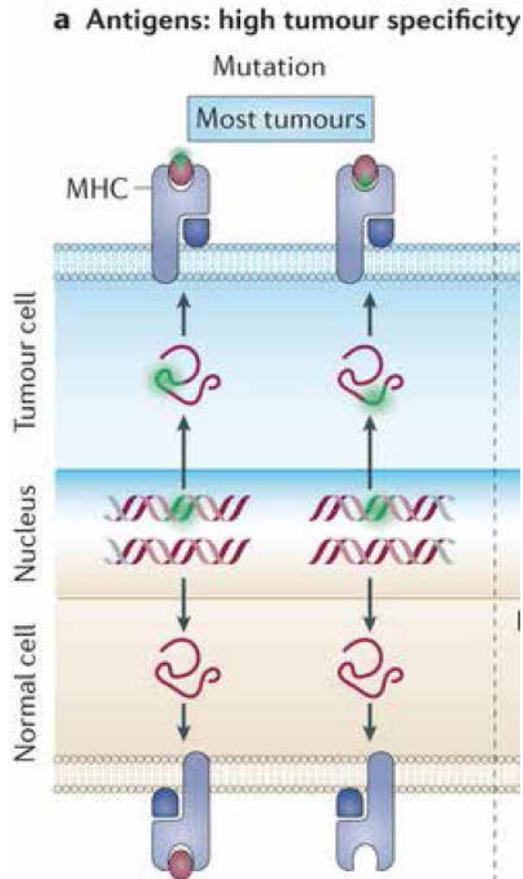
- TSA “que casi son TAA”

TSA embrionarios o de expresión en tejidos inmunológicamente privilegiados:

Familia MAGE: melanoma-antigen encoding genes (Melanoma, Mama, Glioma, ...).

- BAGE, GAGE, ...
- CTAG / NY-ESO-1

# TSA: Tumor Specific Antigens

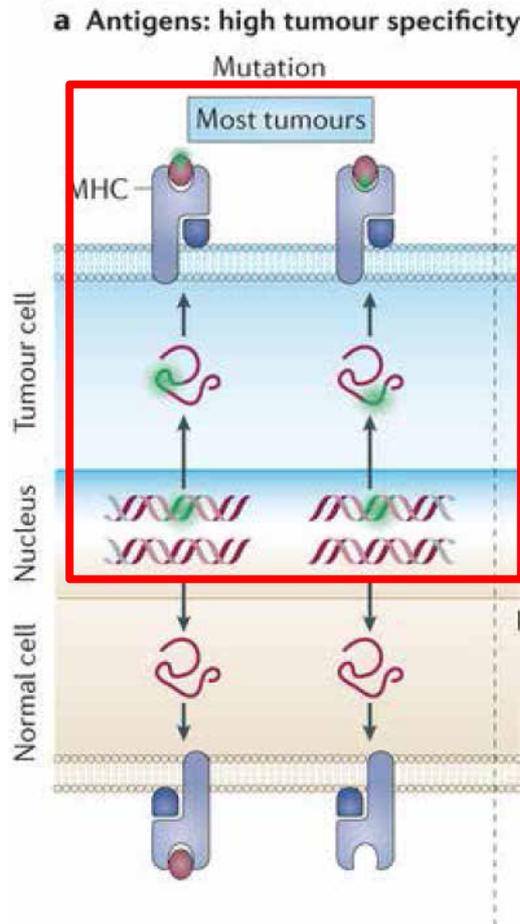


Coulie et al.  
*Nature Reviews Cancer* 14,  
135–146 (2014)

- Sólo presentes en las células del tumor:
  - Ag de virus oncogénicos/ oncovirus:
    - EBV : Linfoma de Burkitt, ...
    - HBV Baruch Blumberg (NP 1976): Hepatocarcinoma
    - HTLV-1 : Leucemia
    - HHV8 : Sarcoma Kaposi
    - HPV (16 & 18) Harald zur Hausen (NP 2008) : Carcinoma de cervix
    - Merkel cell polyomavirus: Sarcoma de Merkel
  - Neoantígenos tumorales:

# TSA: Tumor Specific Antigens

- Sólo presentes en las células del tumor



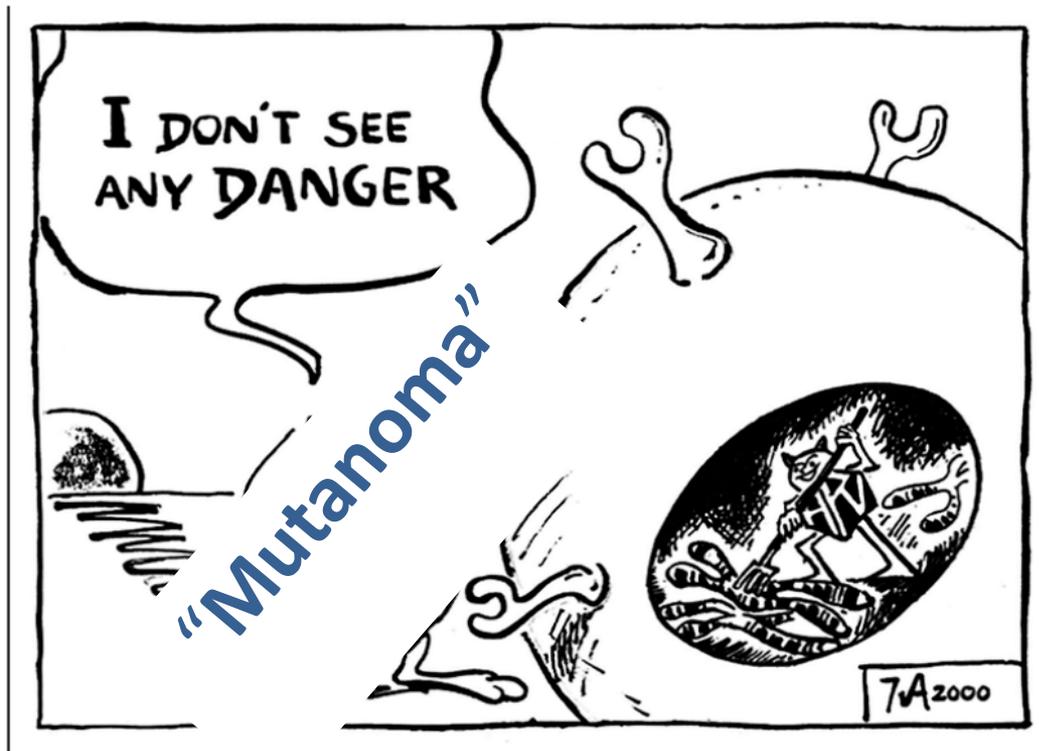
“Neoantígenos tumorales”:  
Las mutaciones necesarias para el  
proceso del tumor generan nuevas  
secuencias

“Mutanoma”

Coulie et al.  
*Nature Reviews Cancer* 14,  
135–146 (2014)

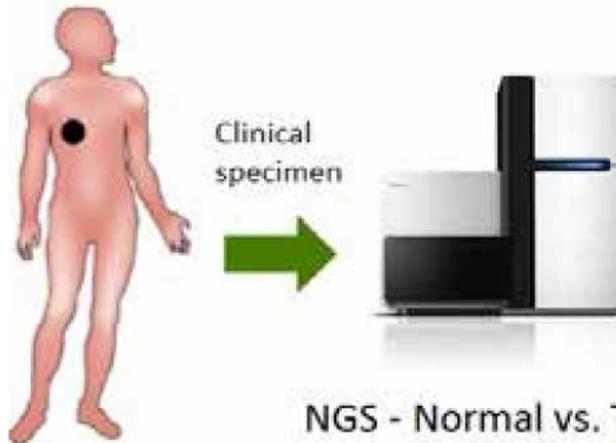
# Neoantígenos tumorales

- Modificaciones post-traduccionales anómalas:
  - MUC-1 (Mama, páncreas)
- Oncogenes y proteínas mutadas:

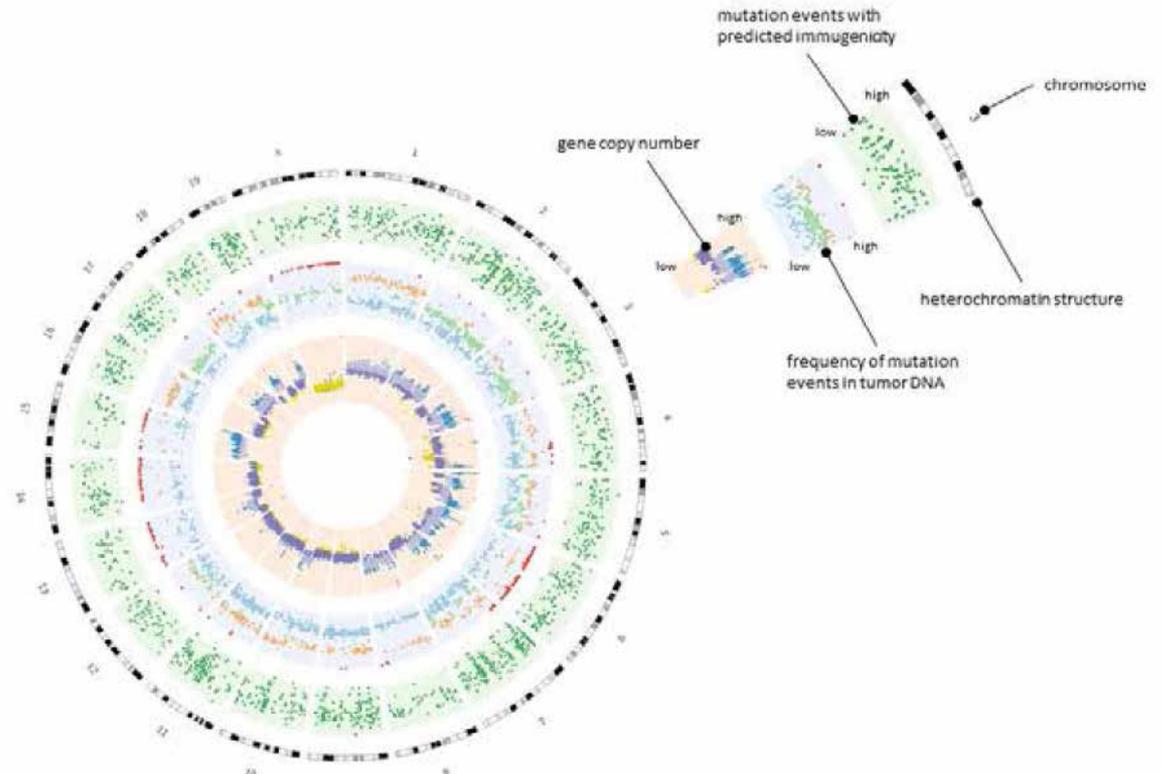


Mutaciones  
pasajeras

# Mutanoma

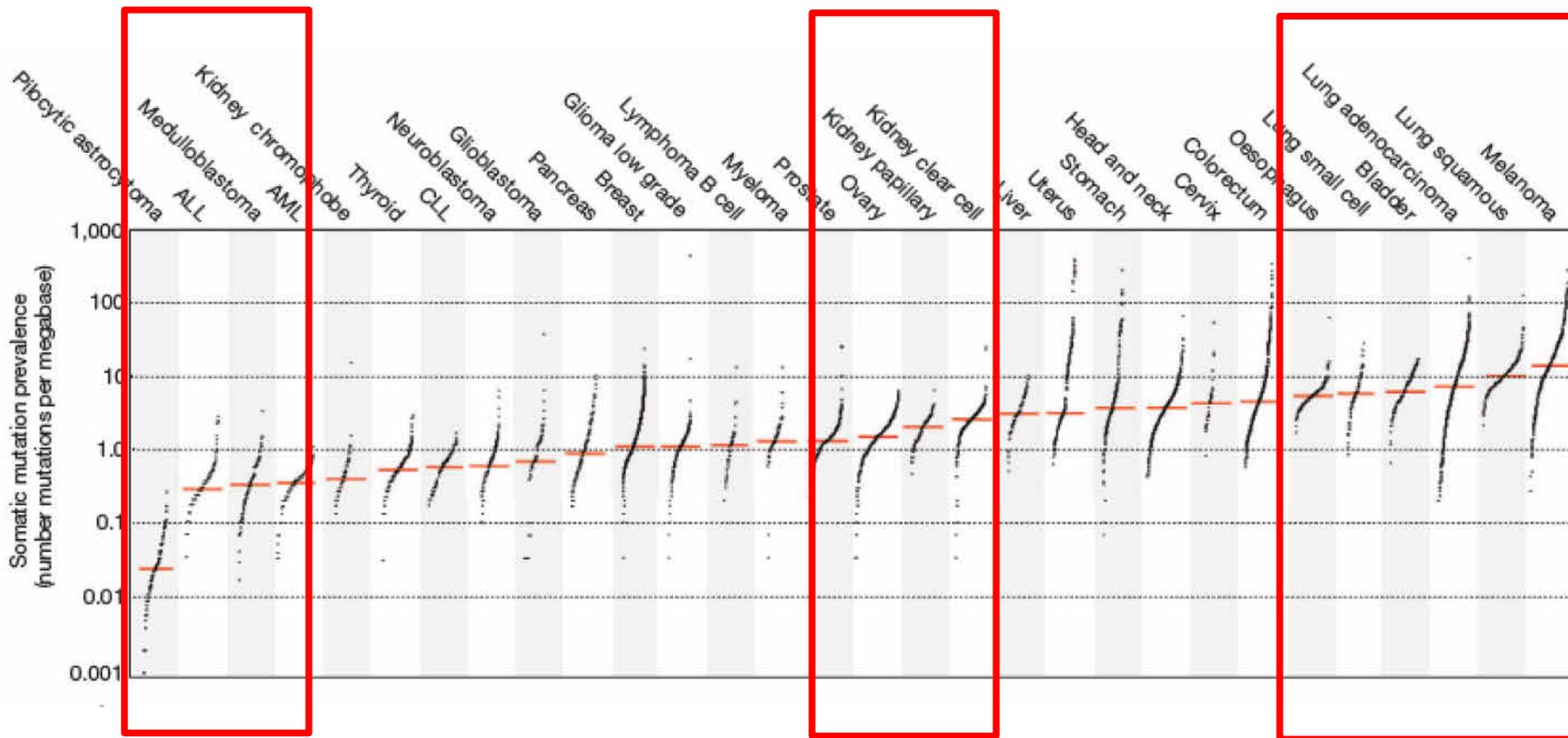


[www.ci-3.de](http://www.ci-3.de)



Circos Diagram showing the Mutanome of the mouse CT26 colon carcinoma.  
Credit: TRON

# Mutanoma



# Mutanoma

Table 1. The B16F10 mutanome

Mutation selection steps for proof-of-concept	Predicted mutations <sup>a</sup>
NGS exon profiling (exomes)	12 842
High confidence somatic mutations (FDR<0.05)	3570
Mutations in transcripts	1392
Non-synonymous mutations	962
Mutations in KEGG melanoma pathway <sup>b</sup>	13
Mutations in expressed genes	563
Mutated peptides predicted to bind MHC <sup>c</sup>	462
Mutations selected for further analysis	50
Mutations independently confirmed as somatic	All 50 tested
Mutations tested for immunisation	50
Immunogenic mutations (ELISPOT readout)	16 (32%)
Mutation-specific immunogenicity	11 (22%)

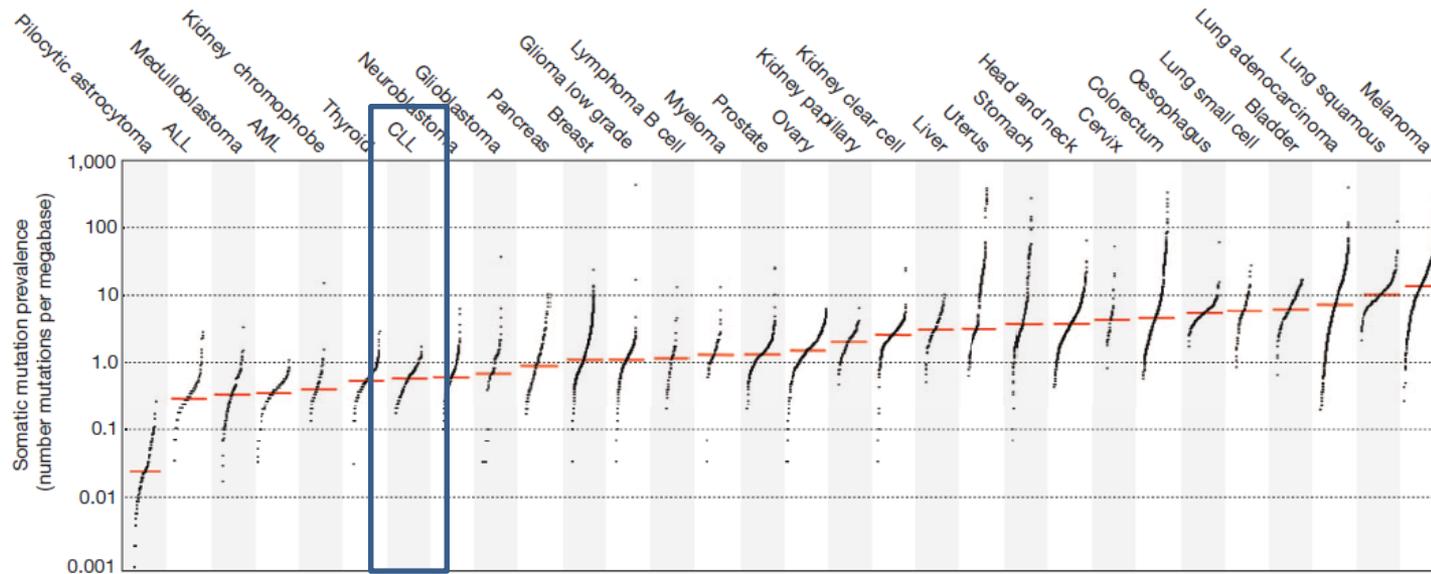
Abbreviations: FDR = false discovery rate; MHC = major histocompatibility complex.

<sup>a</sup>Numbers represent subsets of the preceding values unless otherwise indicated.

<sup>b</sup>KEGG pathway hsa05218 (Kanehisa and Goto, 2000).

<sup>c</sup>As predicted by the IEDB MHC-binding prediction tool (consensus score < 5) (Lundegaard *et al.*, 2008).

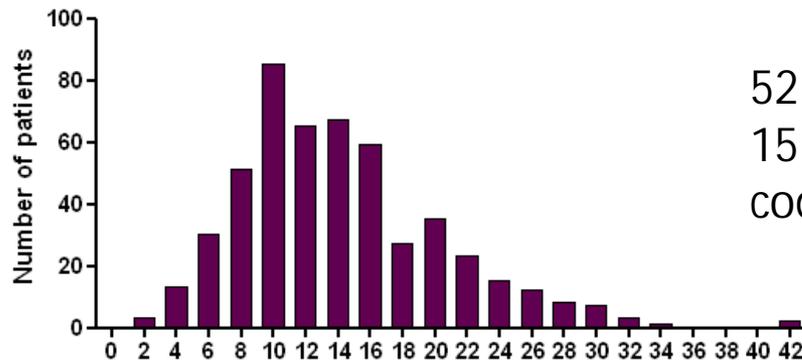
# Neopeptidoma en Leucemia Linfática Crónica



**Figure 1 |** The prevalence of somatic mutations across human cancer types. Every dot represents a sample whereas the red horizontal lines are the median numbers of mutations in the respective cancer types. The vertical axis (log scaled) shows the number of mutations per megabase whereas the different

cancer types are ordered on the horizontal axis based on their median numbers of somatic mutations. We thank G. Getz and colleagues for the design of this figure<sup>26</sup>. ALL, acute lymphoblastic leukaemia; AML, acute myeloid leukaemia; CLL, chronic lymphocytic leukaemia.

013 | VOL 500 | NATURE | 415

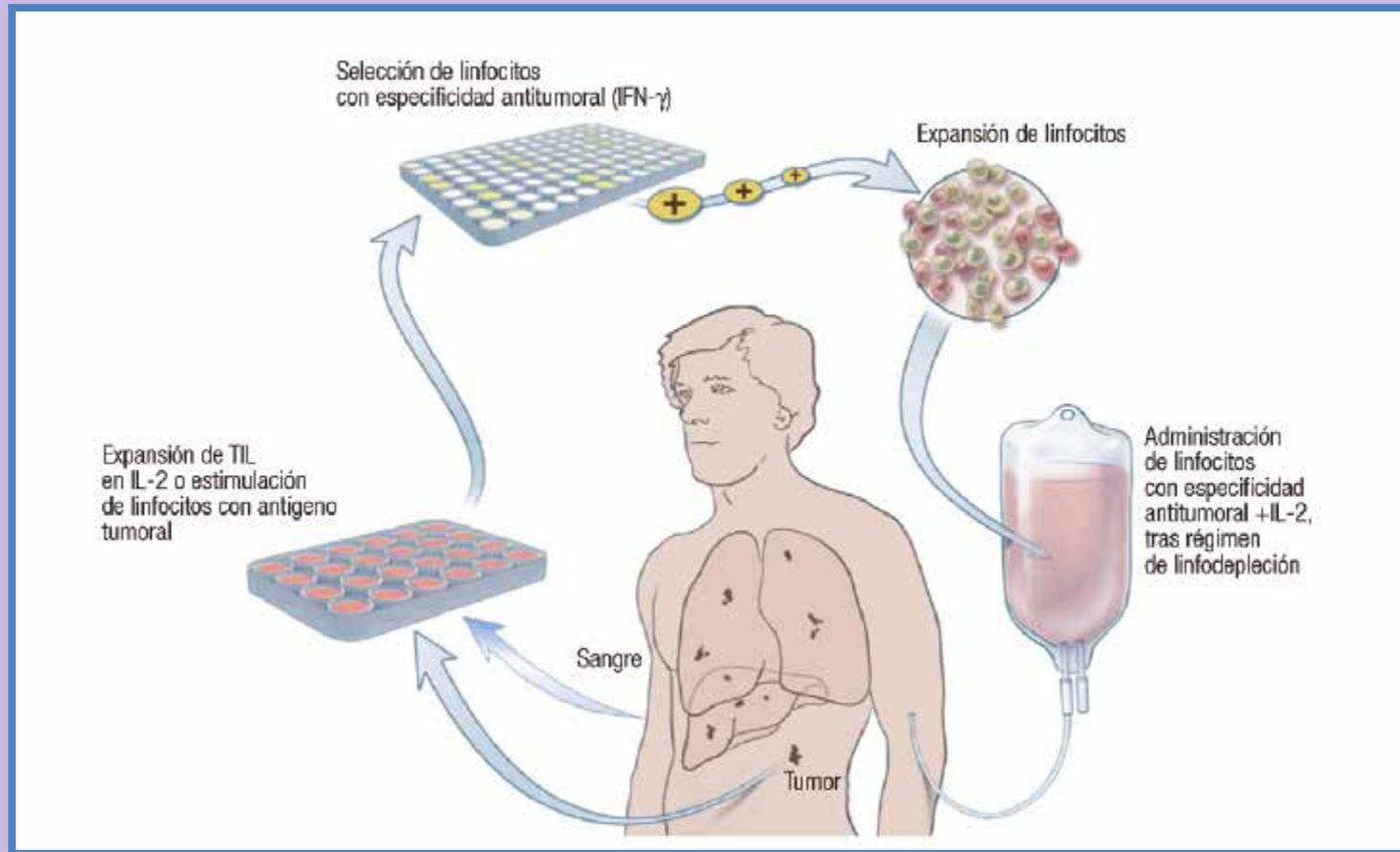


521 pacientes  
15 sin mutaciones somáticas  
codificantes

# Mutanoma y R.I.

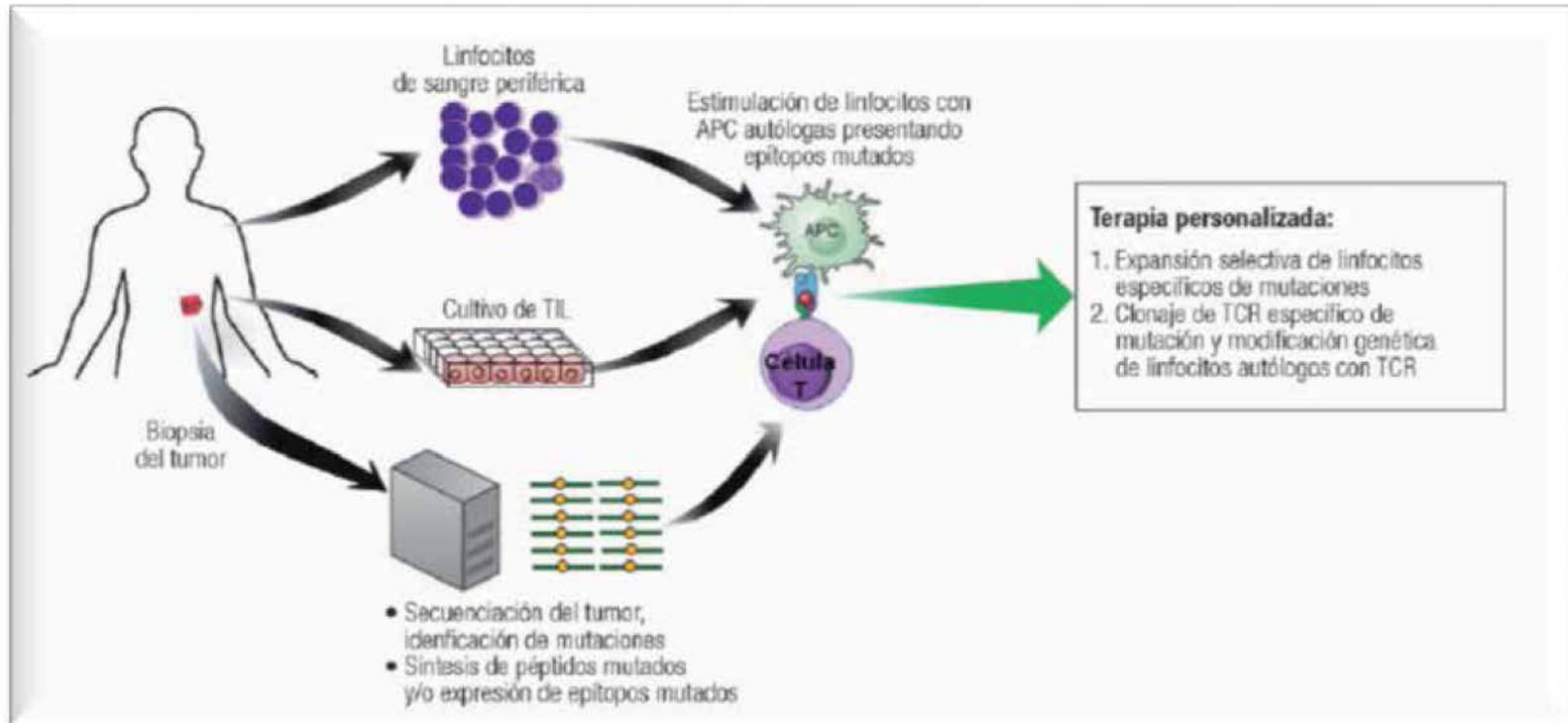


# Mutanoma y R.I.

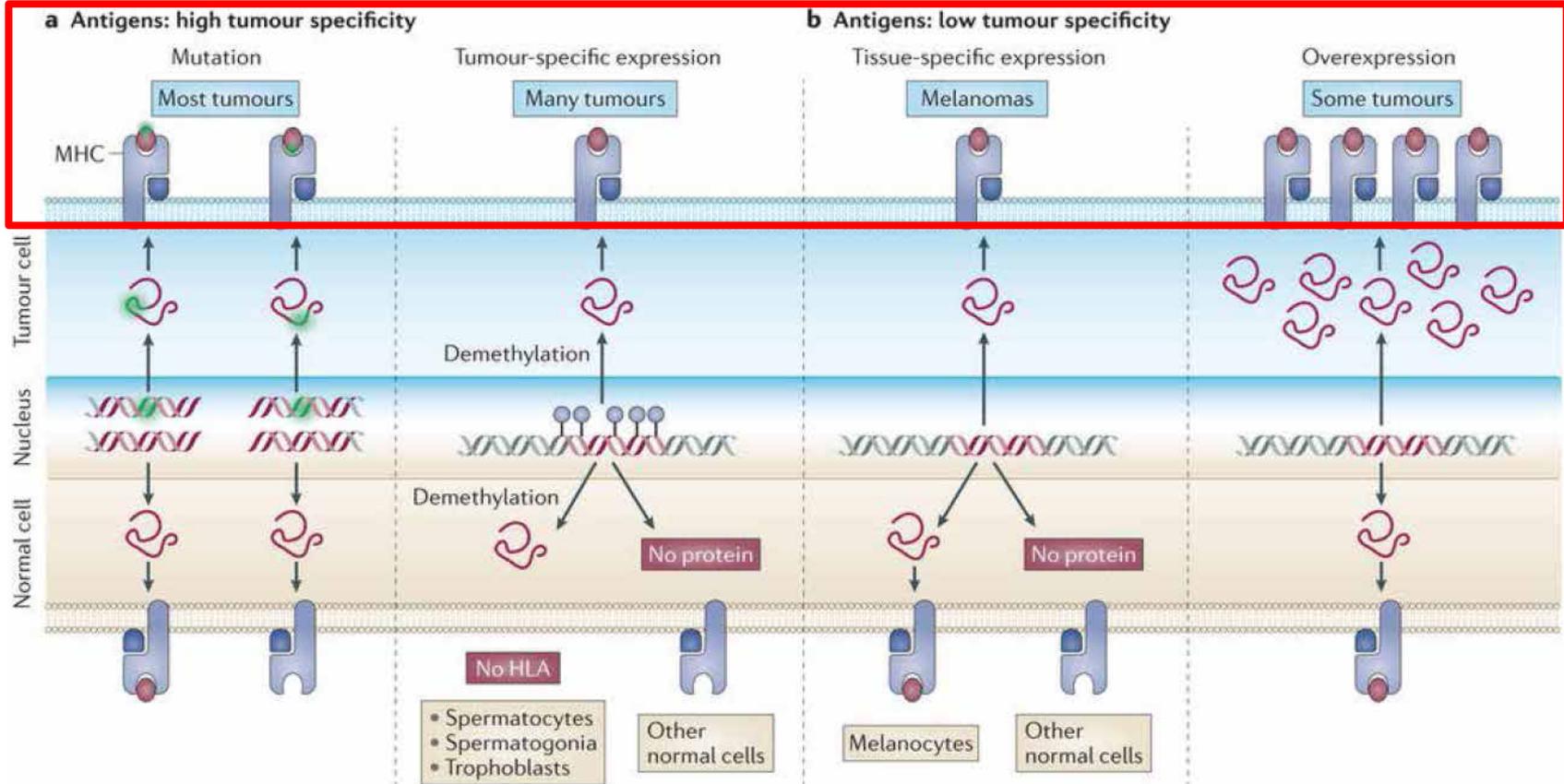


Alena Gros, Marcela Maus y Francisco Borrego Capítulo 5. Monografías SEI – Elsevier Inmunoterapia antitumoral adoptiva con linfocitos T o células NK: pasado, presente y futuro.

# Mutanoma y R.I.



# Neoantígenos y HLA



Coulie et al.  
*Nature Reviews Cancer* 14,  
135–146 (2014)

# Mensajes para recordar

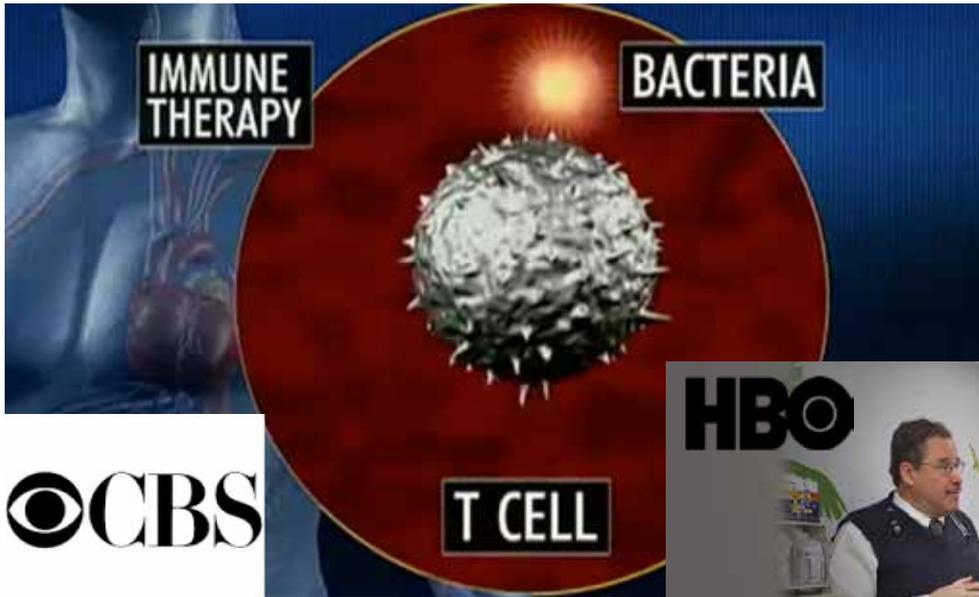
- El S.I. responde contra el tumor al reconocer Ag.
- Existen TAA y TSA. Los TSA son los que permiten una R.I. más dirigida (menos efectos “fuera de la diana” el tumor).
- Todas las mutaciones (Mutanoma) no generan R.I.
- El HLA del individuo es determinante.
- Son necesarios métodos para valorar la respuesta inmunitaria anti-tumoral.

Gracias!!!!



¿¿Preguntas??





2012  
Inside You?

CBS

can  
Cancers : cap



VICE Special Report: Killing Cancer  
07/01/2014

áncer lo



WITH FIRE



Antoni Ribas: La inmunoterapia se convierte en un tratamiento estándar contra el cáncer

Vida | 02/02/2015 - 11:45h

LA VANGUARDIA

News » Breakthrough of the Year 2013

# Breakthrough of the Year 2013



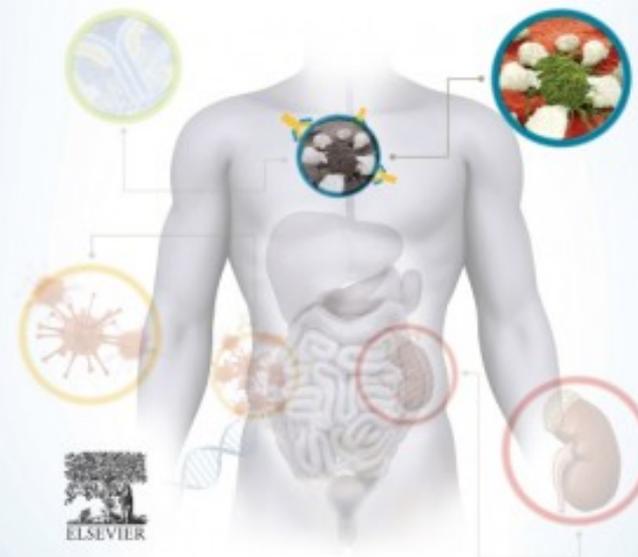
MANEL JUAN OTERO

RAFAEL SIRERA PÉREZ

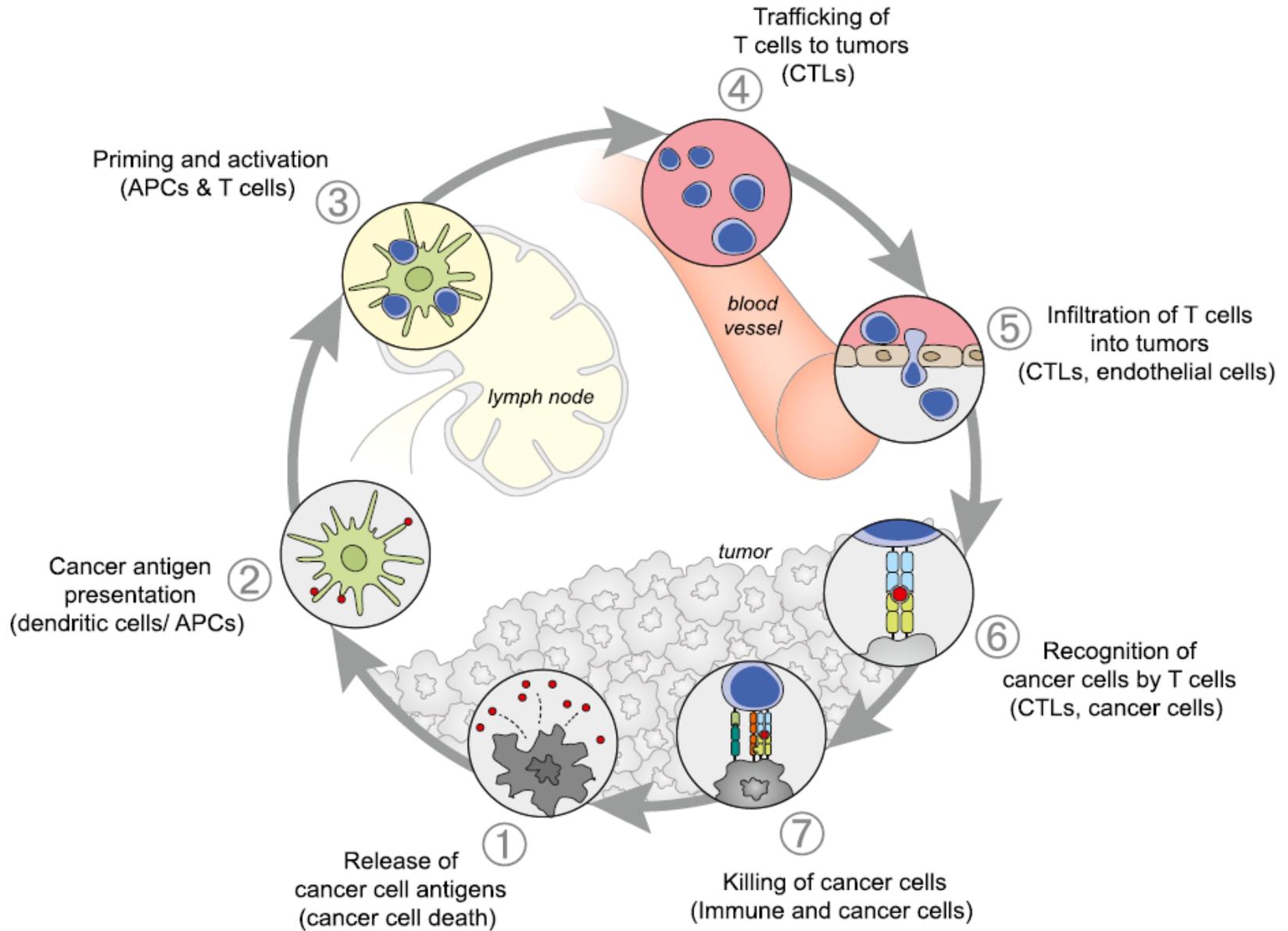


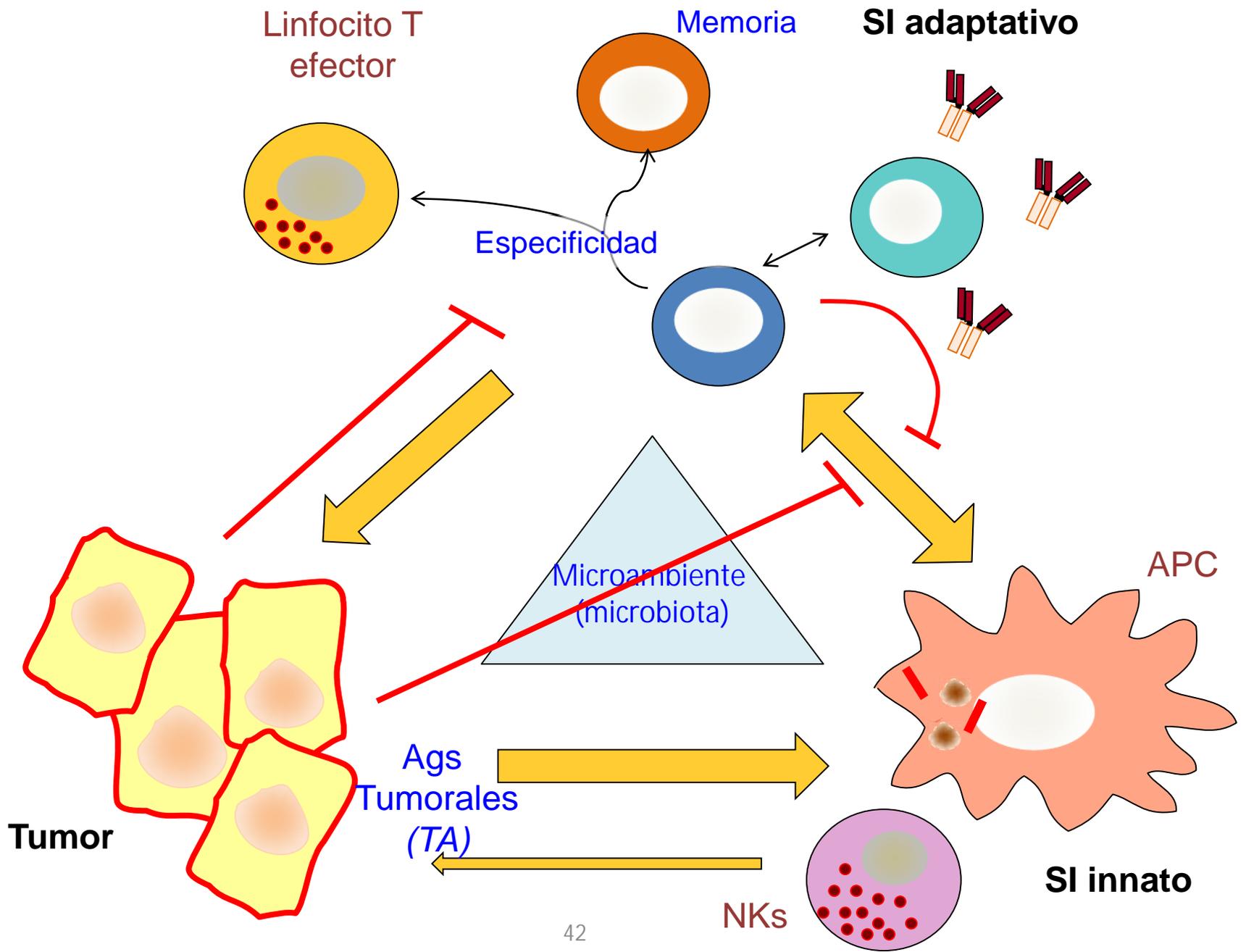
## Inmunoterapia del cáncer

Realidades y perspectivas

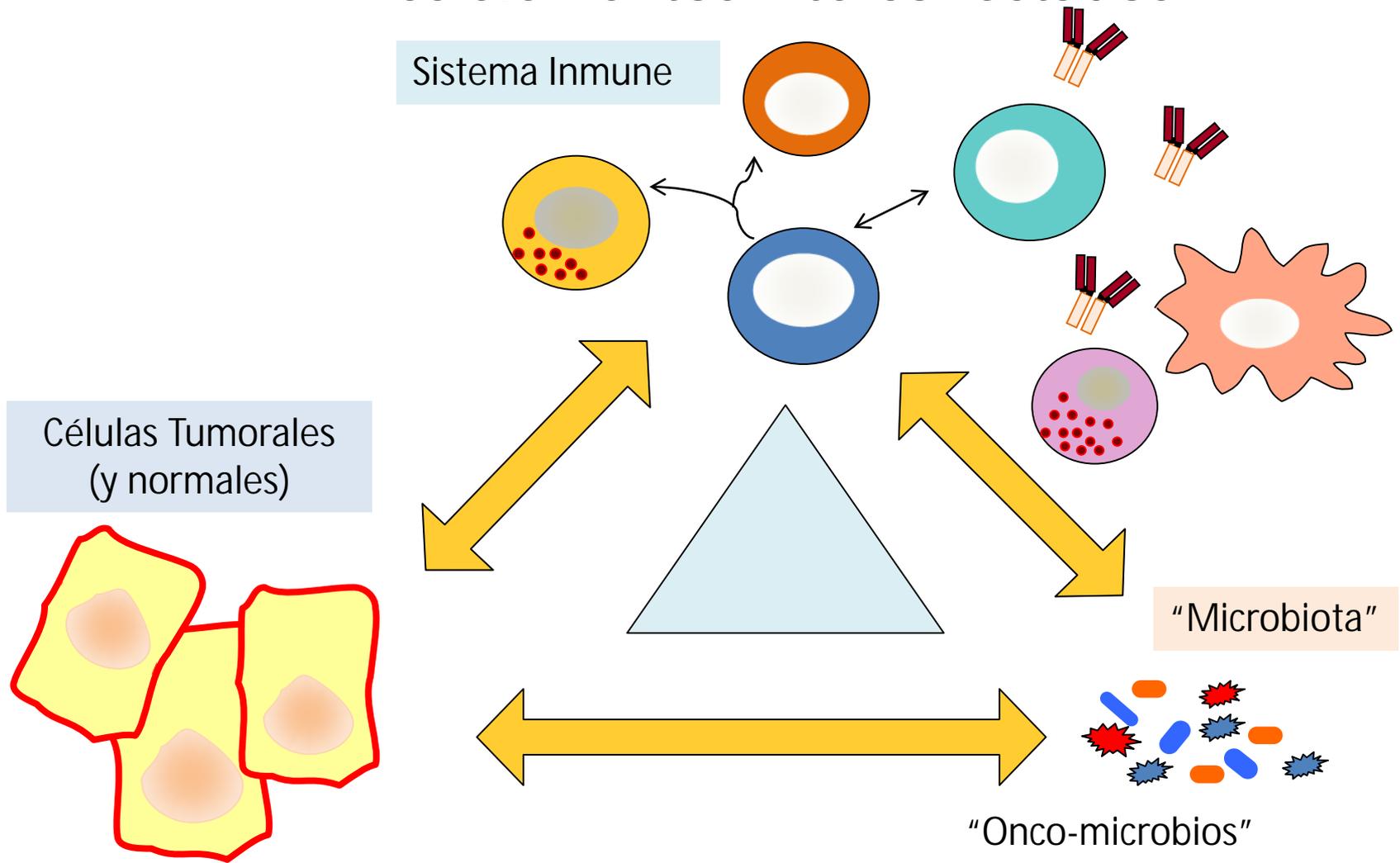


# The cancer immunity cycle

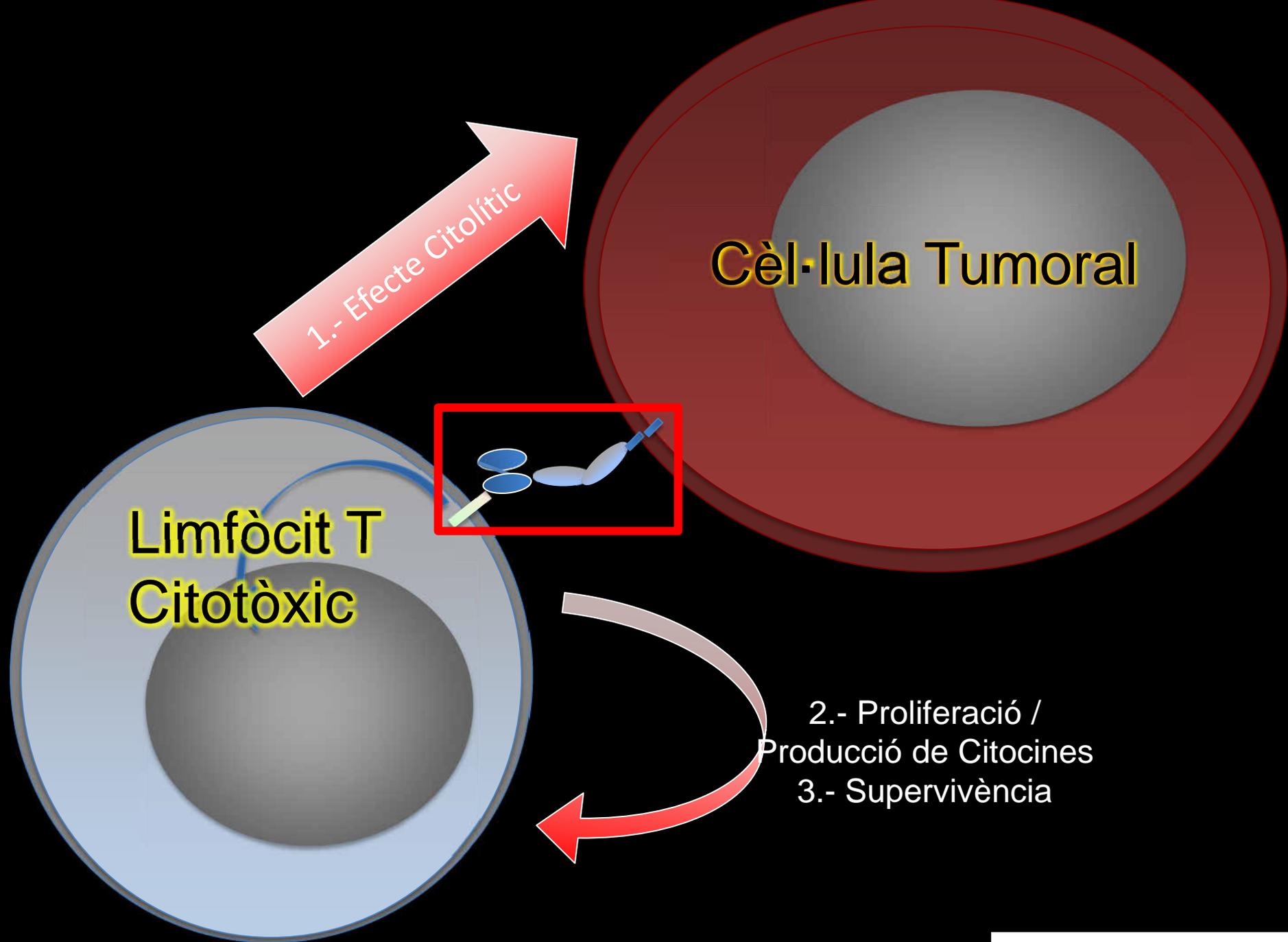




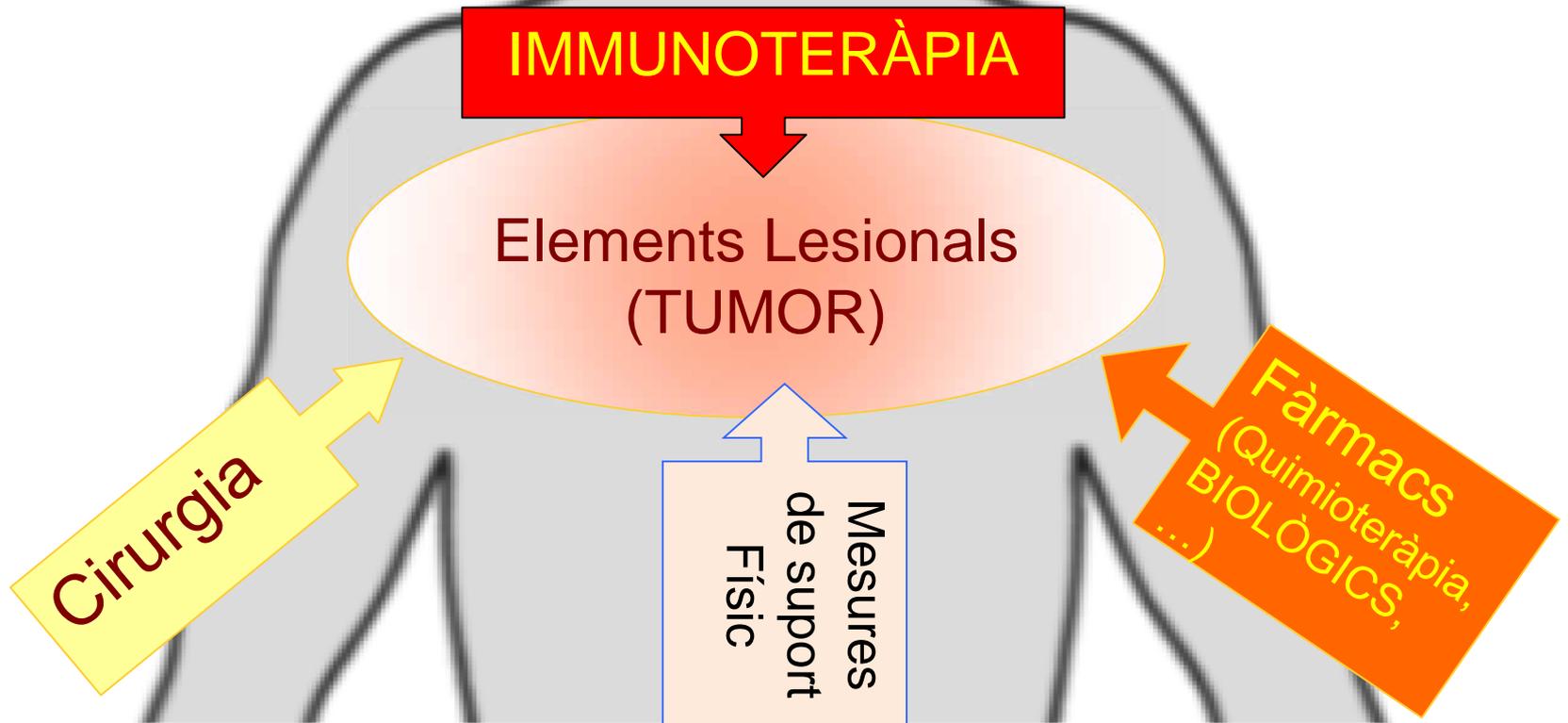
# “Triunvirato” de la oncogénesis: Tres elementos interconectados







# Les opcions terapèutiques en el càncer

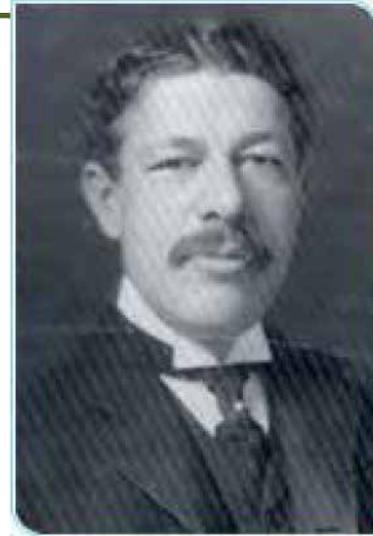


# “Retocs històrics”: Inicis de la IT anti-T

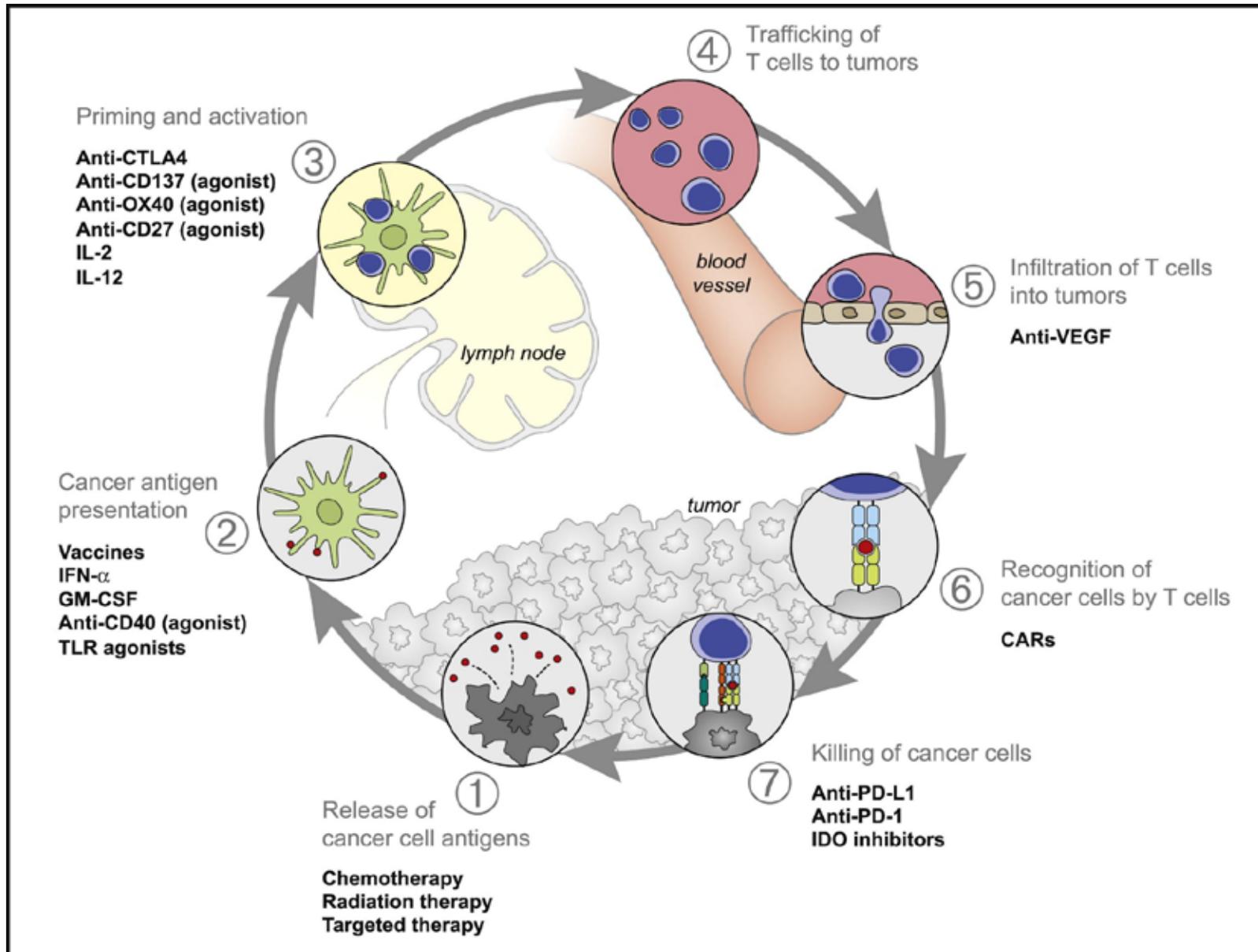
Fa ja més de 100 anys, [William B. Coley](#) (cirurgià de New York; 1862-1936) en l’inici de la seva carrera va observar regressions en pacients amb càncers quan havia una infecció del tumor.

Més tard (1891), comença a emprar extractes bacterians injectats en el tumor com a tractament anti-tumoral:

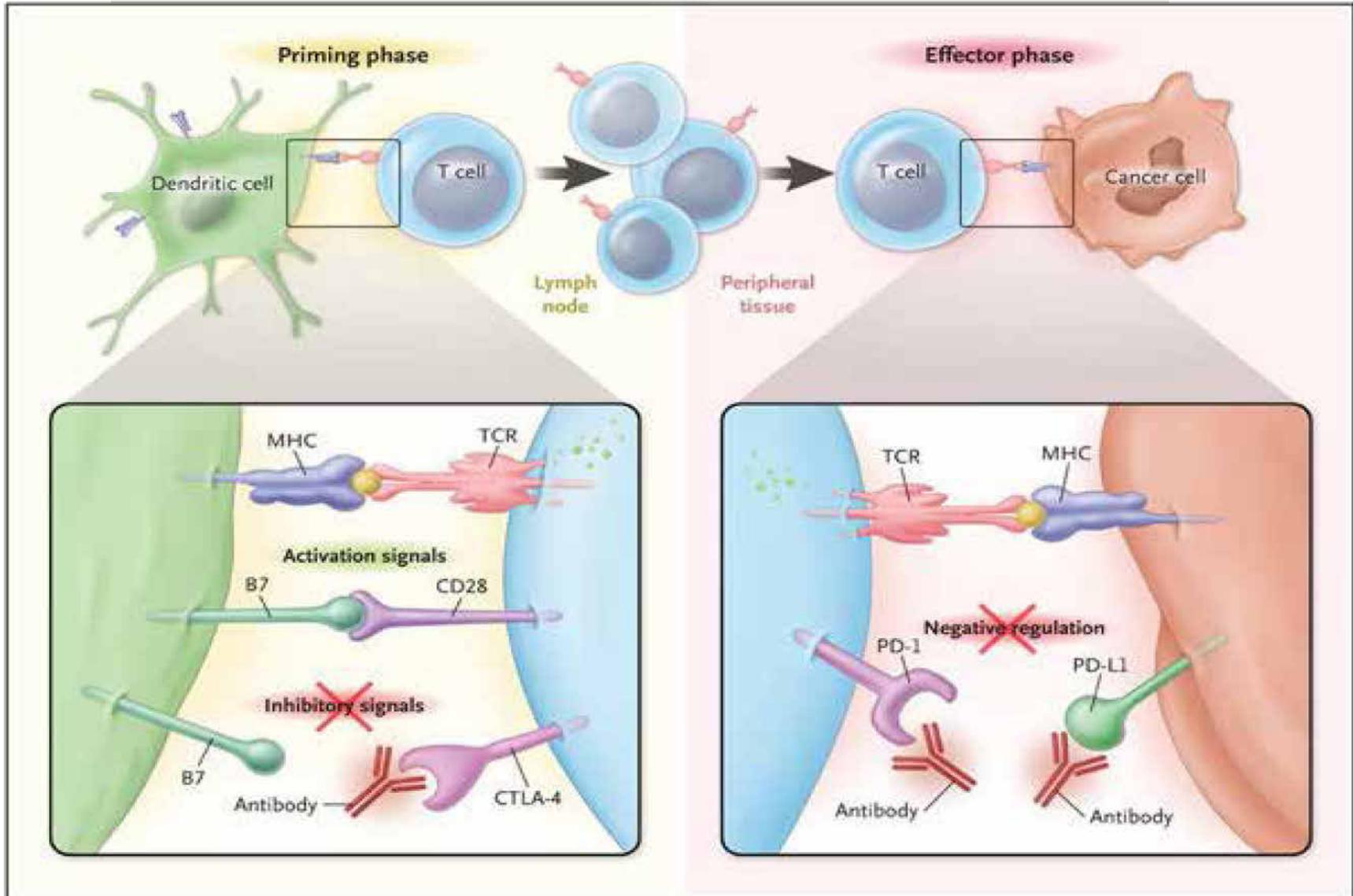
- La injecció en teixits tumorals tous li permetia obtenir una taxa de respostes del 10% (resultats molt variables con relativament importants efectes secundaris).

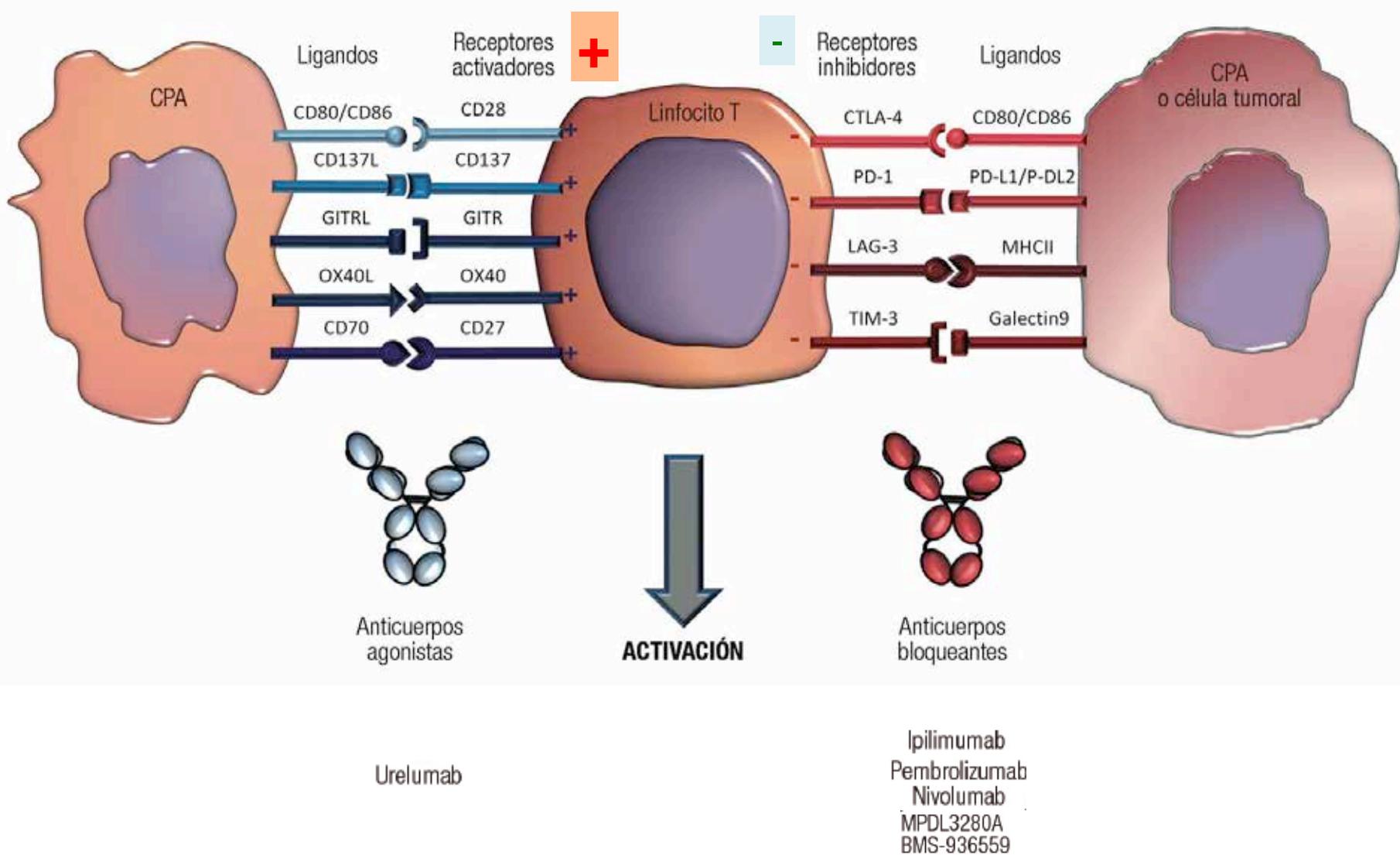


# The cancer immunity cycle



# “Retocs” més freqüents “Bloquejando els bloqueig”: vies CTLA-4 o PD1.





# Cèl·lula Tumoral

Nivolumab  
Pembrolizumab



PD-1

PD-L1



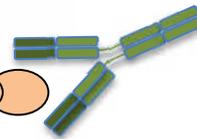
Durvalumab

Avelumab

1.- Efecto citolítico

Urelumab

CD137



+

Ipilimumab

Tremelimumab

CD28



CTLA-4

B7

APC

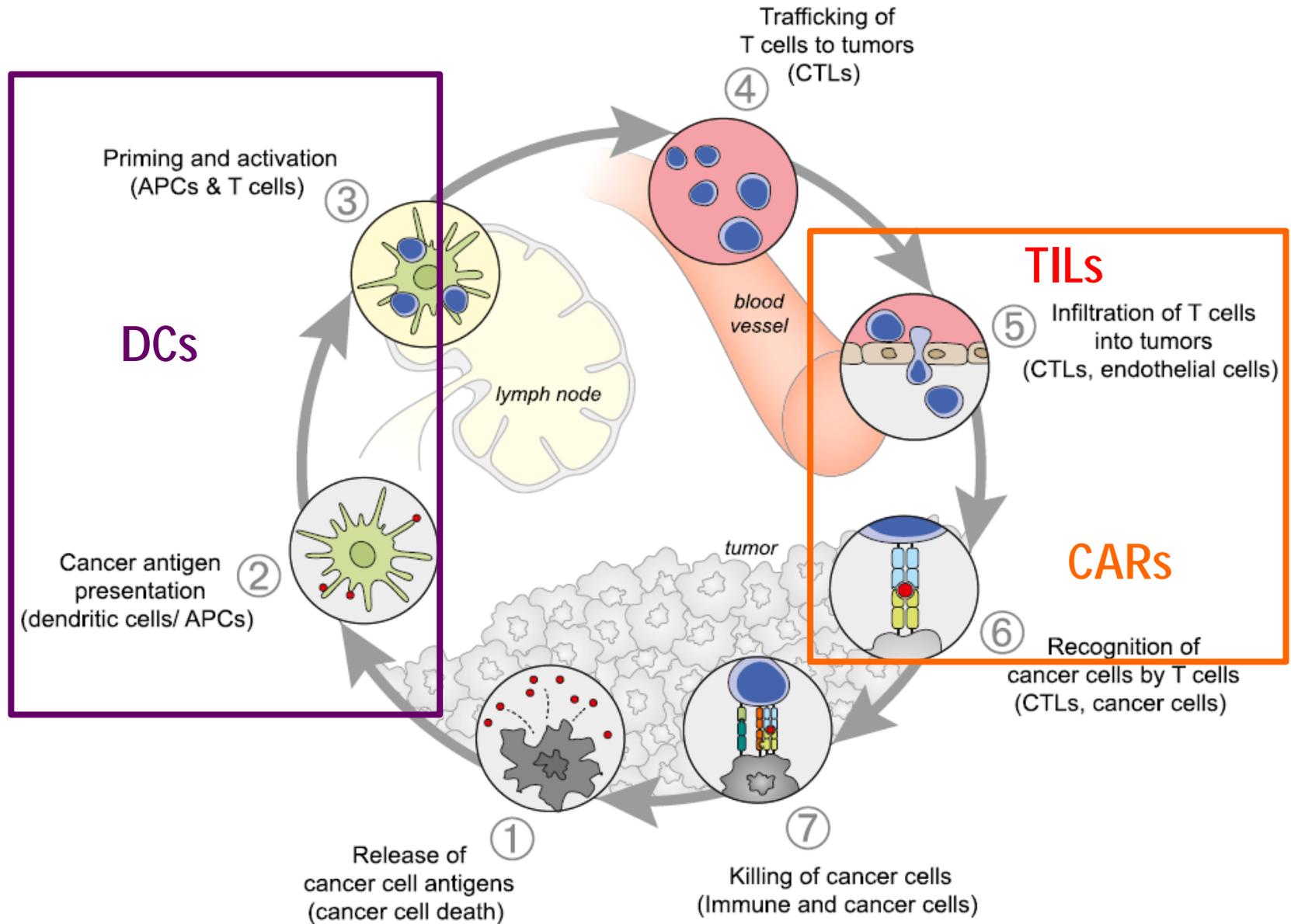
# Limfòcit T Citotòxic

-

-



# The cancer immunity cycle



# IMMUNOTERÀPIA CEL·LULAR ANTITUMORAL

CDs

TILs

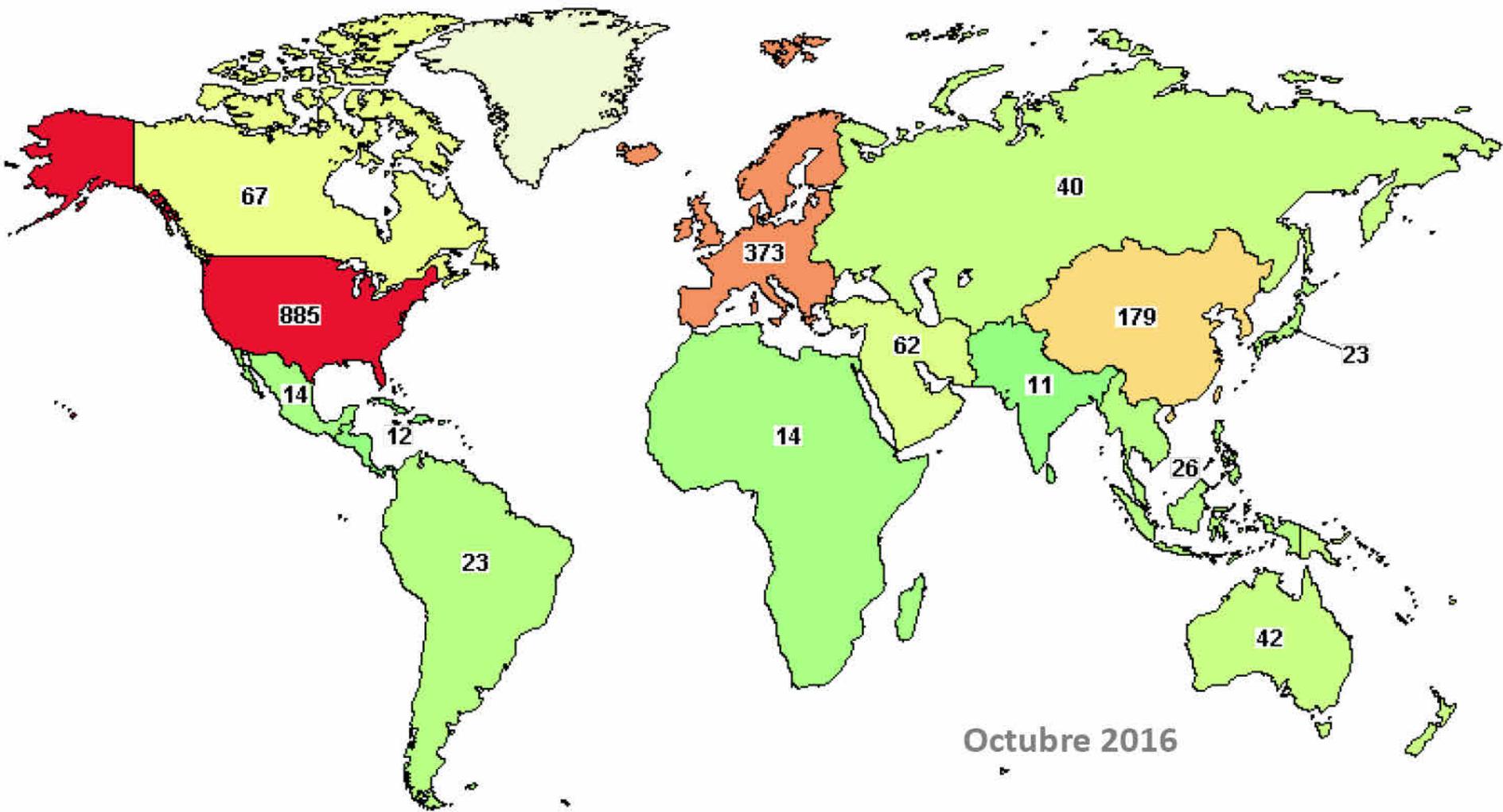
CARTs

&

CELLbots  
(engineered  
T-cells)

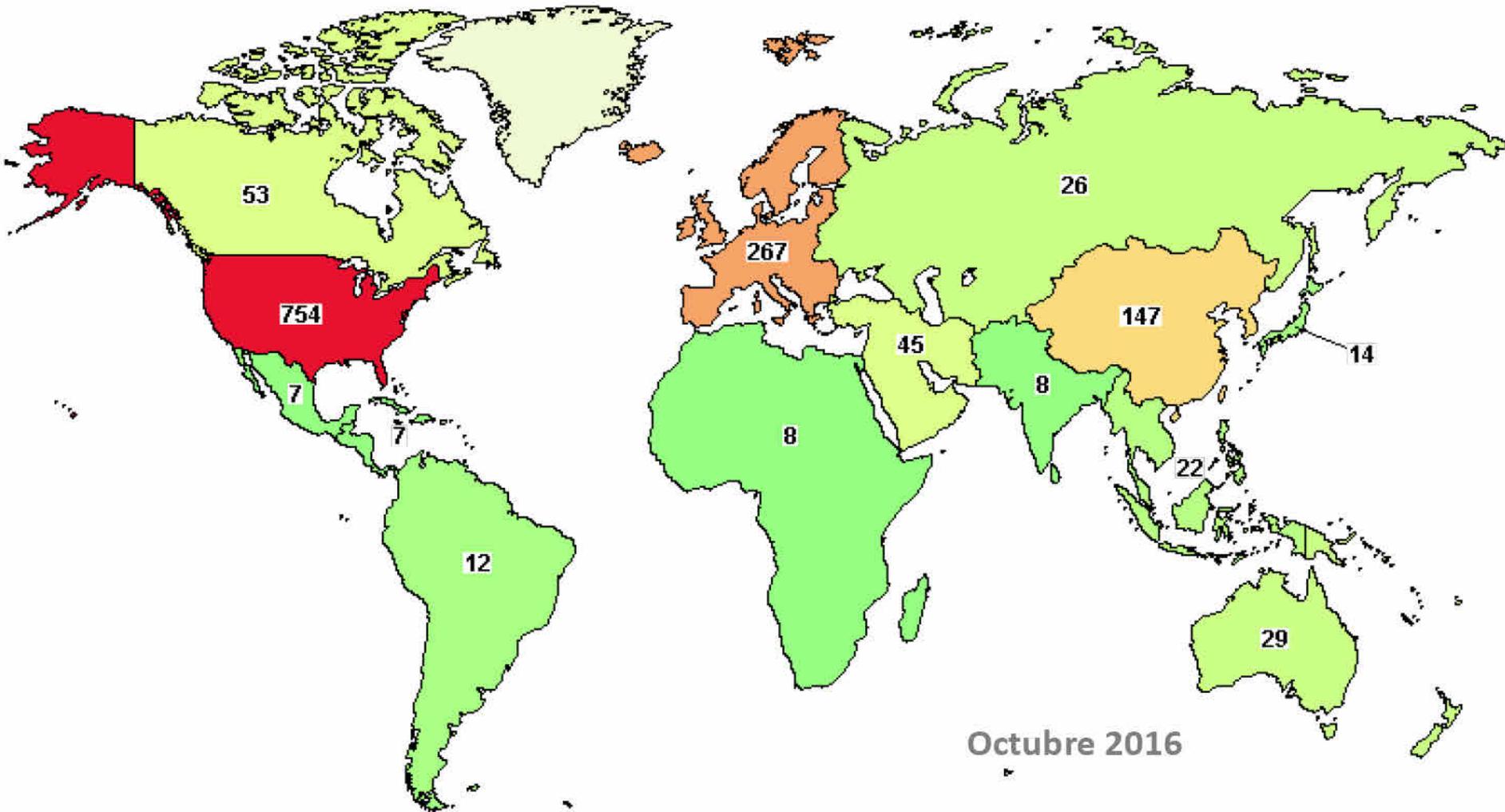
Coneixement + Infraestructures (Sales Blanques) + Legislació

# Ensayos Clínicos “Cancer Immunotherapy” = 1480



Octubre 2016

# Ensayos Clínicos “Cancer Cell Immunotherapy” = 1220



Octubre 2016

# IMMUNOTERÀPIA CEL·LULAR ANTITUMORAL

CDs

TILs

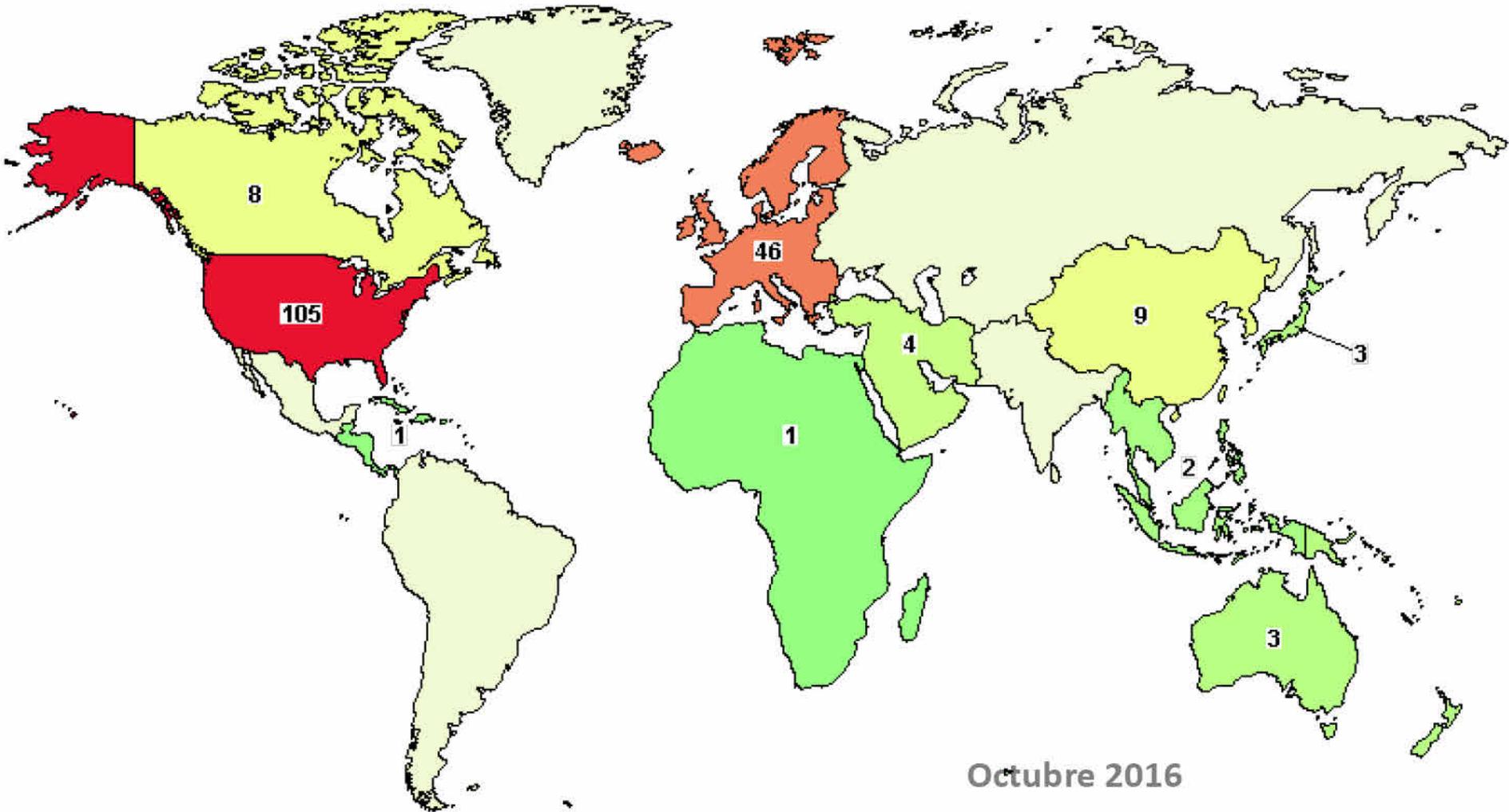
CARTs

&

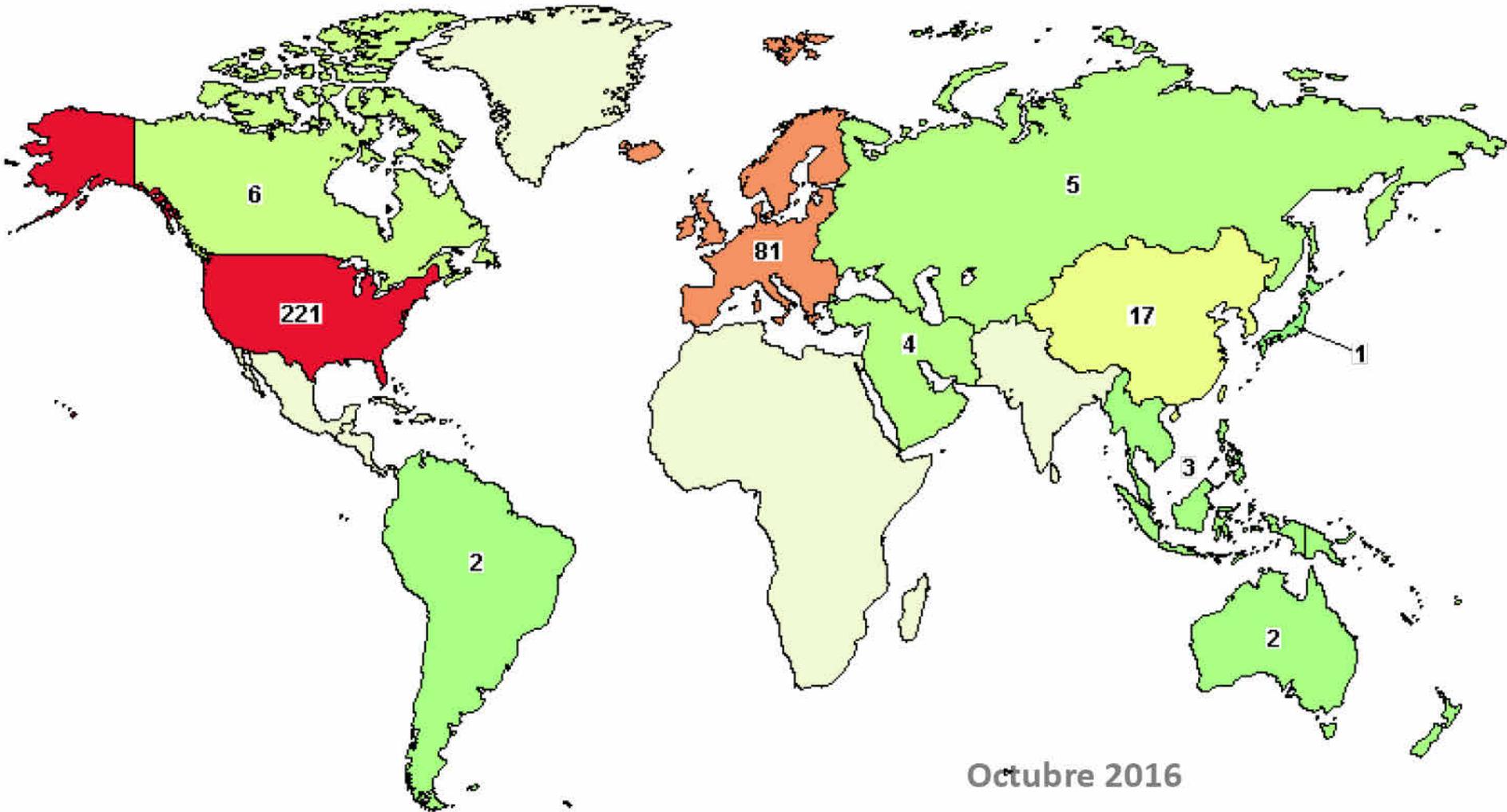
CELLbots  
(engineered  
T-cells)

Coneixement + Infraestructures (Sales Blanques) + Legislació

# Assajos Clínicos “TIL” = 163

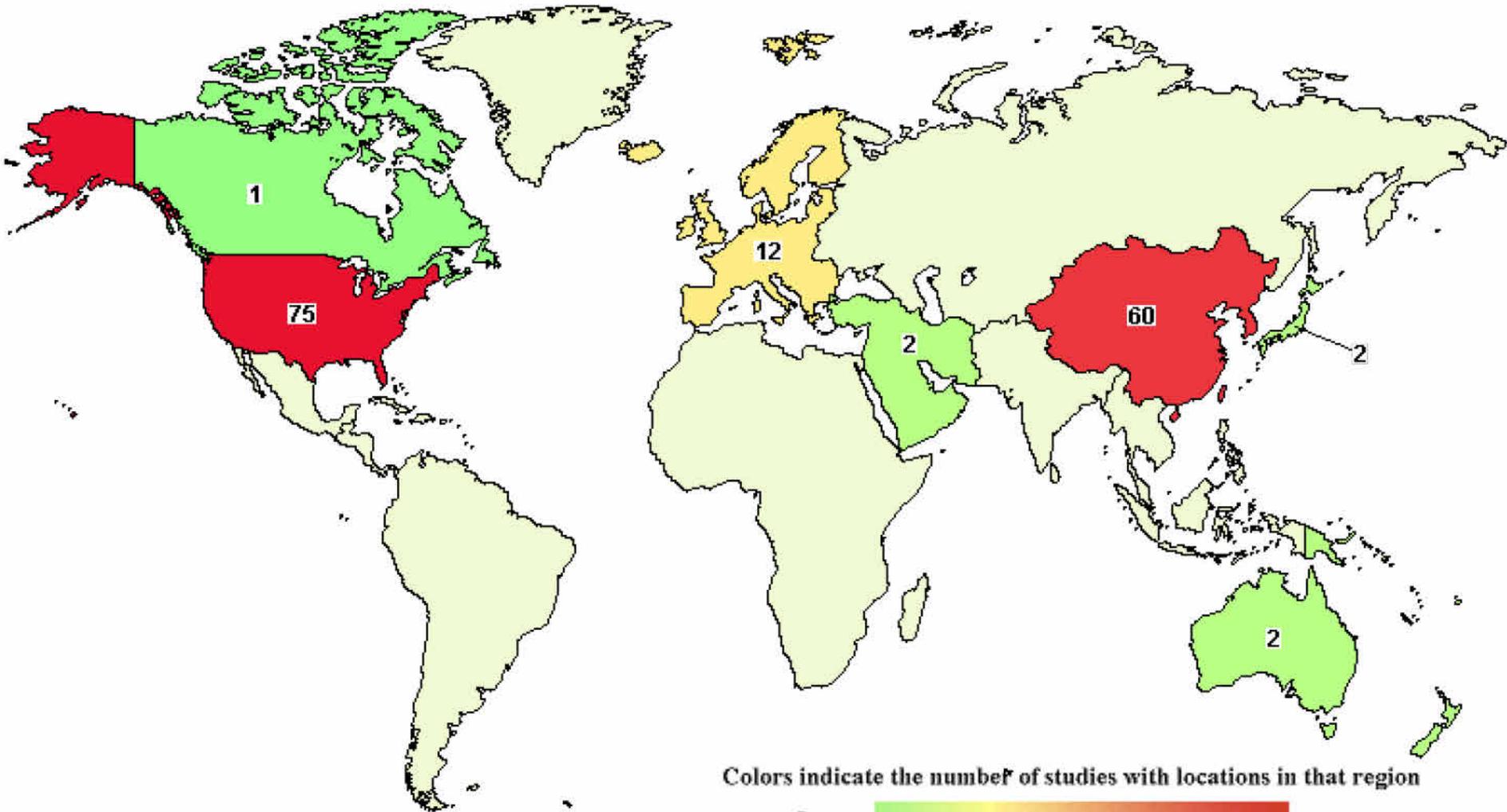


# Assajos Clínicos “Dendritic cell cancer vaccine” = 357



Octubre 2016

# Assajos Clínicos "CARs" = 163



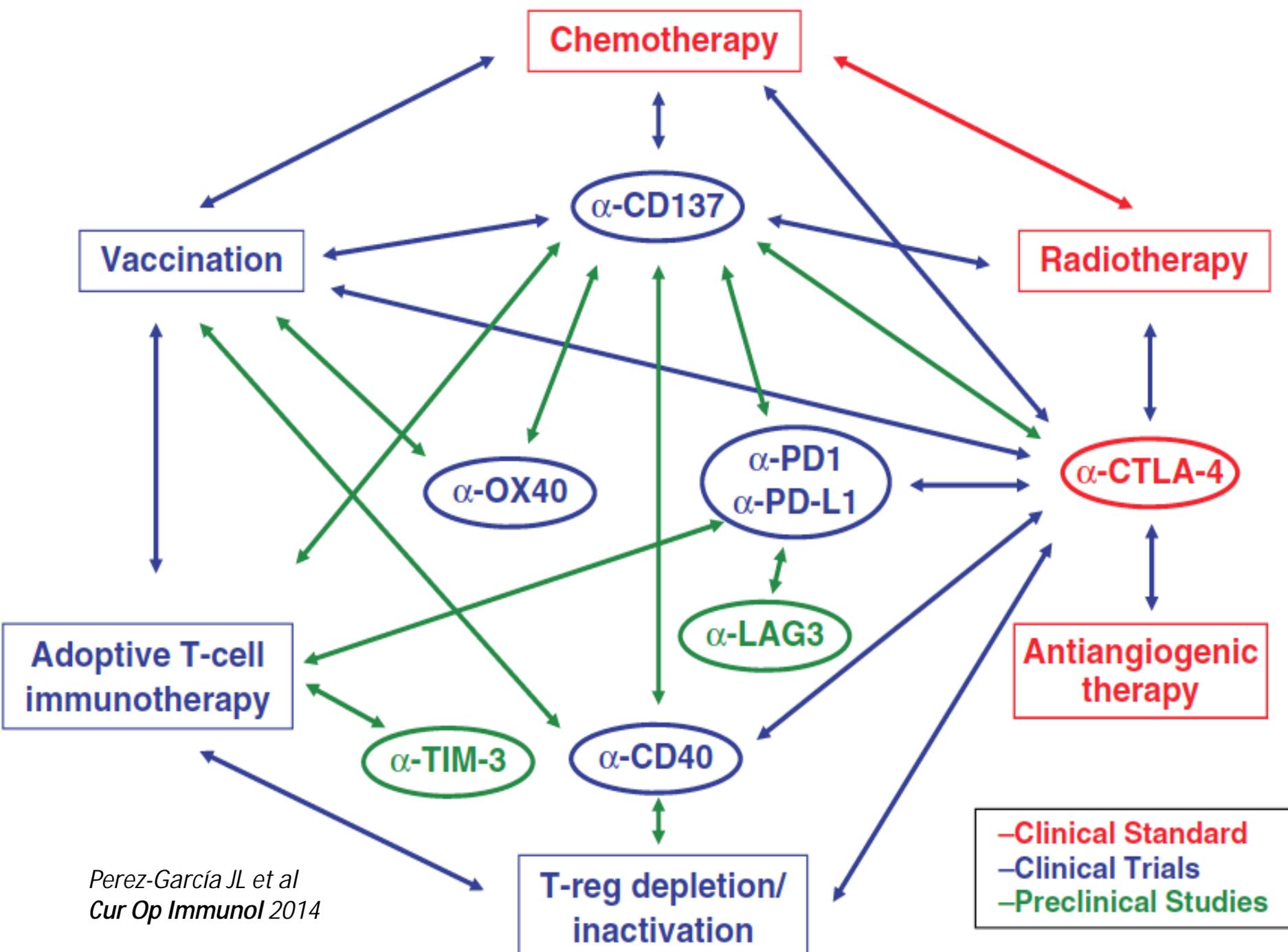
Colors indicate the number of studies with locations in that region

Least  Most

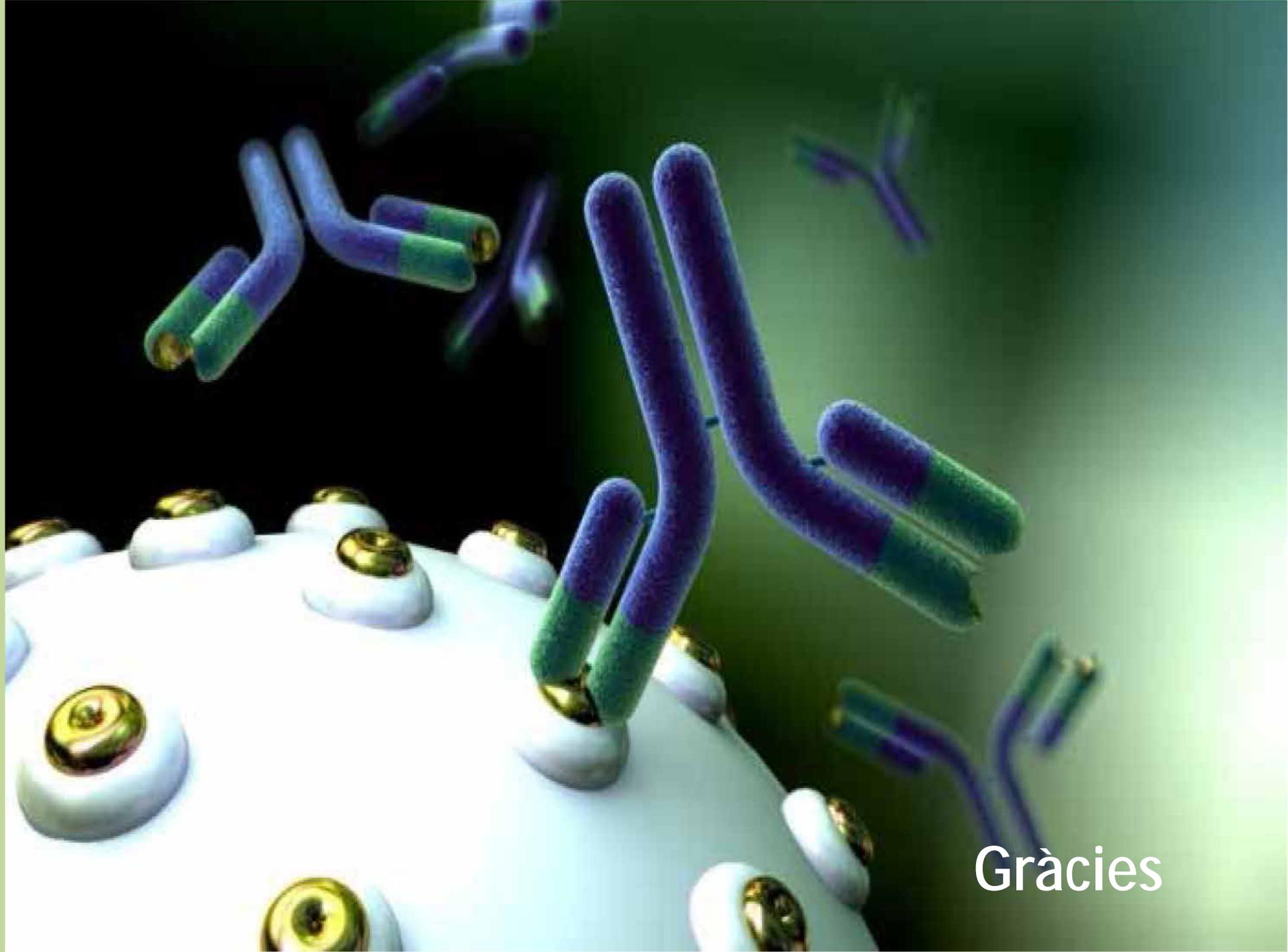
Labels give the exact number of studies

<https://clinicaltrials.gov>

Octubre 26, 2016



Perez-García JL et al  
*Cur Op Immunol* 2014



Gràcies