

# Especificidad de la inmunoterapia: de las vacunas a los tTCR

**Dra. E. Azucena González Navarro**  
Servicio de Inmunología  
CDB Hospital Clínic  
Barcelona

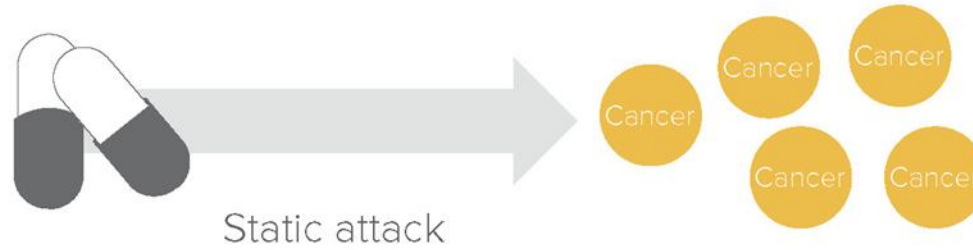


**Inmunoterapia  
& Hemopatías**

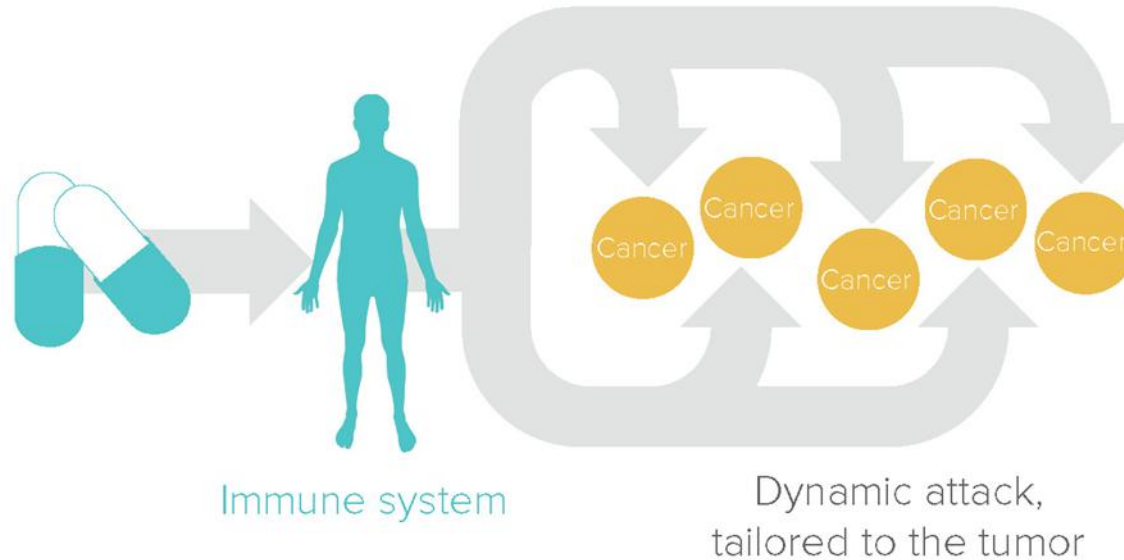
Edición virtual 6 noviembre 2020

# Cambio de paradigma

**TRADITIONAL DRUGS**  
Target the tumor

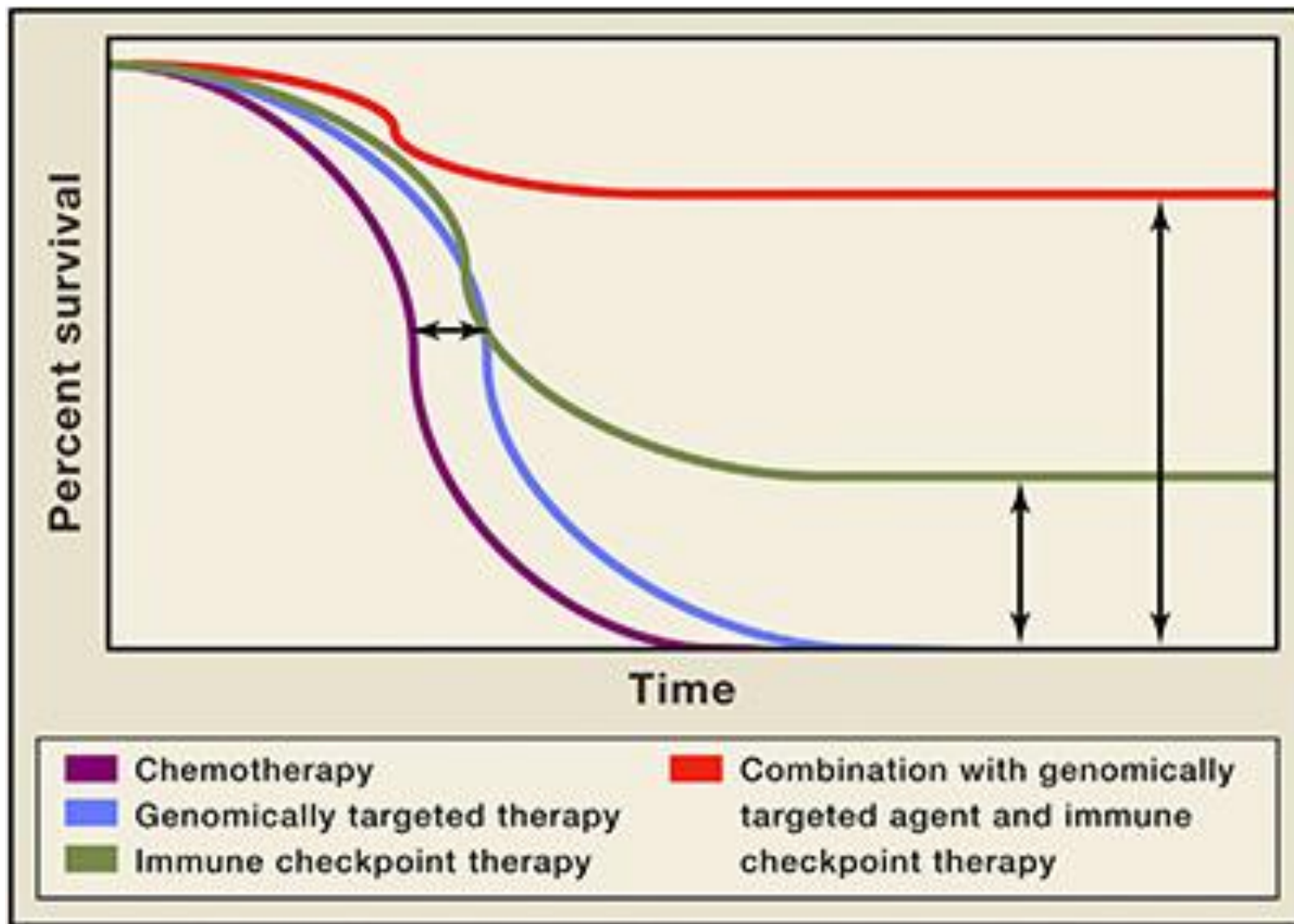


**IMMUNOTHERAPY**  
Help the immune system  
target the tumor

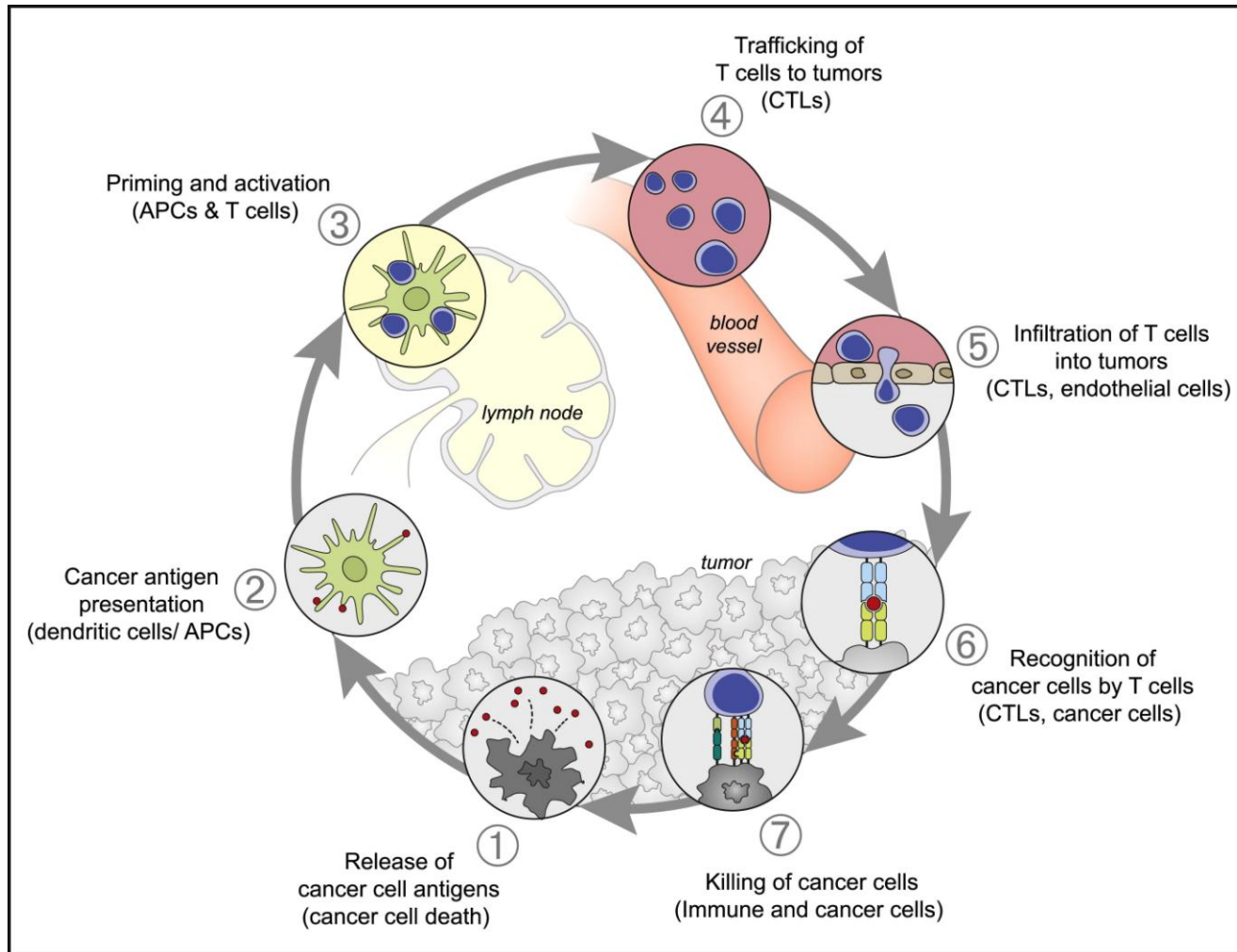


**Inmunoterapia:** mejorar la RI existente, potenciarla y reducir los bloqueos

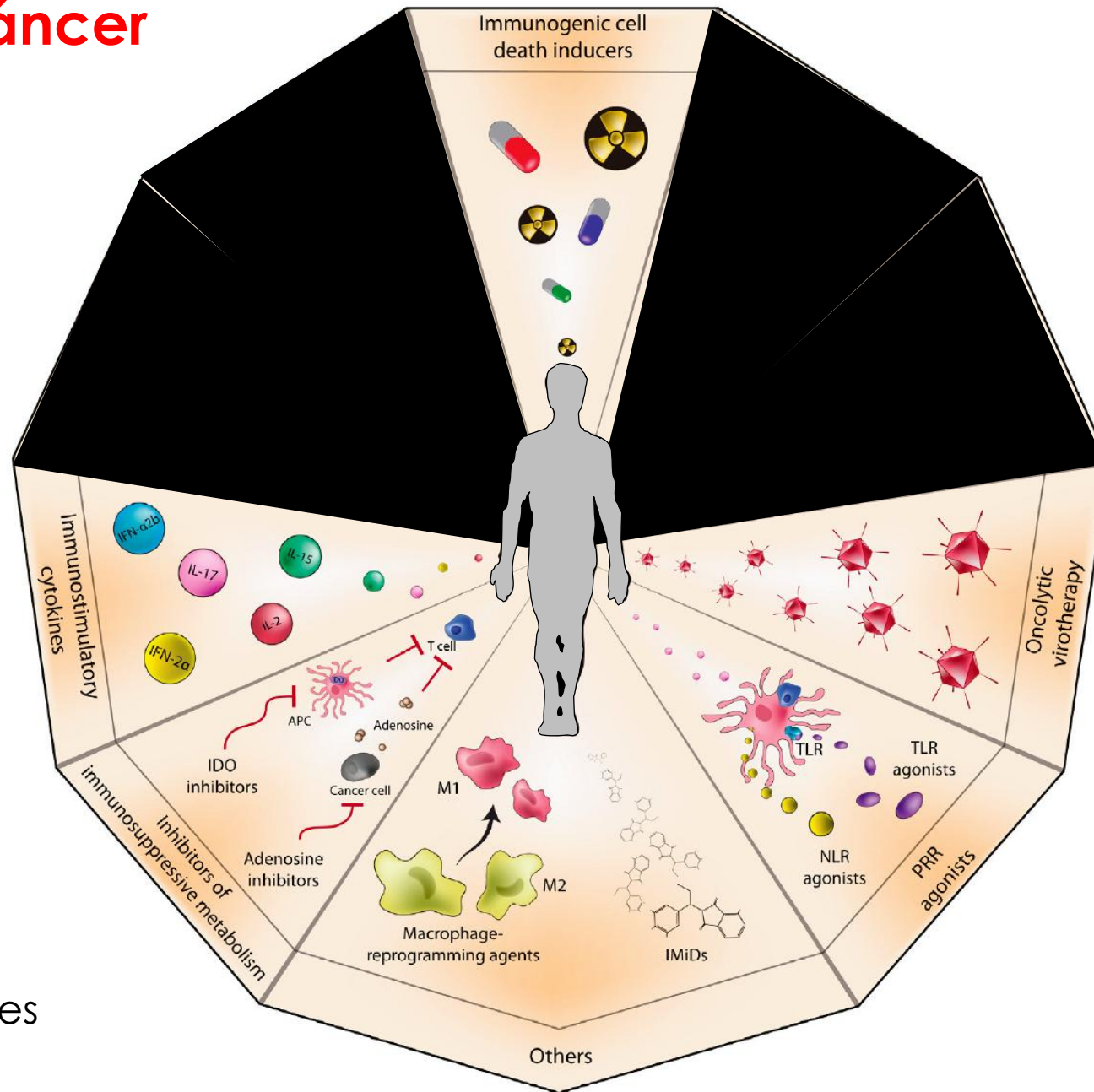
# El futuro en el tratamiento del cáncer



# Inmunoterapia del cáncer



# Inmunoterapia del cáncer



Inmunomoduladores generales



# Ac como IT antitumoral directa

## DIRECTOS:

- En hematopoyéticos anti-CD20 (**Rituximab**) es una herramienta básica, transversal y de éxito.

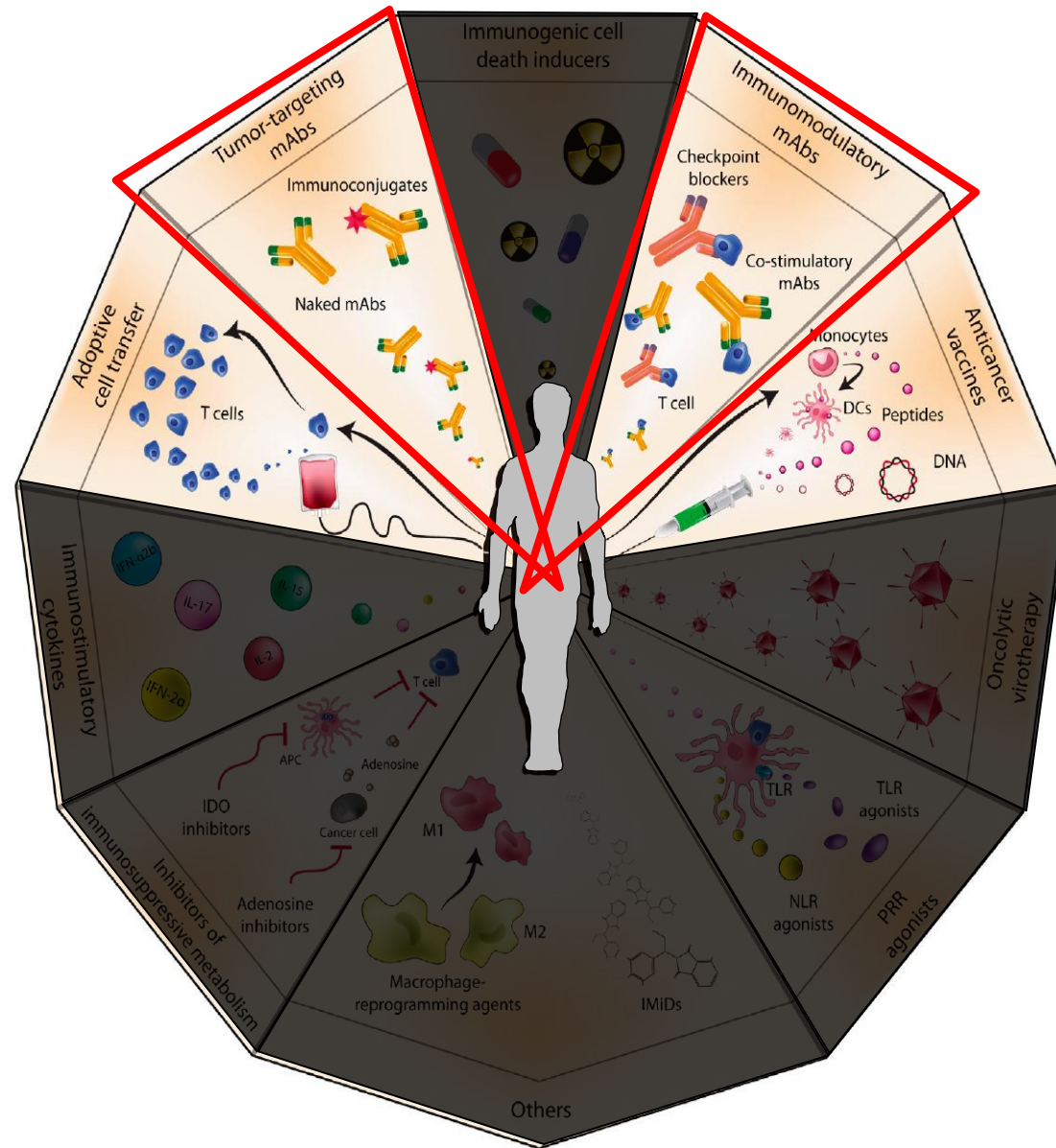
TUMORES DE LINFOCITOS B.

- En sólidos más individualizados, quizás menos efectivos, pero ampliamente usados.

## BIESPECÍFICOS (BiTEs):

En hematopoyéticos **Blinatumomab** (CD19-CD3) consolidado

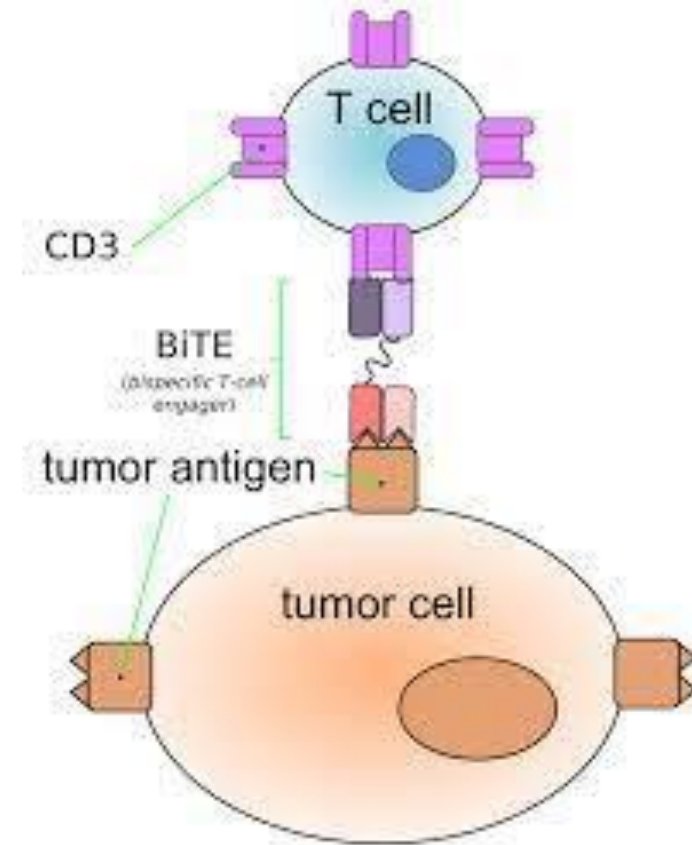
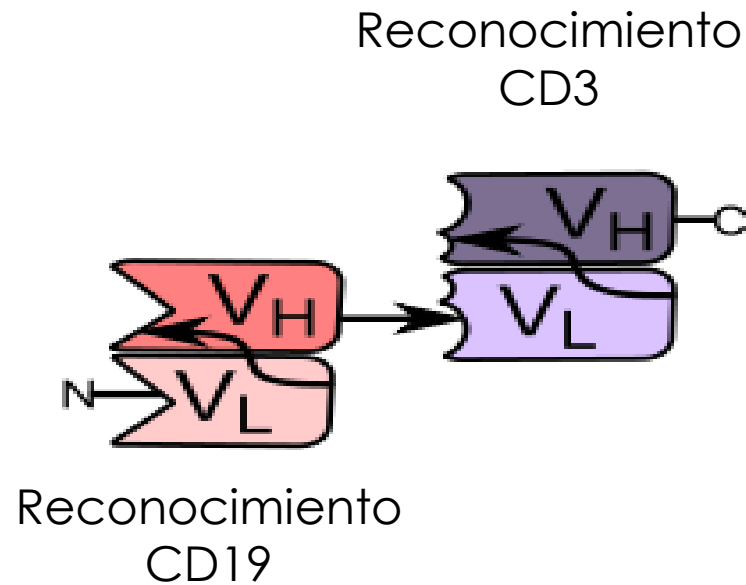
En sólidos en evaluación, como **Solitomal** EpCAM-CD3



# Ac como IT antitumoral directa

## BIESPECÍFICOS (BiTEs):

En hematopoyéticos **Blinatumomab** (CD19-CD3)



Pueden unir el LT al tumor incluso en ausencia del reconocimiento TCR-HLA

# Especificidad en la Inmunoterapia del cáncer

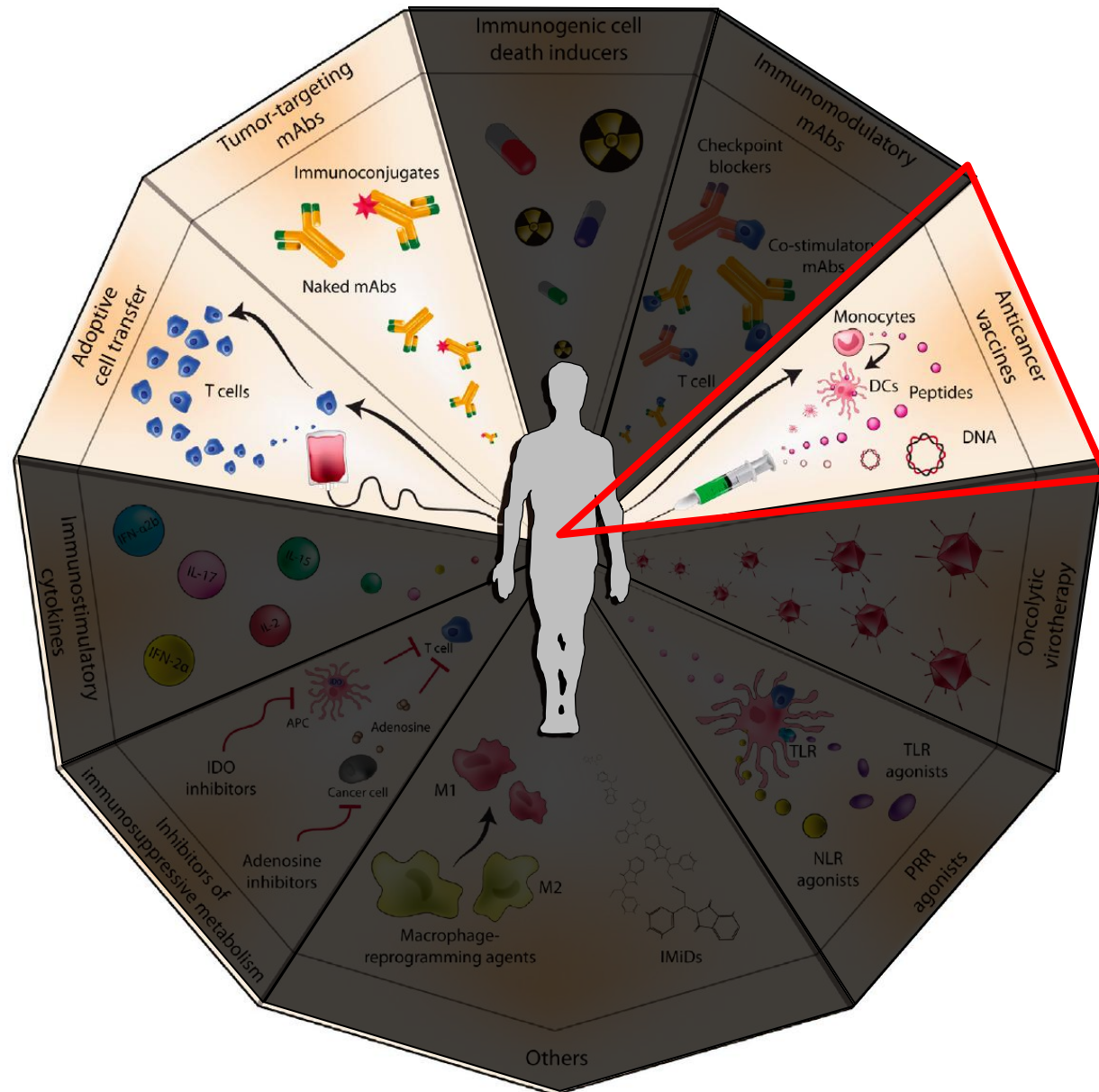
## Generación de respuesta inmunitaria:

Vacunaciones anti-idiotípicas

Uso de la alogenicidad (TPH alogénico o DILs).

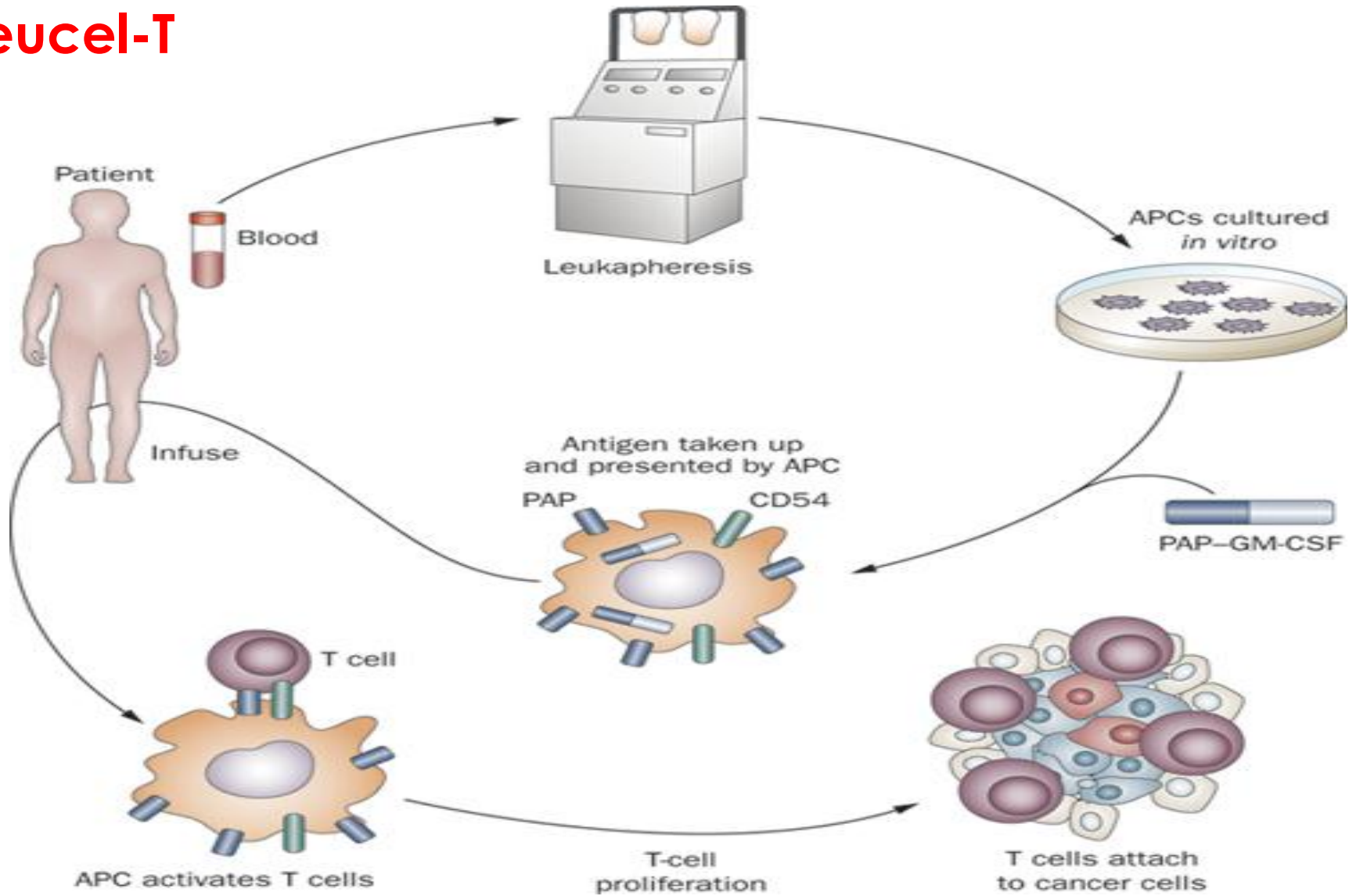
Vacunaciones con antígenos tumorales (con DCs).

Estimular el SI adaptativo directamente *in vivo*



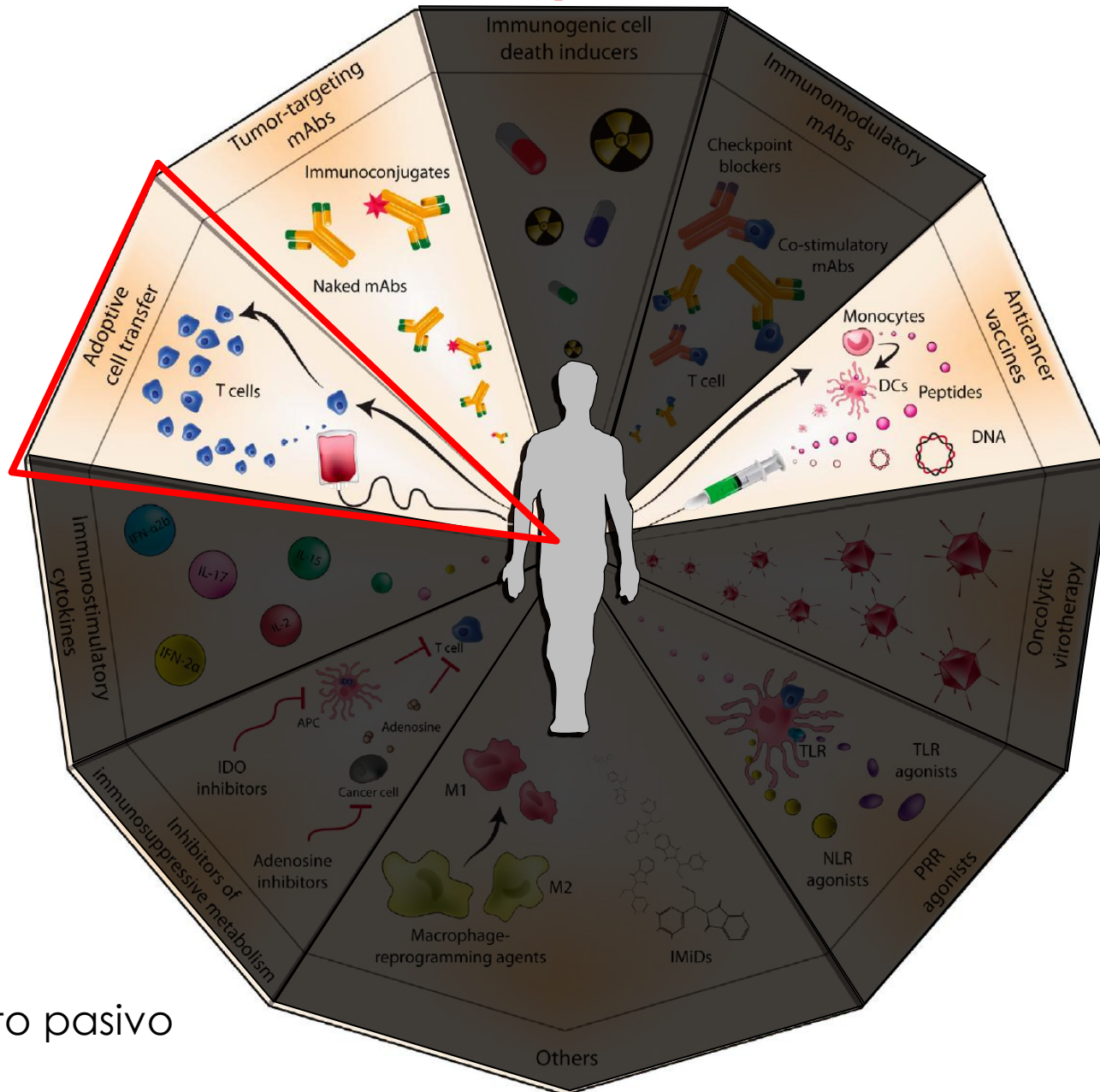


# Sipuleucel-T



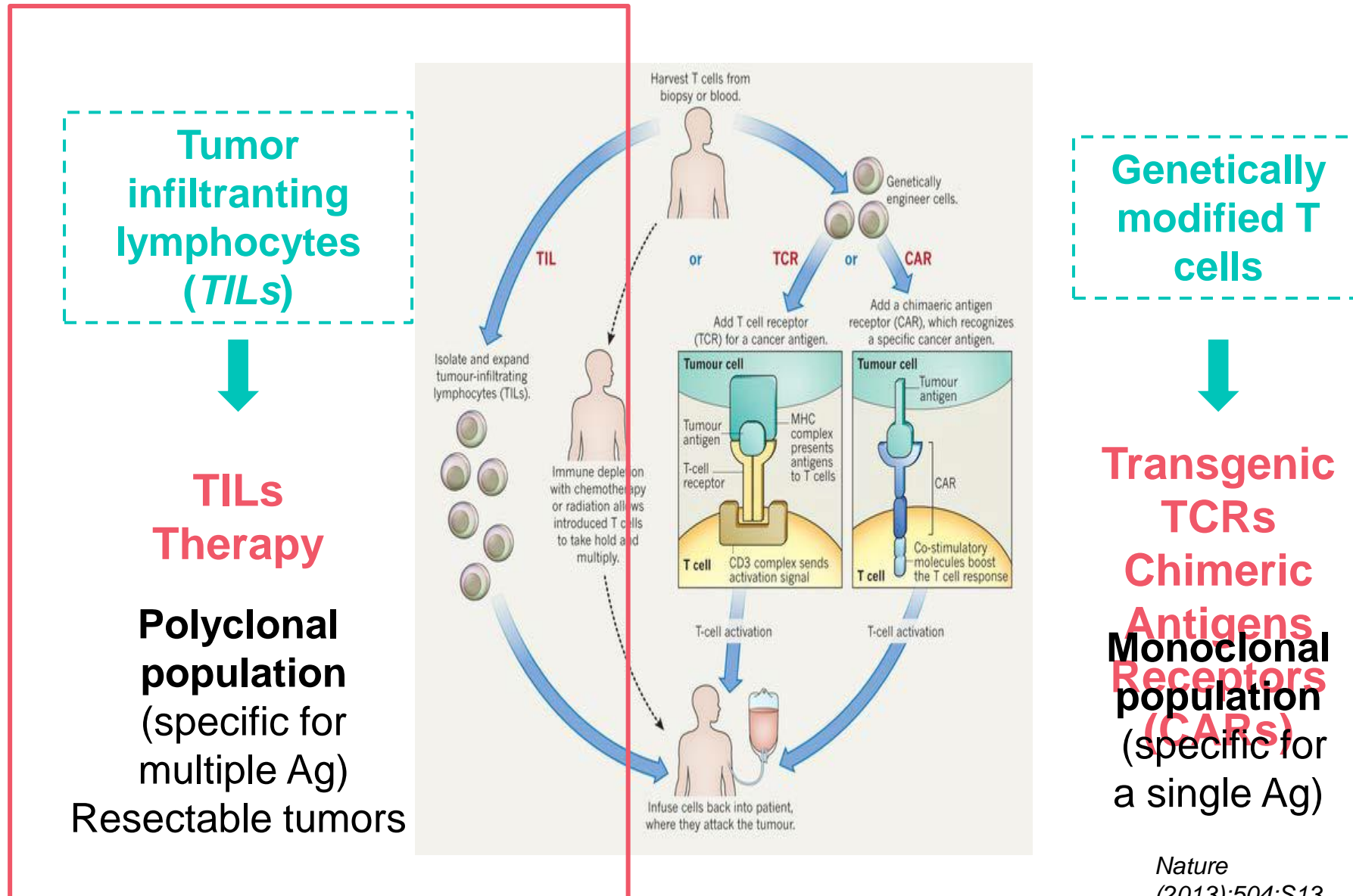
Carcinoma de próstata diseminado  
Respuesta objetiva solo 4% pacientes  
Sólo una pequeña fracción van a los ganglios linfáticos

# Especificidad en la Inmunoterapia del cáncer



Tipo de tratamiento pasivo

# Terapia Celular Adoptiva



Tumor infiltrating lymphocytes (TILs)

TILs Therapy

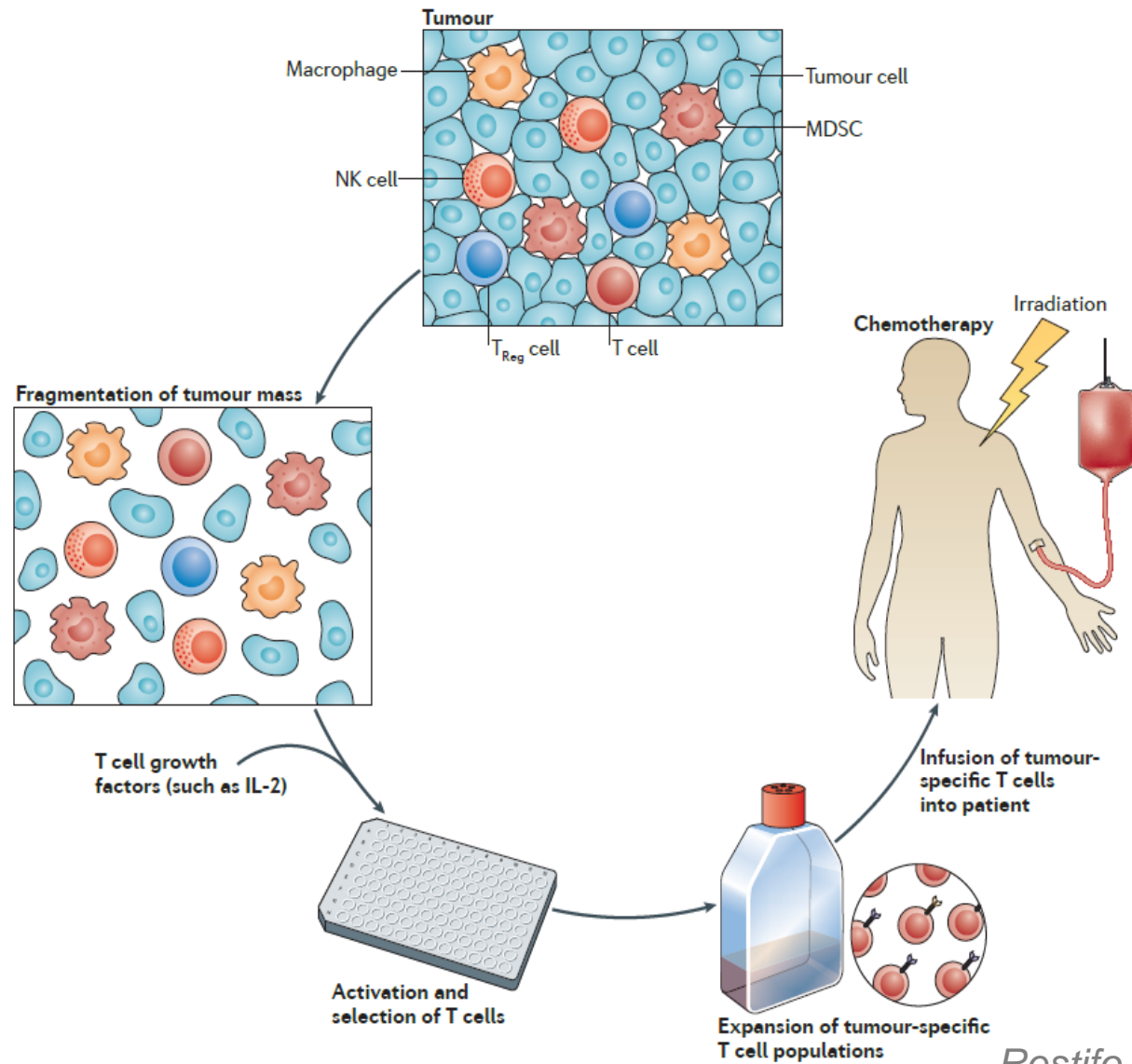
Polyclonal population (specific for multiple Ag)  
Resectable tumors

Genetically modified T cells

Transgenic TCRs  
Chimeric Antigen Receptors (CARs)  
Monoclonal population (specific for a single Ag)

Nature (2013);504:S13

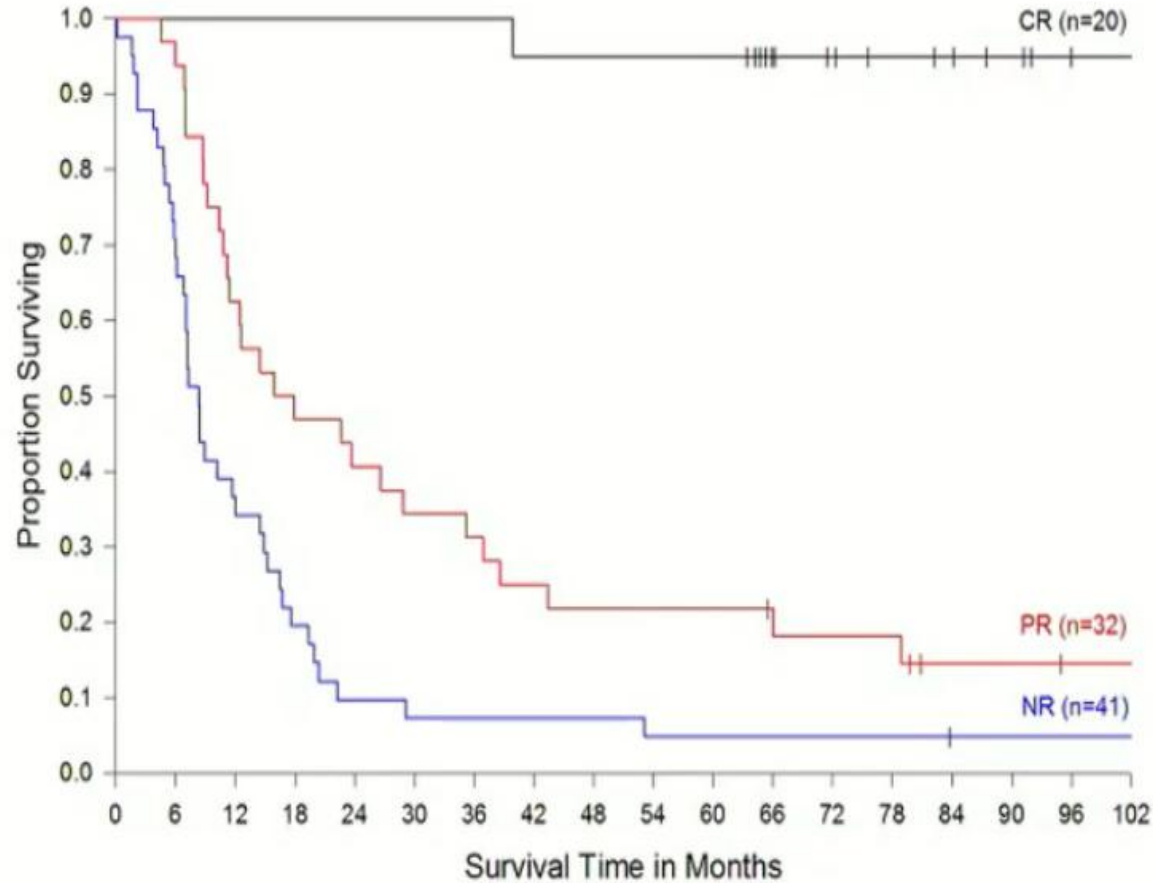
# Linfocitos Infiltrantes de Tumor (TILs)



*Restifo et al, Nat Rev Immunol 2012*



# Linfocitos Infiltrantes de Tumor (TILs) en Melanoma



La terapia con TILs induce respuestas en una fracción de pacientes con melanoma metastásico

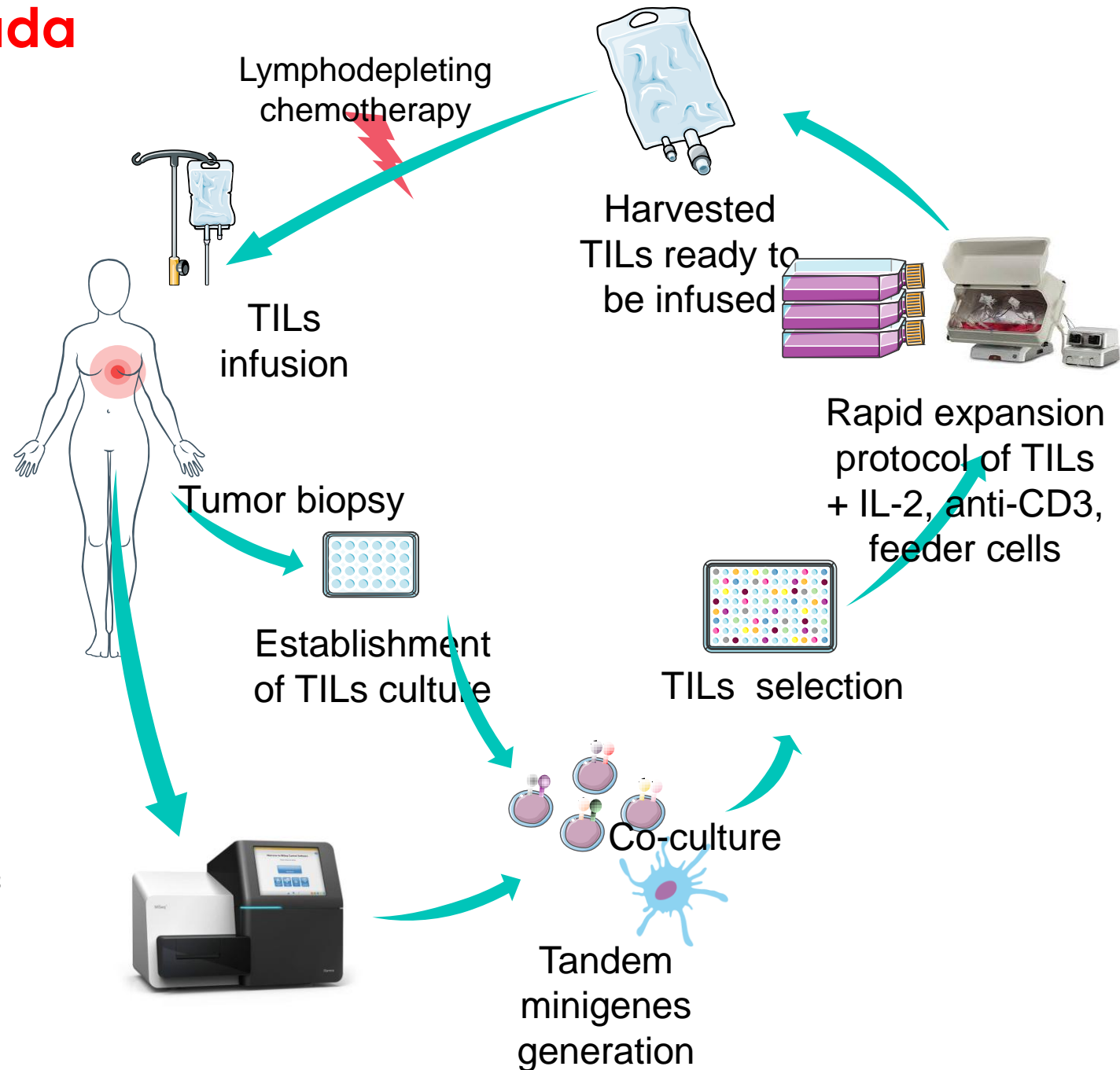
Rosenberg, S. A. et al. *Clin. Cancer Res.* **17**, 4550–4557 (2011).

# Terapia personalizada

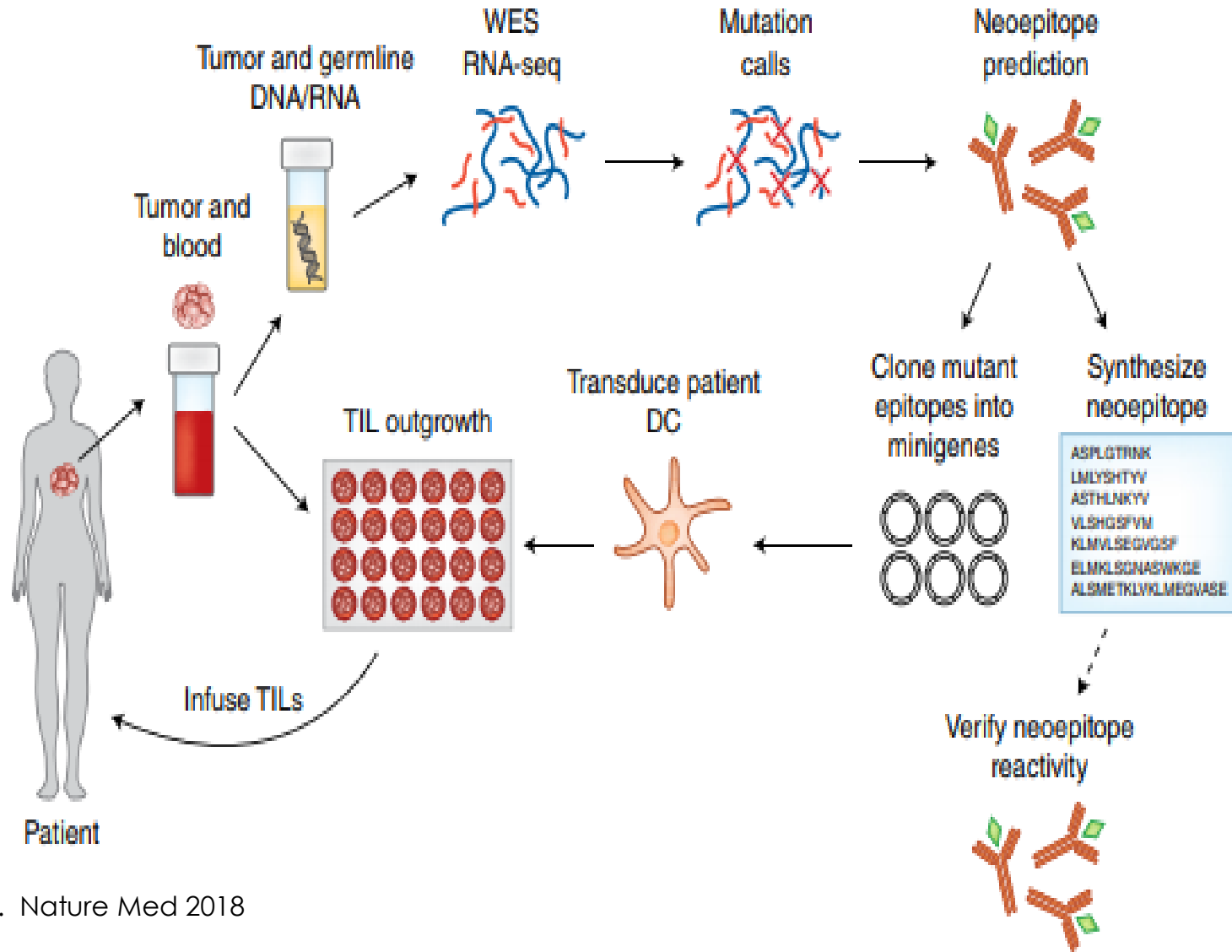
## Neoantígenos:

- ✓ Los LT específicos de NeoAg no han sido delecionados en Tolerancia central.
- ✓ Se detectan en un 82% de pacientes con diferentes tipos de cáncer y nº mut.
- ✓ LT específicos de NeoAg efectividad de la inmunoterapia

Identification of NSM by WES

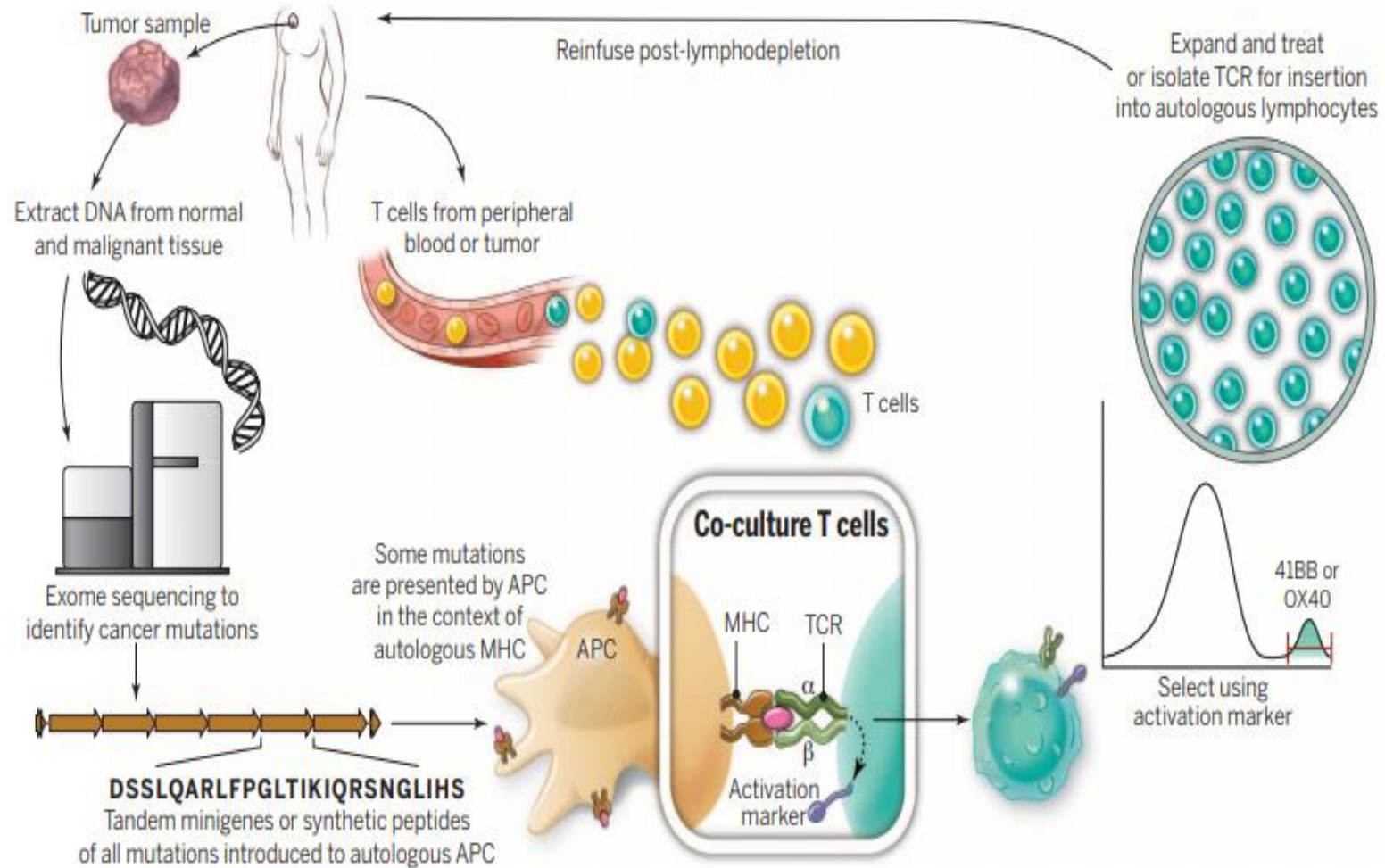


# Terapia personalizada contra neoantígenos



Zacharakis et al. Nature Med 2018

# Terapia personalizada contra neoantígenos



## Factores limitantes:

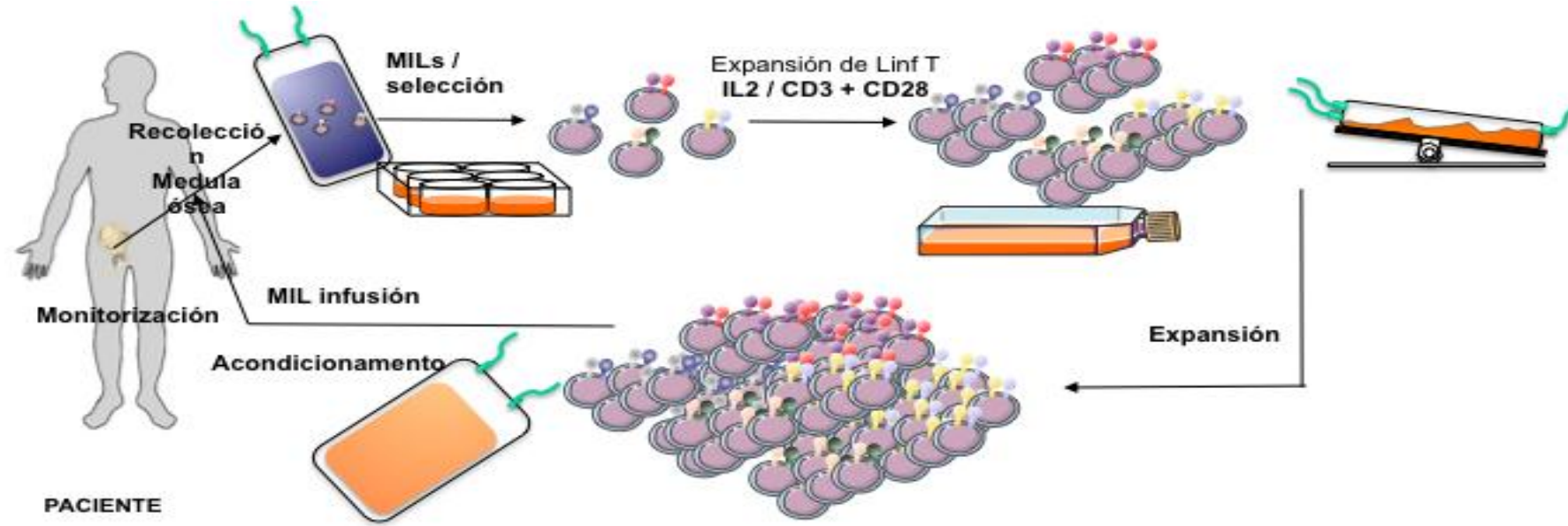
Tumores sin posibilidad biopsia

No todos obtienen TILs

Acondicionamiento



# Linfocitos Infiltrantes de Médula (MILs)



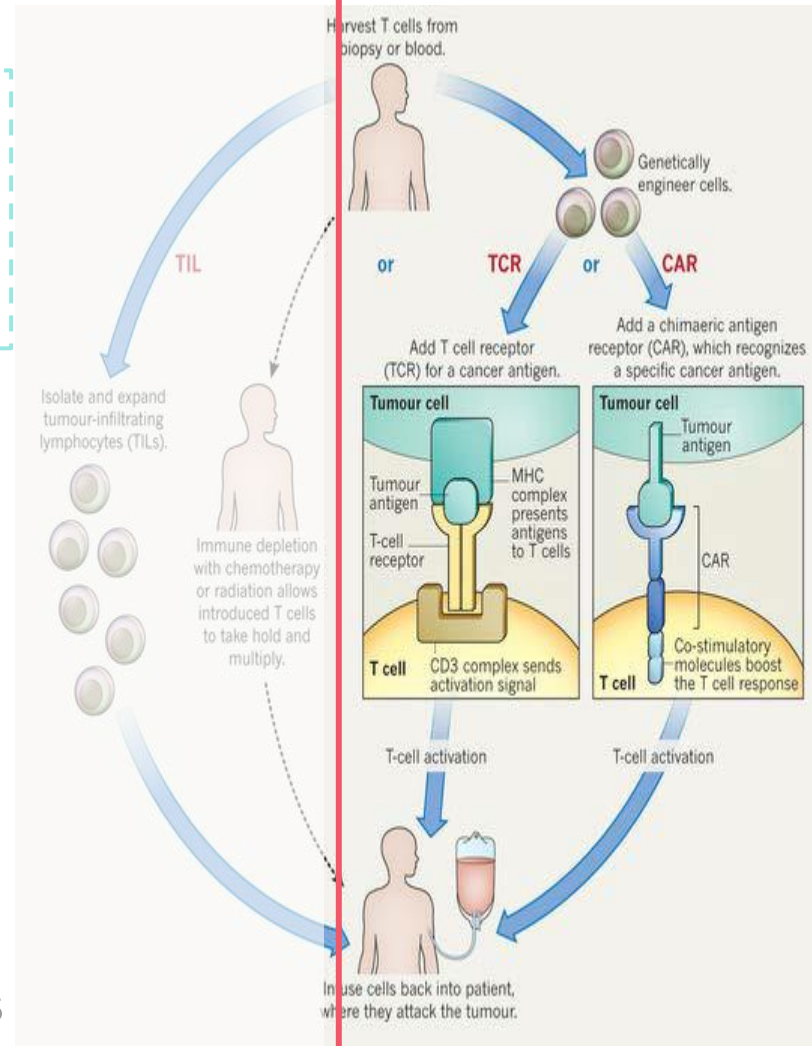
Esquema del autor

# Terapia Celular Adoptiva

Tumor infiltrating lymphocytes (TILs)

TILs Therapy

Polyclonal population (specific for multiple Ag)  
Resectable tumors



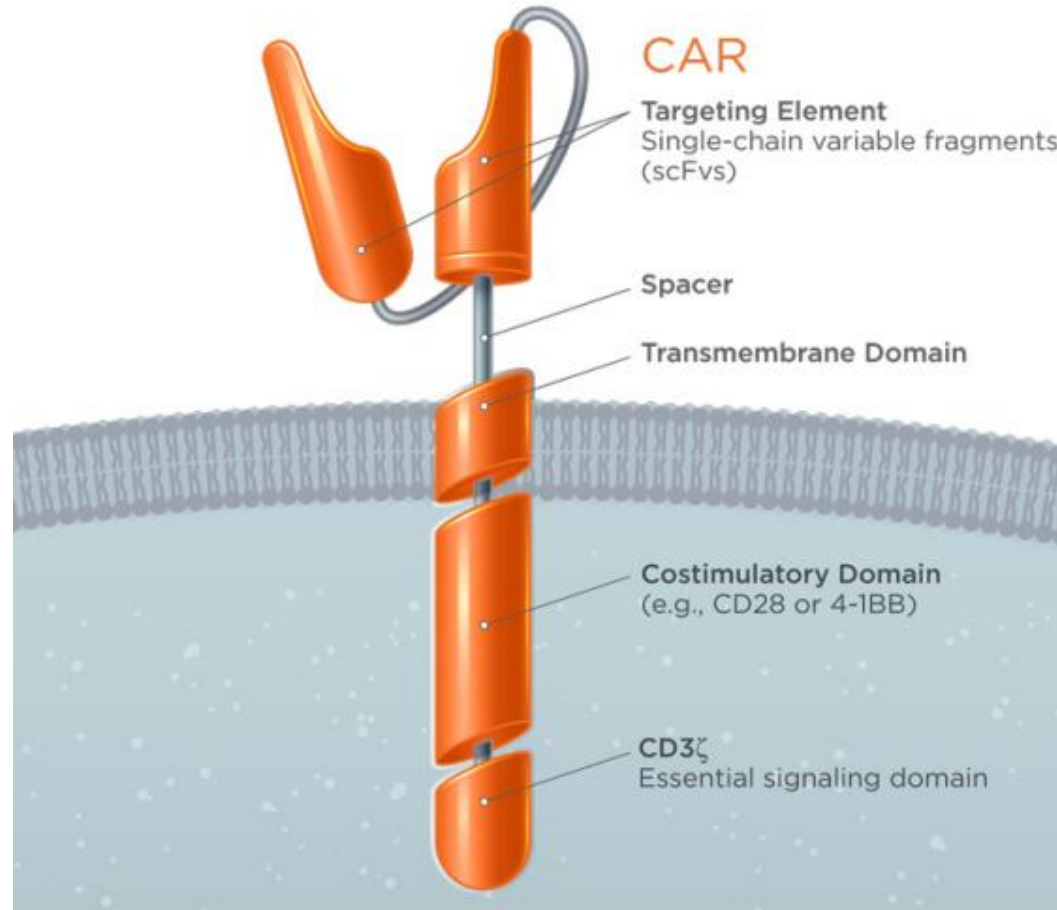
Genetically modified T cells

Chimeric Antigen Receptors (CARs)  
Transgenic TCRs

Monoclonal population (specific for a single Ag)

Nature  
(2013);504:S13

# CAR



El mayor éxito: en las enfermedades hematológicas con el uso del CART dirigido a CD19

# Dianas para CAR

## Oncológicos:

- ✓ Enfermedades hematológicas
- ✓ Tumores sólidos

## No oncológicos:

- ✓ Enfermedades infecciosas
- ✓ Autoinmunidad

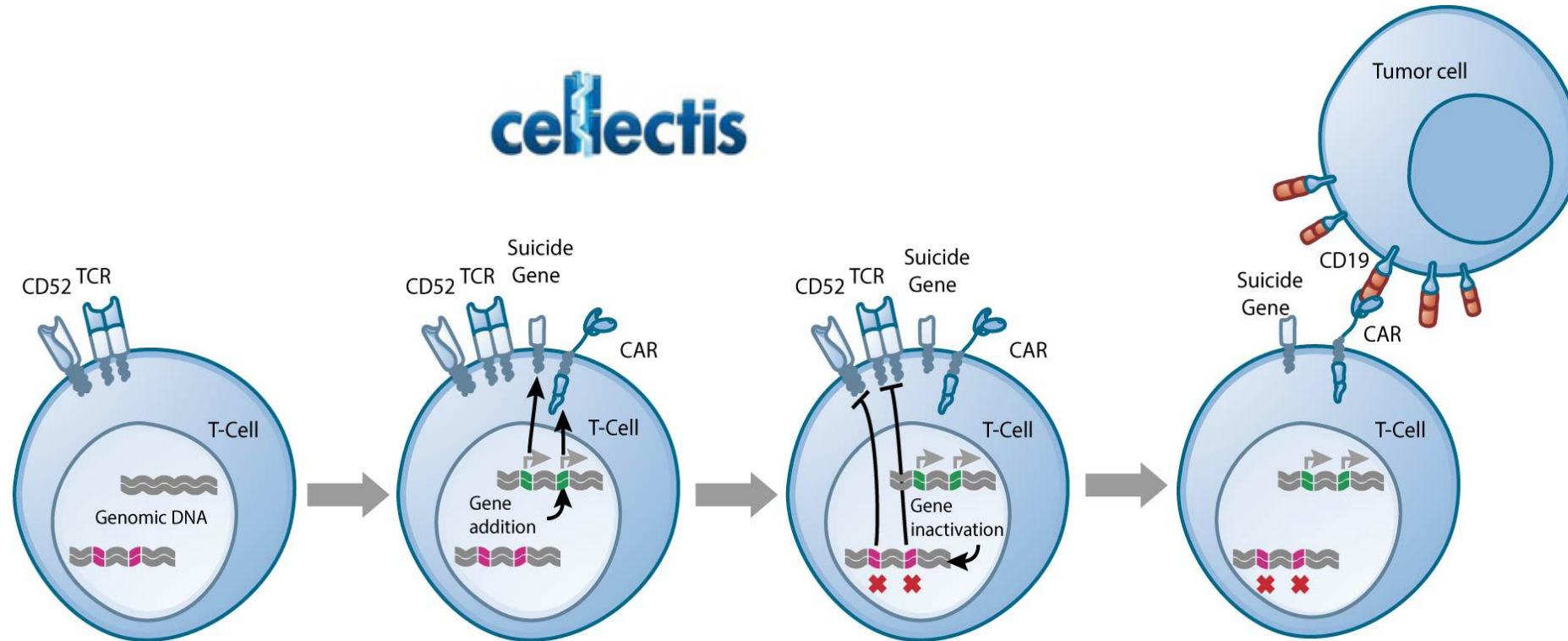
## In clinical trials

Hematological	Solid tumors
CD19	B7H6 (using NKp30)
CD22	CD133
CD30	CD171 (L1-CAM)
CD33	CEA (CEACAM5)
CD123	EGFRvIII
CD138	EphA2
CD269 (BCMA)	ErbB1 (EGFR)
Kappa (IgKappa)	ErbB2 (Her2)
Lewis Y	FAP
MUC1	FRbeta (folate receptor)
	GD2
	GPC3 (liver cancer)
	IL-13Ralpha2
	Mesothelin
	MUC1
	MUC1 ("Tn-MUC1")
	MUC16
	PSMA

Infectious diseases	Autoimmunity
HCV E2 glycoprotein	Dsg3 (PV autoantigen)
HIV (using bnAbs)	
HIV (using CD4)	



# UCARs: CARs universales de 4ª generación



Normal T-cell

Gene Insertion

Gene Knockout (KO)

UCART19

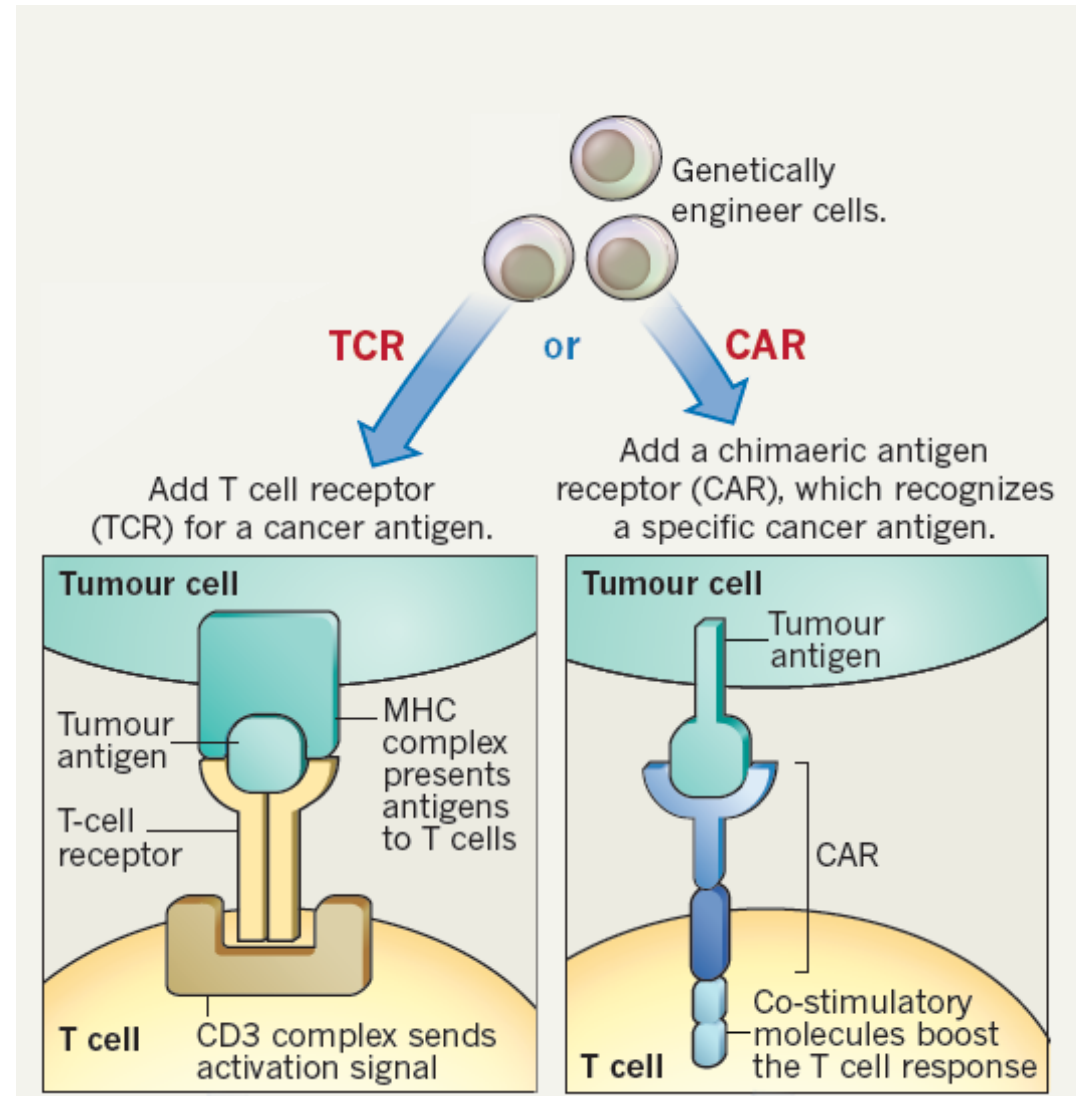
Normal unmodified T-cell from a healthy donor.

We first insert a CAR and a suicide gene.

We then inactivate the TCR and CD52 genes.

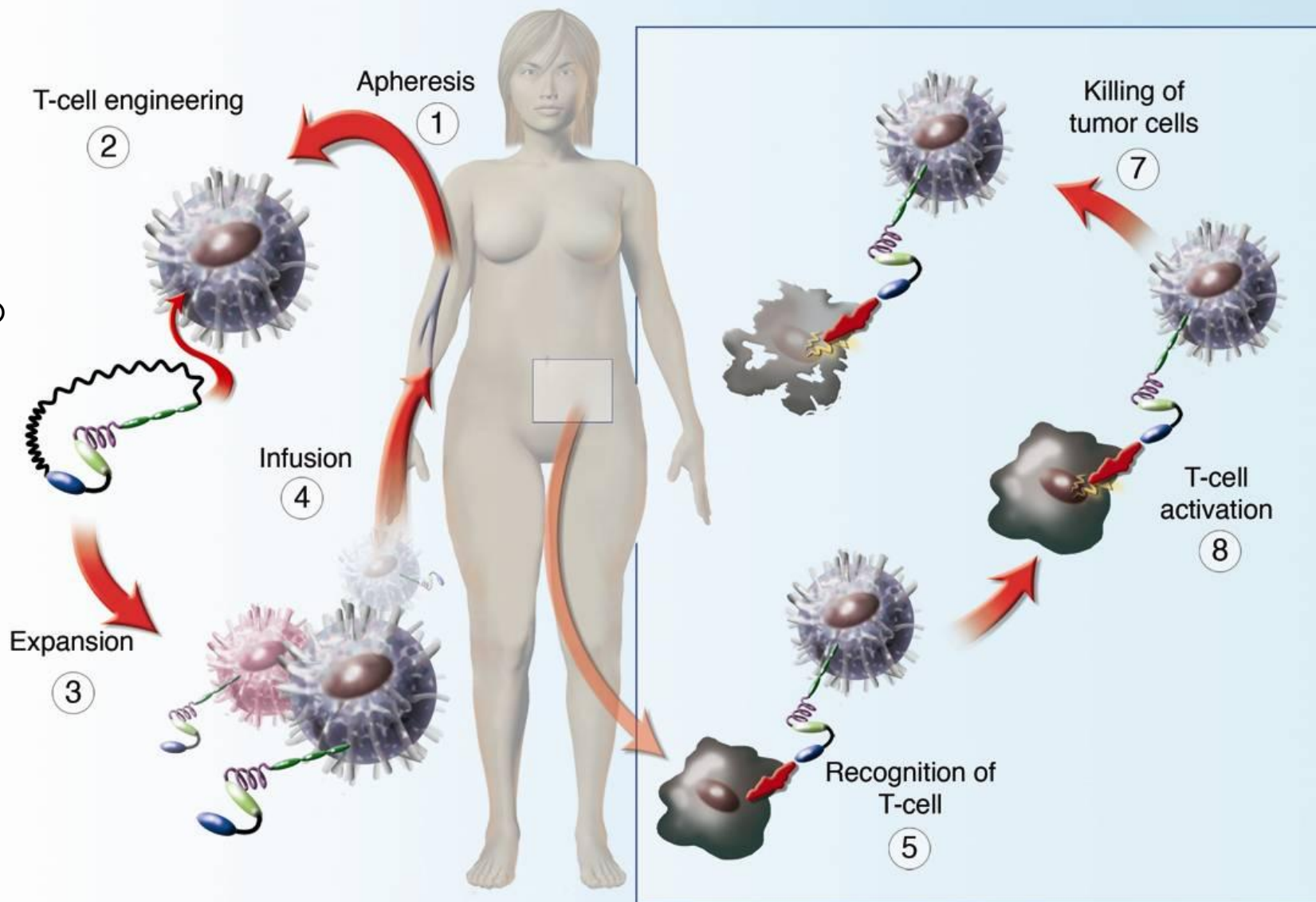
UCART19 is the fully modified CART-cell

# Linfocitos Modificados genéticamente (tTCR)

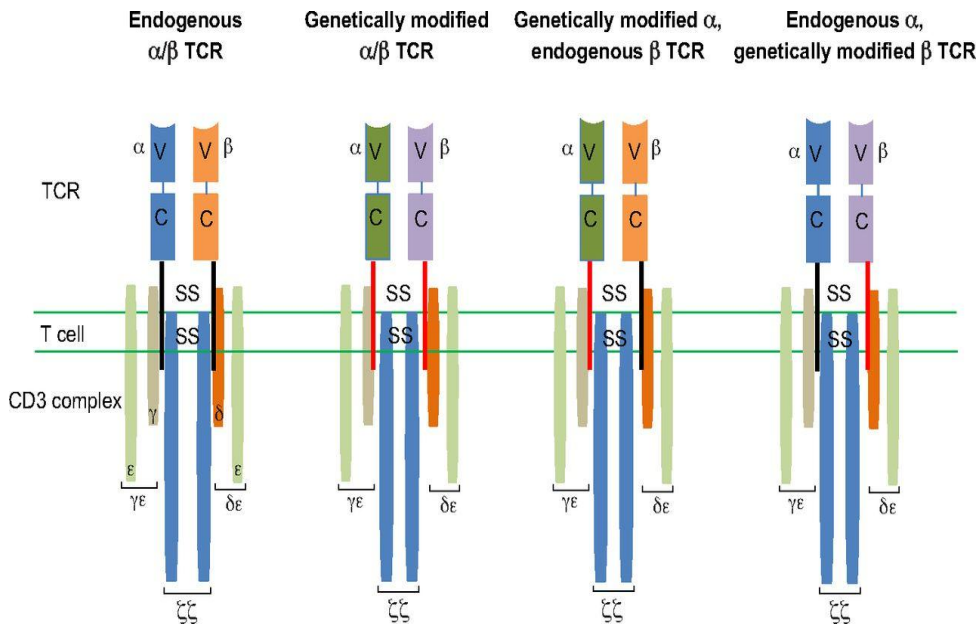


# Linfocitos Modificados genéticamente (tTCR)

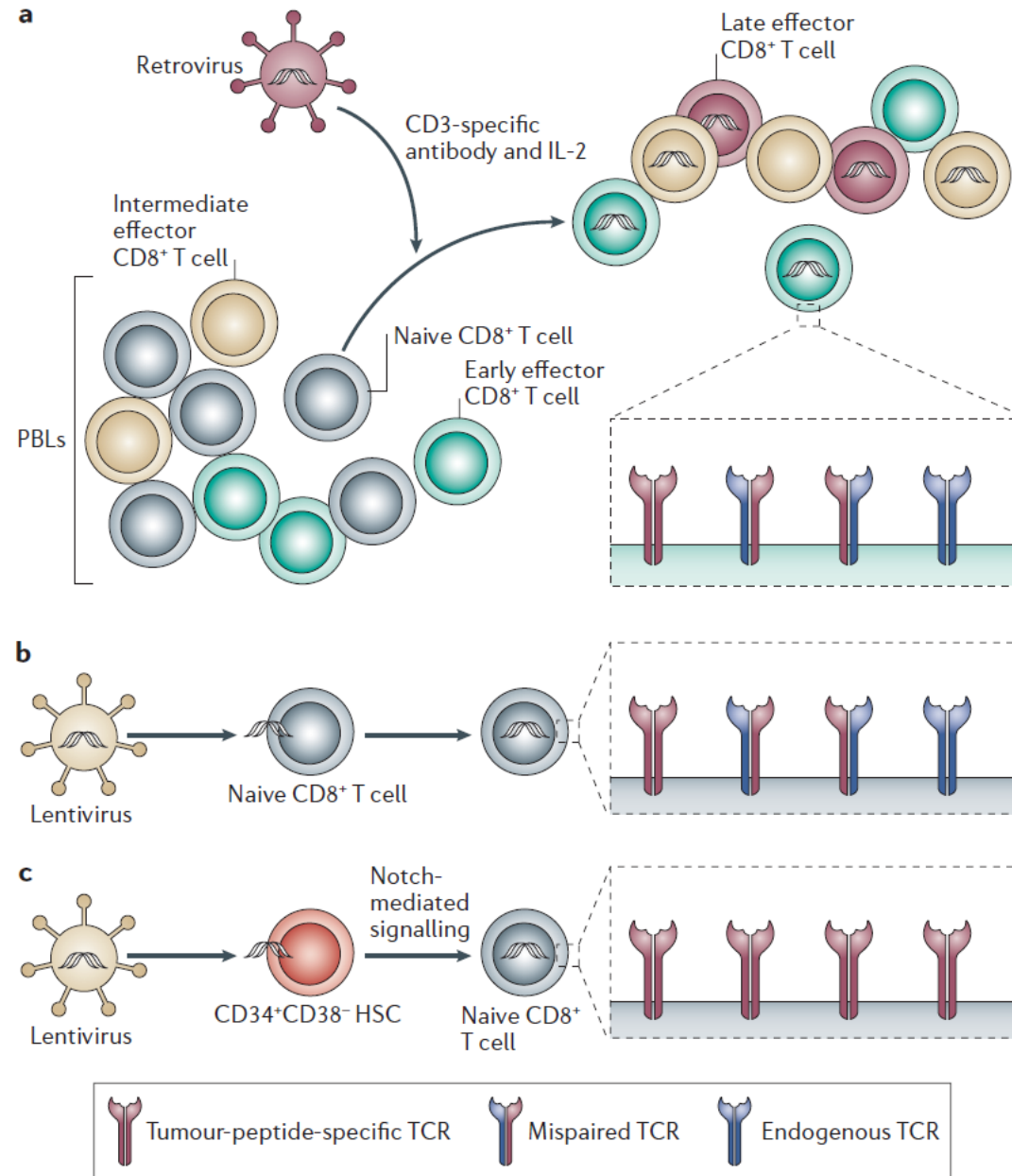
**TCR específico**  
de una **Ag**  
**tumoral**  
Reconocimiento  
de la célula  
tumoral  
restringido a un  
**HLA específico**  
**VENTAJA:**  
permite redirigir  
**linfocitos menos**  
**diferenciados**  
con TCRs  
específicos de  
tumor



# Linfocitos Modificados genéticamente (tTCR)

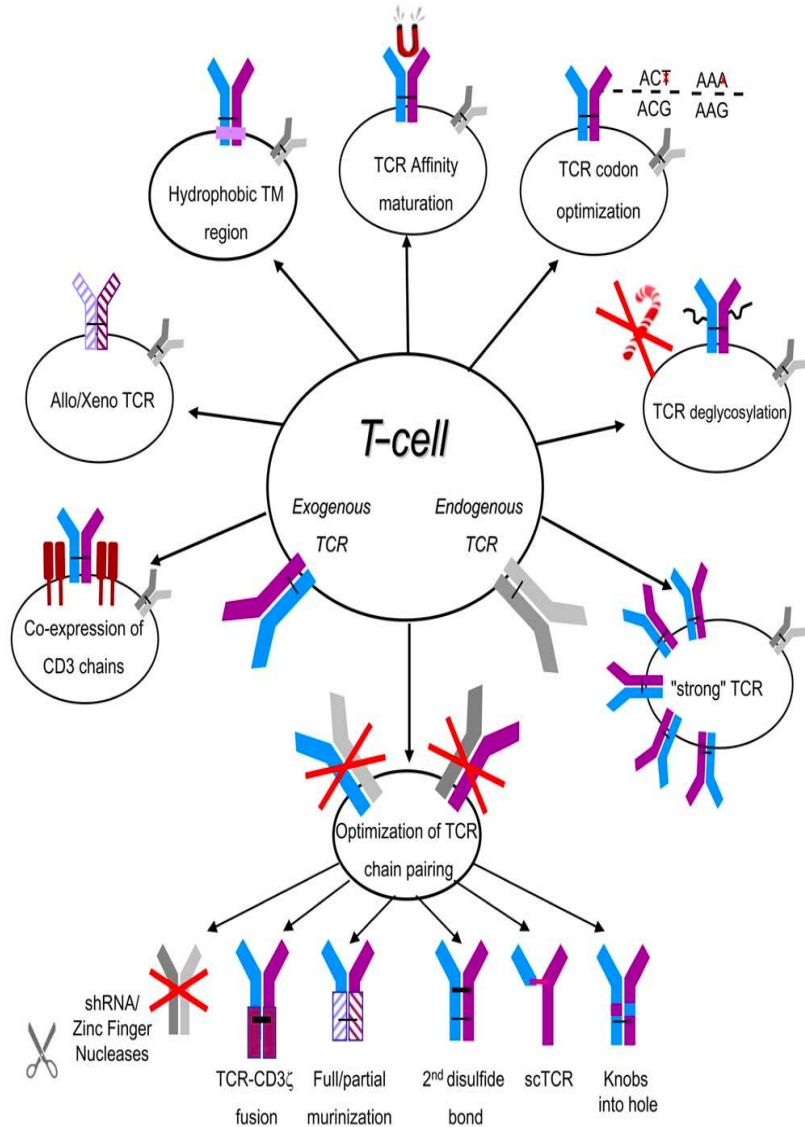


Most neo reactive mixed TCR dimers had HLA alloreactive activity.





# Linfocitos Modificados genéticamente (tTCR)



## Prevent the formation of mixed TCR dimers:

Disulfure bond

Human-murine hybrid TCR

Inversion aa C chain

Codon optimized

TCR in gamma delta LT

TCR virus specific T cells  
además prolonga la supervivencia *in vivo*



# Antígenos diana en la terapia con tTCRs

Self Antigenes	Cancer Germline Antigenes	Neo-Antigenes
MART-1 gp100	<b>NY-ESO-1</b> MAG-A3 MAGE-A10 AFP CEA	Under study

MART-1 and gp100 Toxicidad autoinmunes skin, eyes, hear

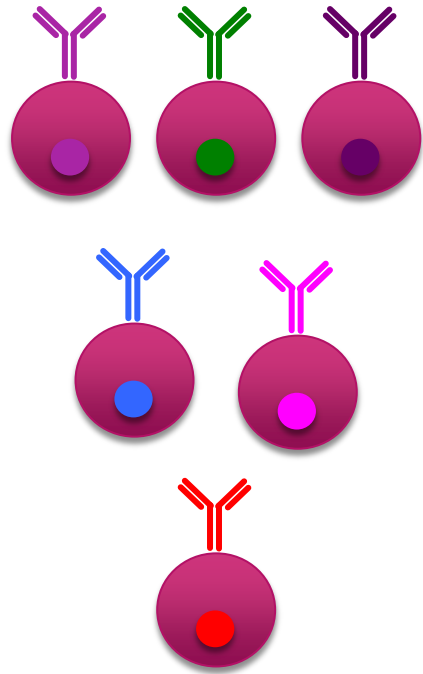
CEA Toxicidad colitis

Cross-reactivity of anti-MAGE-A3 TCR with:

- Other MAGE-A-related proteins (MAGE-A9, A12, in Central Nervous System)
- unreleated proteins (Titin, in cardiomyocyte)

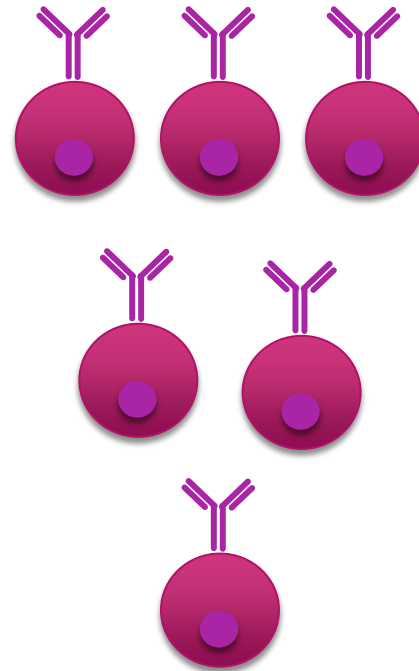
# Limitaciones en la terapia celular adoptiva

## TILs



policlonal

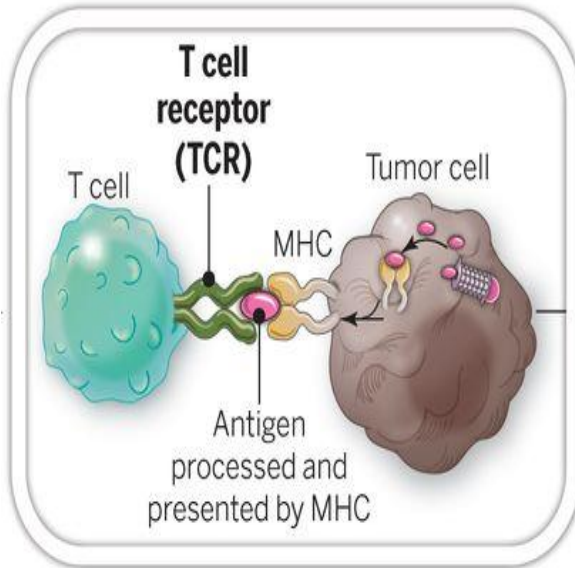
## Tg TCR-T



monoclonal

- Especificidad de expresión en el tumor
- Grado de expresión del antígeno y del MHC
- La heterogeneidad de la expresión en las células tumorales
- La inmunogenicidad y la afinidad natural del epítipo

# Limitaciones de tTCR y CARTs



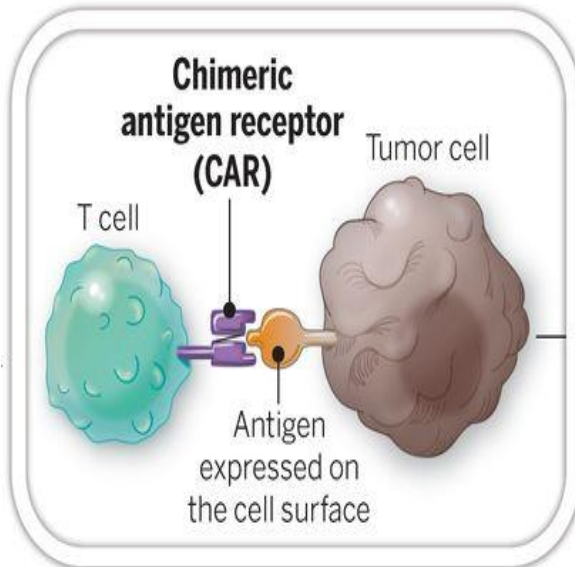
MHC-restricted  
Antigen recognition



Tg-TCR T cells for most  
common HLA most common  
alleles

Caucasians

- HLA-A\*02, 24, 01
- HLA-B\*35, 44, 51
- DRB1\*11, 13, 07



Antigen recognition  
by an Antibody  
(scFv)



Only for surface Antigens

scFv: single-chain variable  
fragments

# Diferencias entre TILs, tTCR y CARTs

TILs	tTCR	CAR T cells
Sensitive signal amplification derived by evolution of TCR	Sensitive signal amplification derived by evolution of TCR	Signal amplification from <b>synthetic biology</b>
Serial killers of tumor cells	Serial killers of tumor cells	Serial killers of tumor cells
TCR targets <b>intracelular proteosome</b>	TCR targets <b>intracelular proteome</b>	CAR targets <b>surface structures</b> : proteins, glycans
Targets diverse set of <b>tumor antigens</b>	<b>MHC dependent</b> , restricts the application	<b>MHC-no restricted</b> recognition of tumor targets
Cells have undergone extensive expansion and are <b>dysfunctional in vivo</b>	<b>Less differentiated</b> more functional T cells	Less differentiated more functional T cells
No cytokine release syndrome	<b>Off-tumor toxicity</b> difficult to predict	<b>Cytokine release síndrome</b> more severe than with TCR-based therapy

# Conclusiones

- ❑ Los TILs inducen respuestas antitumorales en melanoma y se investiga la eficacia en otros tumores sólidos
- ❑ Los tTCR han demostrado eficacia en diferentes tumores sólidos. Su eficacia limitada a la expresión de HLA que presenta el Ag concreto
- ❑ La terapia TILs genera un reconocimiento policlonal, mientras que la terapia con tTCRs es monoclonal
- ❑ La modificación genética permite redirigir linfocitos menos diferenciados asociados a mejores respuestas y más duraderas
- ❑ Se necesitan nuevas estrategias para aumentar la eficacia de estas terapias
- ❑ La TCA es una terapia específica y prometedora para tratar el cáncer





**¡¡Muchas gracias!!**

**¿Preguntas?**