



V SIMPOSIO
GETHI

18/19

noviembre de 2019

Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid. Aula Jiménez Díaz. Madrid

Fundamentos de la Terapia Celular Adoptiva en Oncología

Arantzazu Barquín García

Fellow Unidad de Tumores Genitourinarios, Ginecológicos y de la Piel
Centro Integral Oncológico Clara Campal

V SIMPOSIO GETHI

CONFLICTOS DE INTERÉS

✓ Ninguno

V SIMPOSIO GETHI

INTRODUCCIÓN

TIPOS DE TERAPIA CELULAR ADOPTIVA

Infusión de TILs (Linfocitos Intra-tumorales)

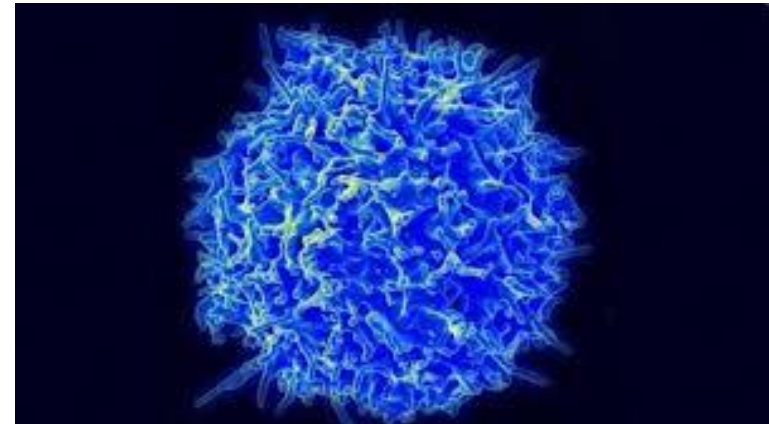
Infusión de Linfocitos Modificados: TCRs y CAR-T

TOXICIDAD

BIOMARCADORES

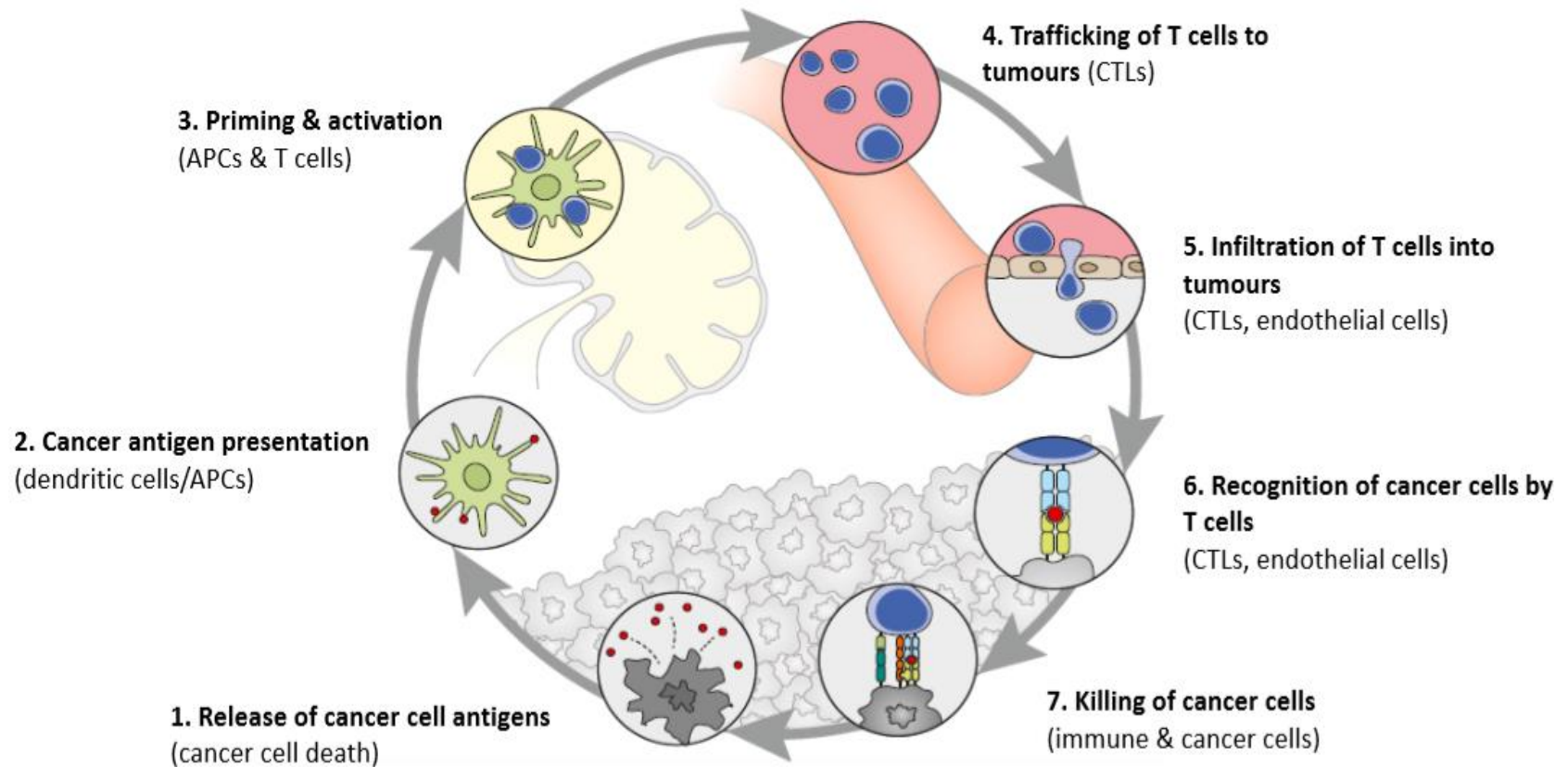
LIMITACIONES

CONCLUSIONES



V SIMPOSIO GETHI

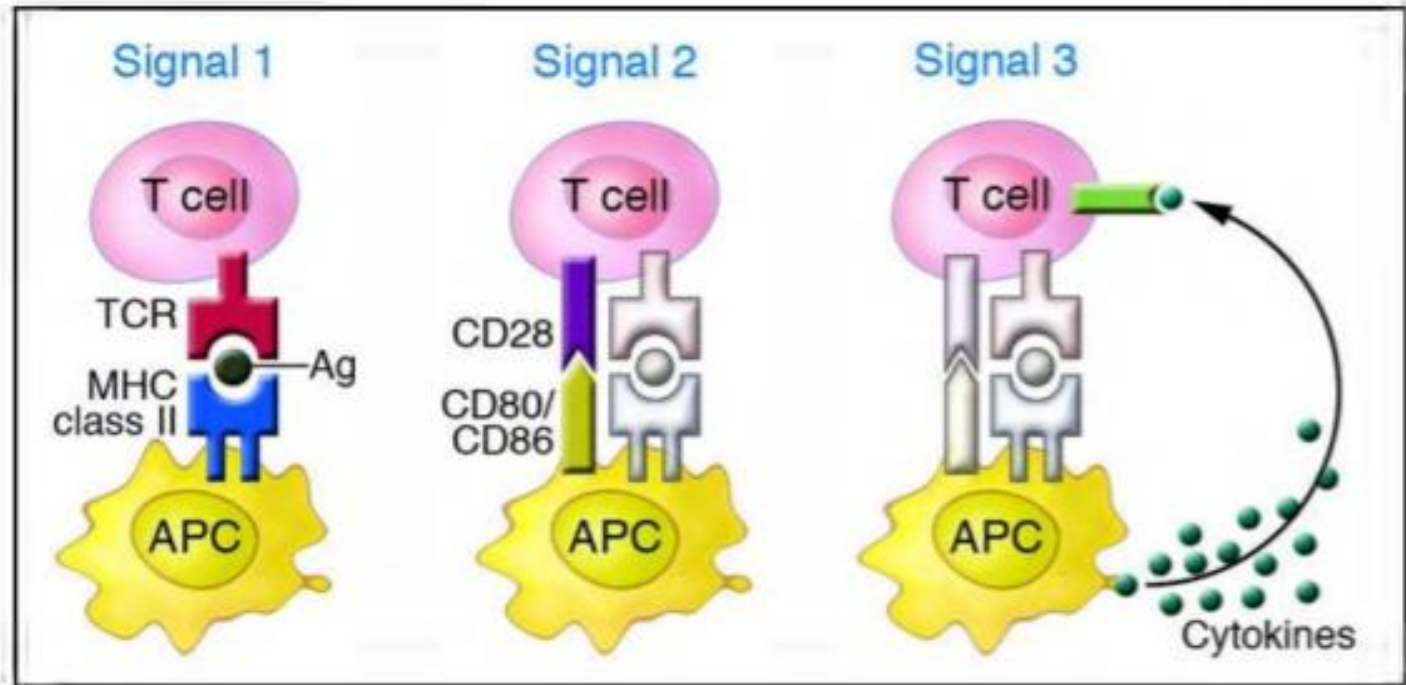
INTRODUCCIÓN: Ciclo de cáncer e inmunidad



Adapted from Chen & Mellman 2013, Immunity

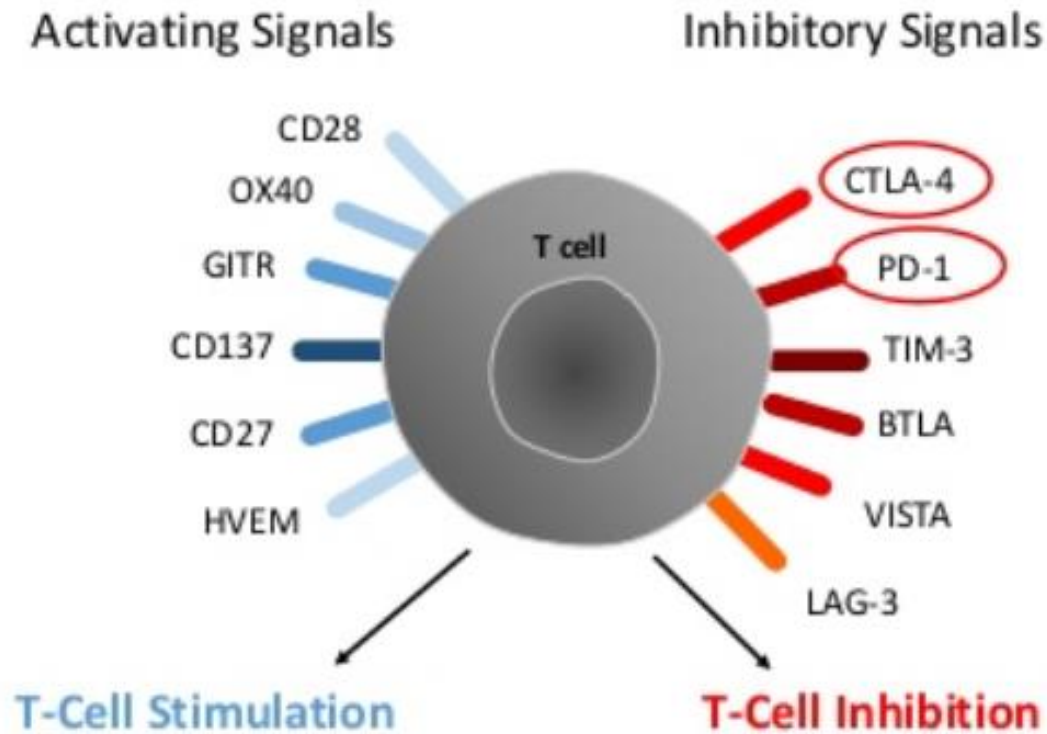
V SIMPOSIO GETHI

INTRODUCCIÓN: Sinapsis inmunológica



V SIMPOSIO GETHI

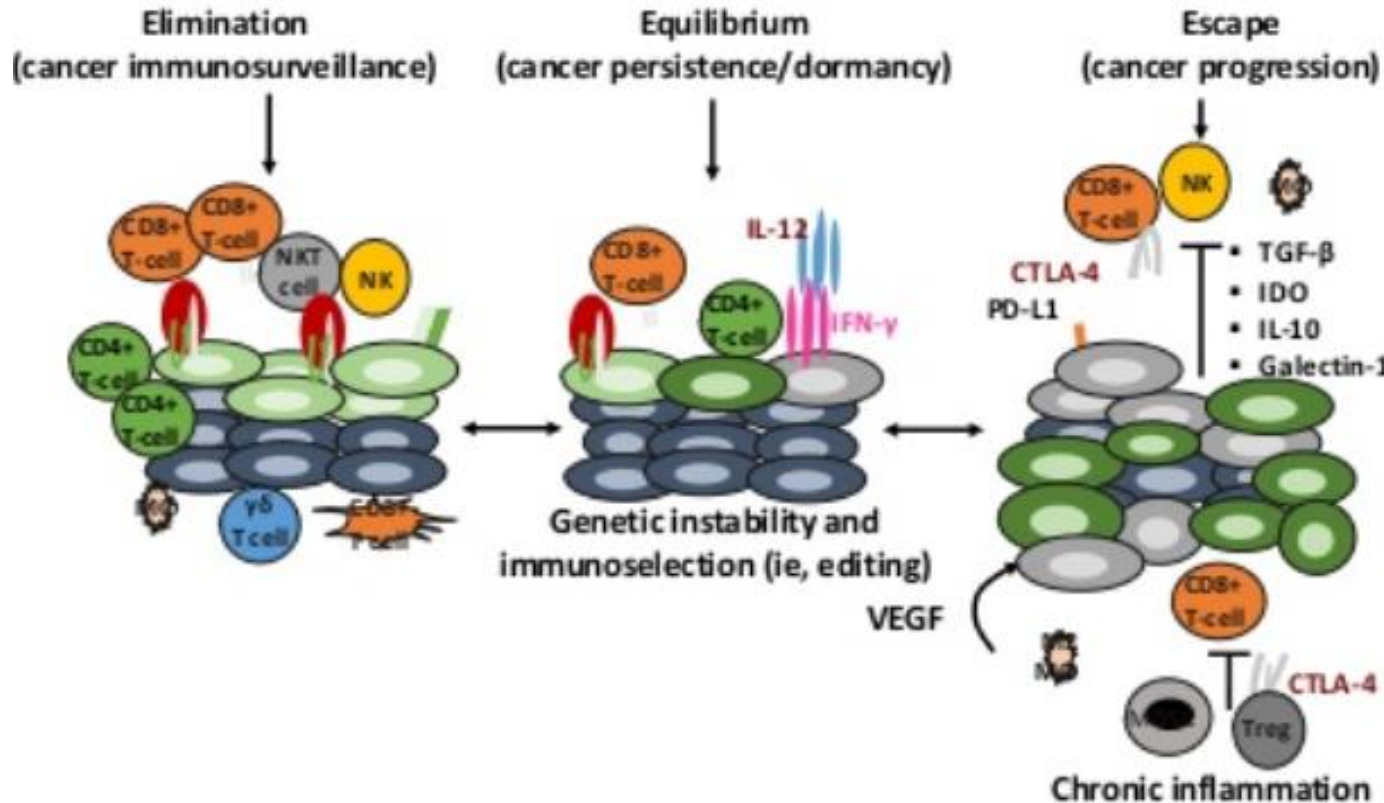
INTRODUCCIÓN: Sinapsis inmunológica



**Checkpoint
inhibitors**

V SIMPOSIO GETHI

INTRODUCCIÓN: Mecanismos de Escape Tumoral (Inmuno-edición)



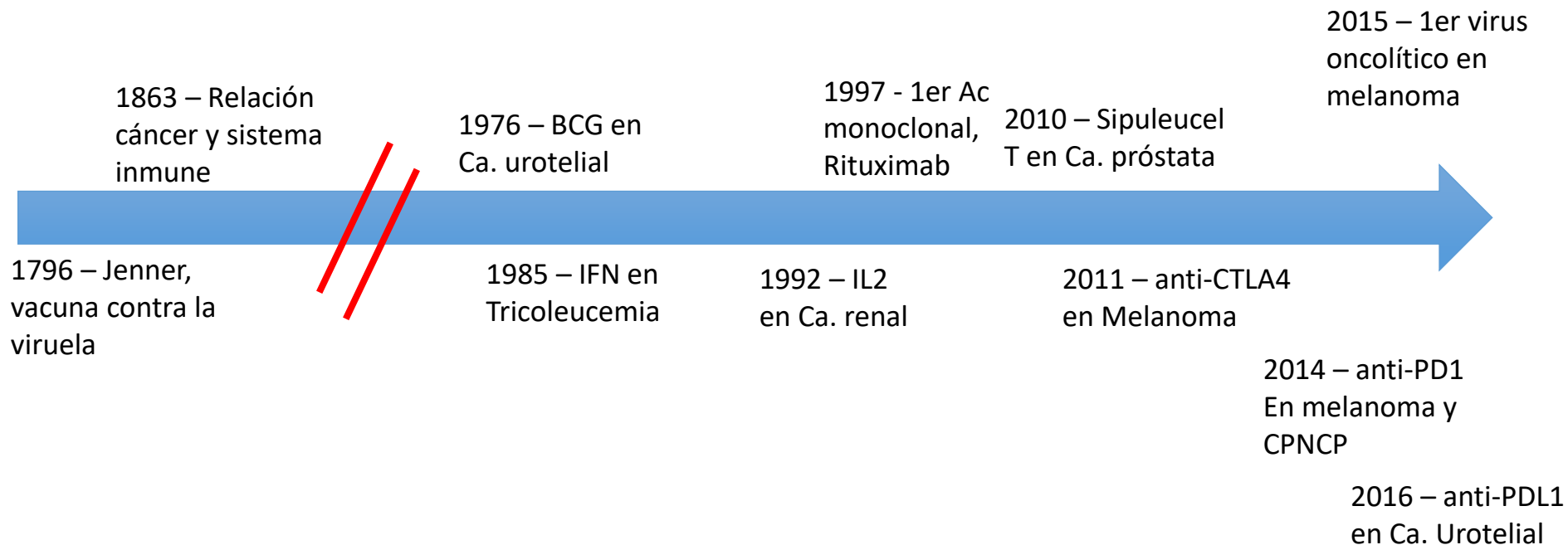
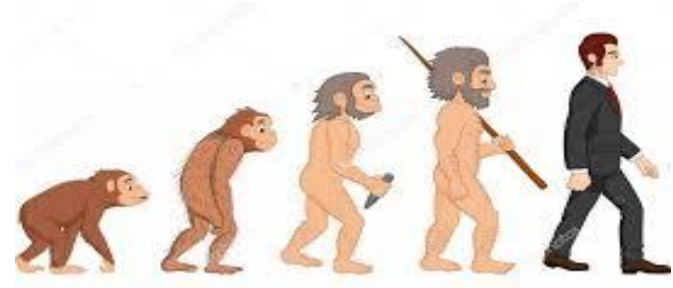
Repertorio de células T defectuoso.

Pérdida de presentación antigénica.

Microambiente tumoral inmunosupresor

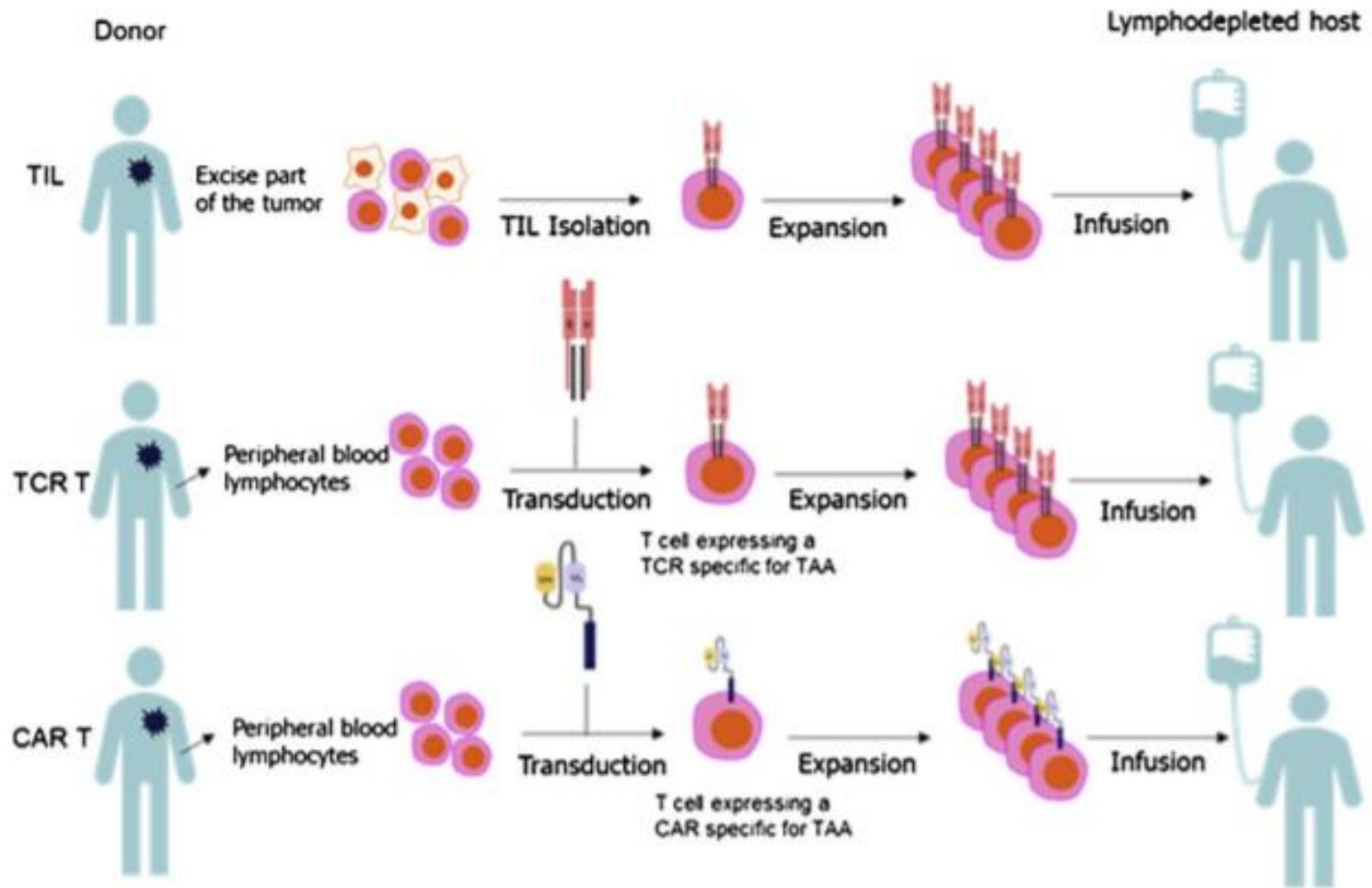
V SIMPOSIO GETHI

INTRODUCCIÓN: Historia de la Inmunoterapia



V SIMPOSIO GETHI

INTRODUCCIÓN: Tipos de Terapia Celular Adoptiva



V SIMPOSIO GETHI

INTRODUCCIÓN: Potenciales dianas - TAA (Antígenos Asociados a Tumor).

Target	Description
BCMA	TNF receptor superfamily member B cell maturation protein
CD20	Membrane spanning 4 domains A1
CD22	SIGLEC2
CD138	syndecan1
CD123	Interleukin 3 receptor subunit α
CD38	CD38 molecule
Igk chain	Immunoglobulin κ locus
LeY	Fucosyltransferase 3 (Lewis blood group)
NKG2D ligand	Killer cell lectin like receptor
ROR1	Receptor tyrosine kinase like orphan receptor
WT1	Wilms tumour antigen1

Target	Tumour type
CAIX	Renal
CEA	Colorectal
CEACAM ₅	Gastrointestinal
EGFR	Cholangiocarcinoma
CD133	Cholangiocarcinoma
ErbB2 (HER2)	Colon
Folate Receptor	Ovarian
GD2	Neuroblastoma
HER2	Glioblastoma
IL13-R α 2	Glioblastoma
L1-CAM	Neuroblastoma
Mesothelin	Serous ovarian
MUC1	Seminal vesicle
PSMA	Prostate
TAG-72	Colorectal

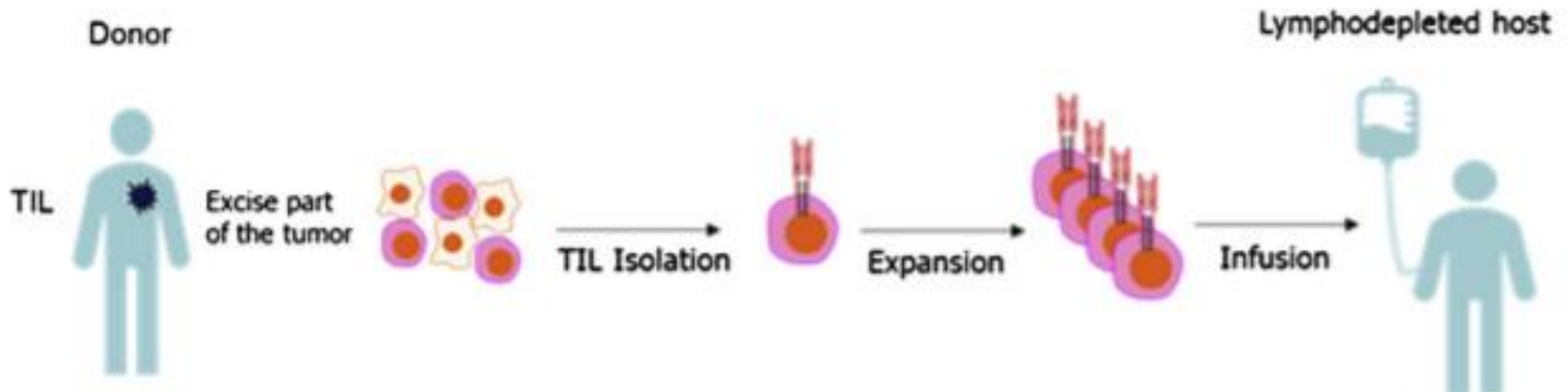
- ✓ Expresión limitada en tejidos normales.
- ✓ Inmunogenicidad.
- ✓ Papel en la progresión tumoral.

V SIMPOSIO GETHI

INFUSIÓN DE LINFOCITOS T INTRATUMORALES (TILS)



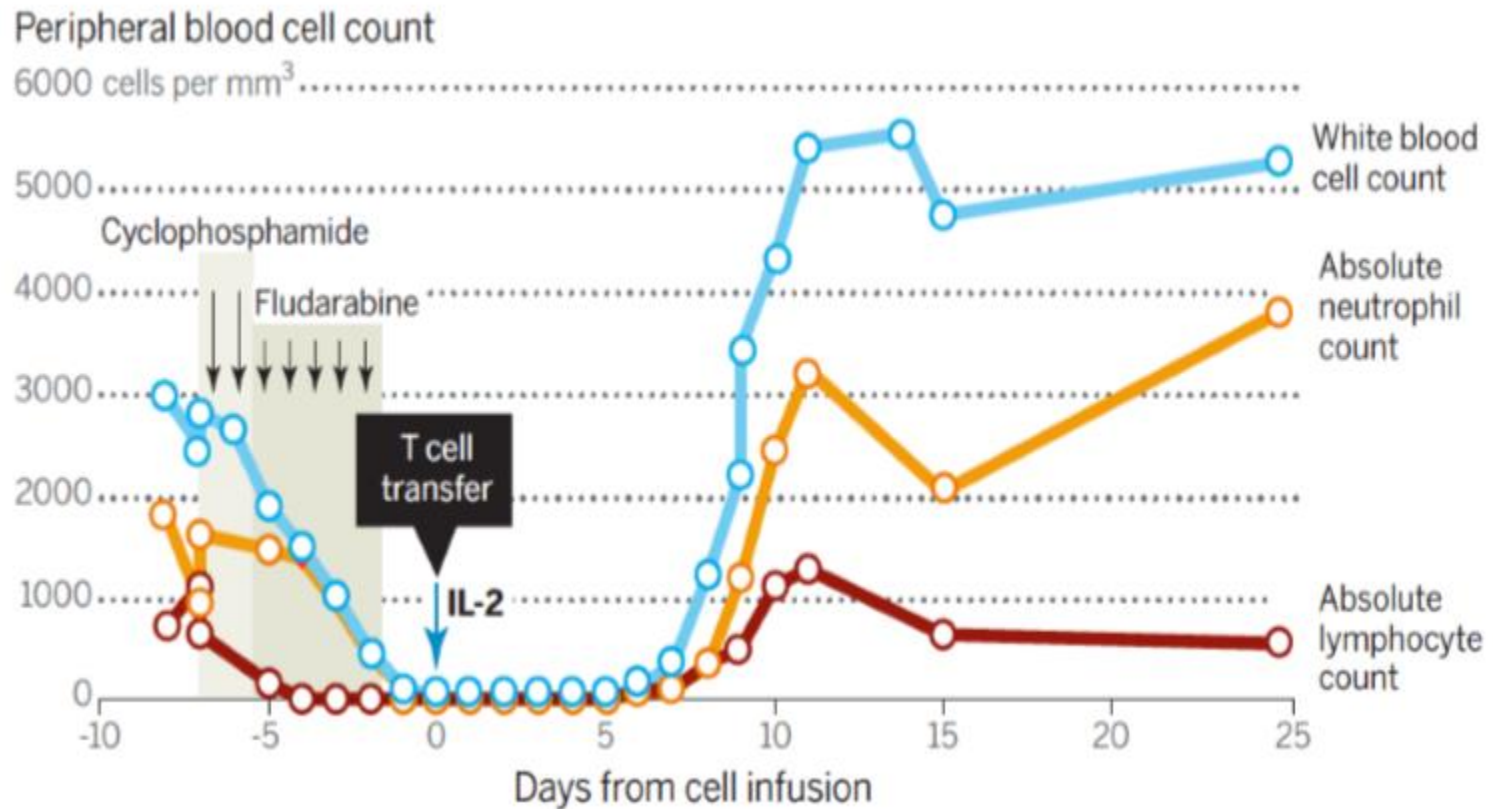
Dr. Rosenberg



- ✓ No precisa diana antigénica.
- ✓ Población policlonal – reconocen múltiples Ag – útil en heterogeneidad tumoral.

V SIMPOSIO GETHI

INFUSIÓN DE LINFOCITOS T INTRATUMORALES (TILS) - LINFODEPLECIÓN



Rosenberg & Restifo Science 2015

V SIMPOSIO GETHI

INFUSIÓN DE LINFOCITOS T INTRATUMORALES (TILS) - LINFODEPLECIÓN

- ✓ Componente importante de la Terapia Celular Adoptiva.
- ✓ Aumenta la eficacia del tratamiento.
- ✓ Mecanismo fisio-patológico no conocido por completo.
 - Depleción de células inmunosupresoras (MDSC y T reguladoras CD4+/FOXP3+).
 - Aumento de niveles de citoquinas homeostáticas que promueven proliferación de linfocitos T y su supervivencia (IL-15).
 - Favorece traslocación bacteriana a través de barreras mucosas → activación de células presentadoras de antígenos a través de receptores Toll-like.

INFUSIÓN DE LINFOCITOS T INTRATUMORALES (TILS) - LINFODEPLECIÓN

VOLUME 34 • NUMBER 20 • JULY 10, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized, Prospective Evaluation Comparing Intensity of Lymphodepletion Before Adoptive Transfer of Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma

Stephanie L. Goff, Mark E. Dudley, Deborah E. Citrin, Robert P. Somerville, John R. Wunderlich, David N. Danforth, Daniel A. Zlott, James C. Yang, Richard M. Sherry, Udai S. Kammula, Christopher A. Klebanoff, Marybeth S. Hughes, Nicholas P. Restifo, Michelle M. Langan, Thomas E. Shelton, Lily Lu, Mei Li M. Kwong, Sadia Ilyas, Nicholas D. Klemen, Eden C. Payabyab, Kathleen E. Morton, Mary Ann Toomey, Seth M. Steinberg, Donald E. White, and Steven A. Rosenberg

V SIMPOSIO GETHI

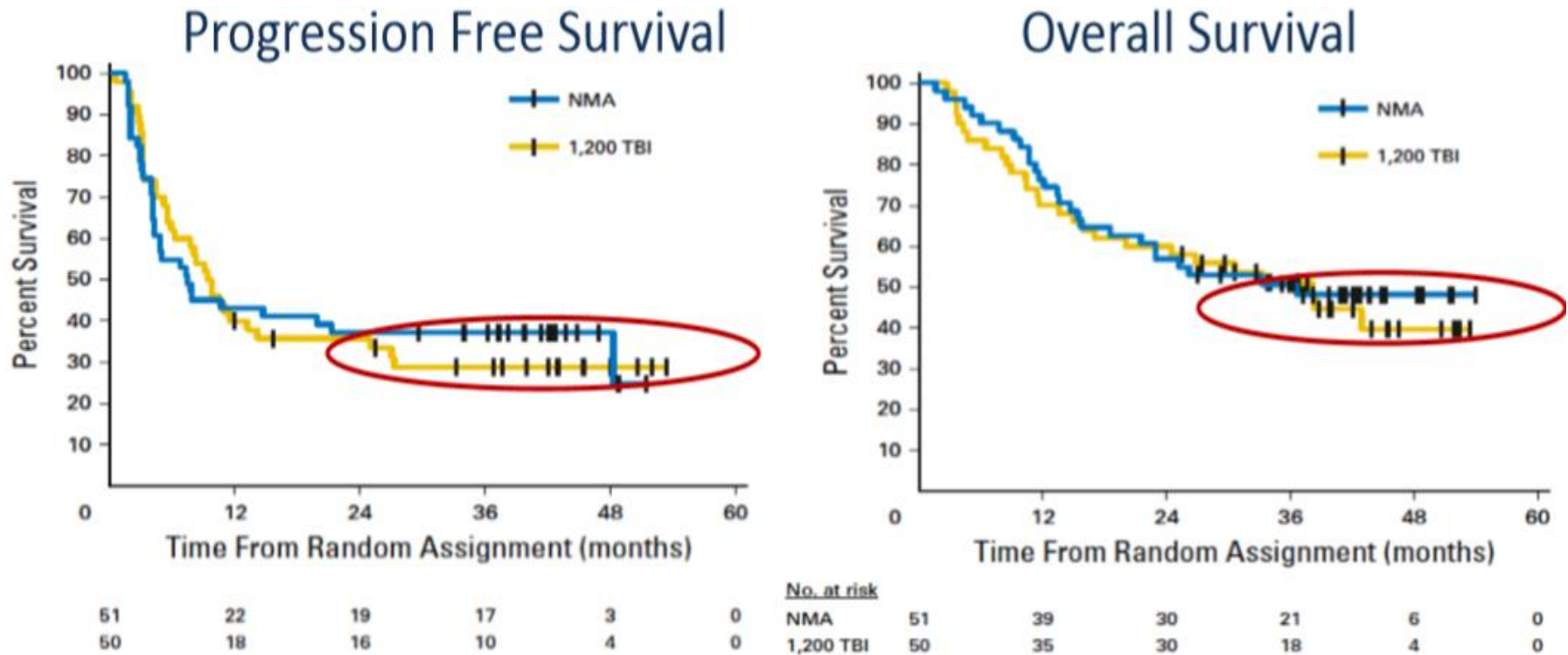
INFUSIÓN DE LINFOCITOS T INTRATUMORALES (TILS) - LINFODEPLECIÓN

Characteristic	Treatment Arm		P
	NMA	1,200 TBI	
Patients	51	50	
Sex			.54
Female	17 (33)	20 (40)	
Male	34 (67)	30 (60)	
Age, years			
Median	45	47	.73
18-30	8 (16)	3 (6)	.19*
31-45	18 (35)	16 (32)	
46-60	22 (43)	29 (58)	
61-65	3 (6)	2 (4)	
HLA			.32
A2	19 (37)	24 (48)	
Non-A2	32 (63)	26 (52)	
Stage†			.63
M1a	3 (6)	6 (12)	
M1b	8 (16)	8 (16)	
M1c	40 (78)	36 (72)	
Prior systemic treatment			.44
None	14 (27)	12 (24)	
1 systemic therapy	22 (43)	19 (38)	
≥ 2 systemic therapies	15 (29)	19 (38)	
Immunotherapy			
High-dose IL-2	17 (33)	12 (24)	.38
Anti-CTLA-4 only	13 (26)	18 (36)	.29
Anti-PD-1 only	1 (2)	2 (4)	.62
Anti-CTLA-4 and anti-PD-1	6† (12)	2 (4)	.27
Adjuvant (IFN-α, vaccine, etc)	20 (39)	18 (36)	.84
Chemotherapy			
Dacarbazine or temozolomide	3 (6)	8 (16)	.12
BRAF and/or MEK inhibitor	4 (8)	5 (10)	.74
Other (including biochemotherapy)	5 (10)	5 (10)	1.0
Select baseline value, median (25th to 75th percentile)			
LDH, U/L	182 (152-238)	198 (154-317)	.29
NLR	2.40 (1.46-4.02)	3.02 (1.92-4.61)	.05
Platelets, K/μL	222 (193-313)	242 (197-305)	.62

Goff et al, J Clin Oncol 2016

V SIMPOSIO GETHI

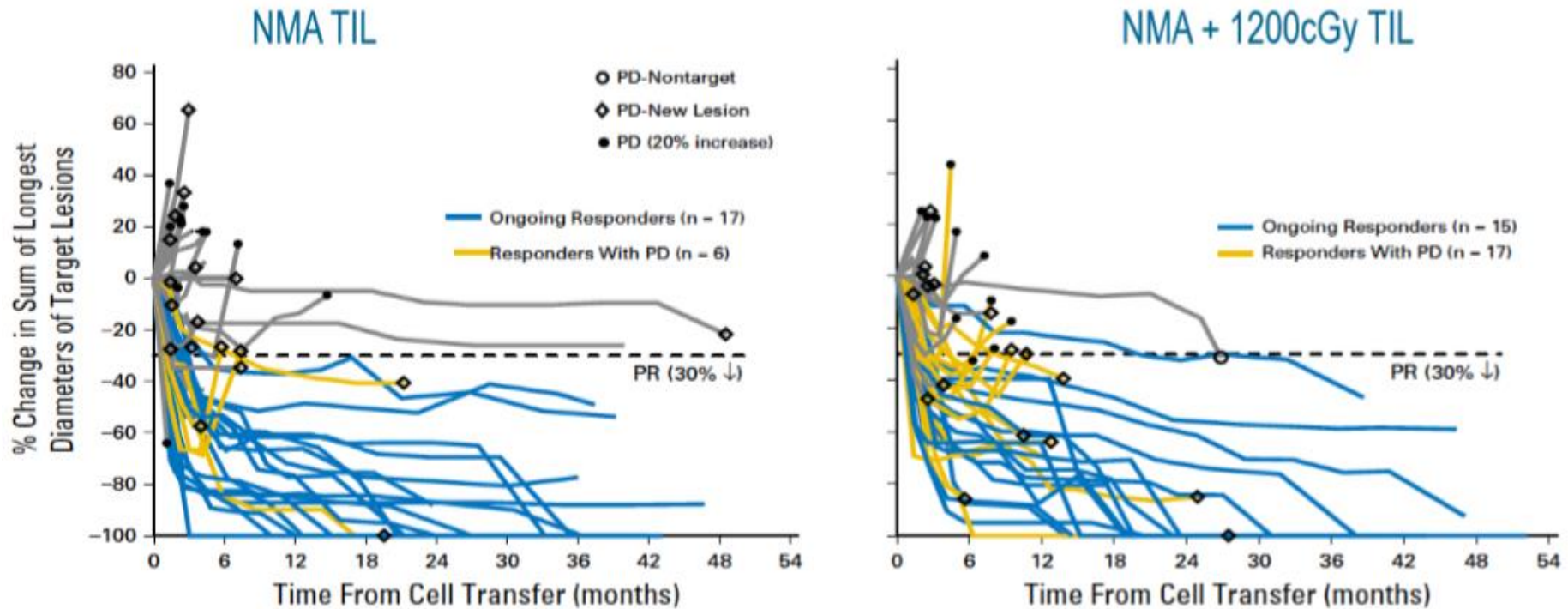
INFUSIÓN DE LINFOCITOS T INTRATUMORALES (TILs) - LINFODEPLECIÓN



Goff et al., J Clin Oncol 2016

V SIMPOSIO GETHI

INFUSIÓN DE LINFOCITOS T INTRATUMORALES (TILs) - LINFODEPLECIÓN



24% de respuestas completas (12 pacientes en cada rama).
FUP 40.9 meses: SOLO 1 paciente progresó.

Goff et al., J Clin Oncol 2016

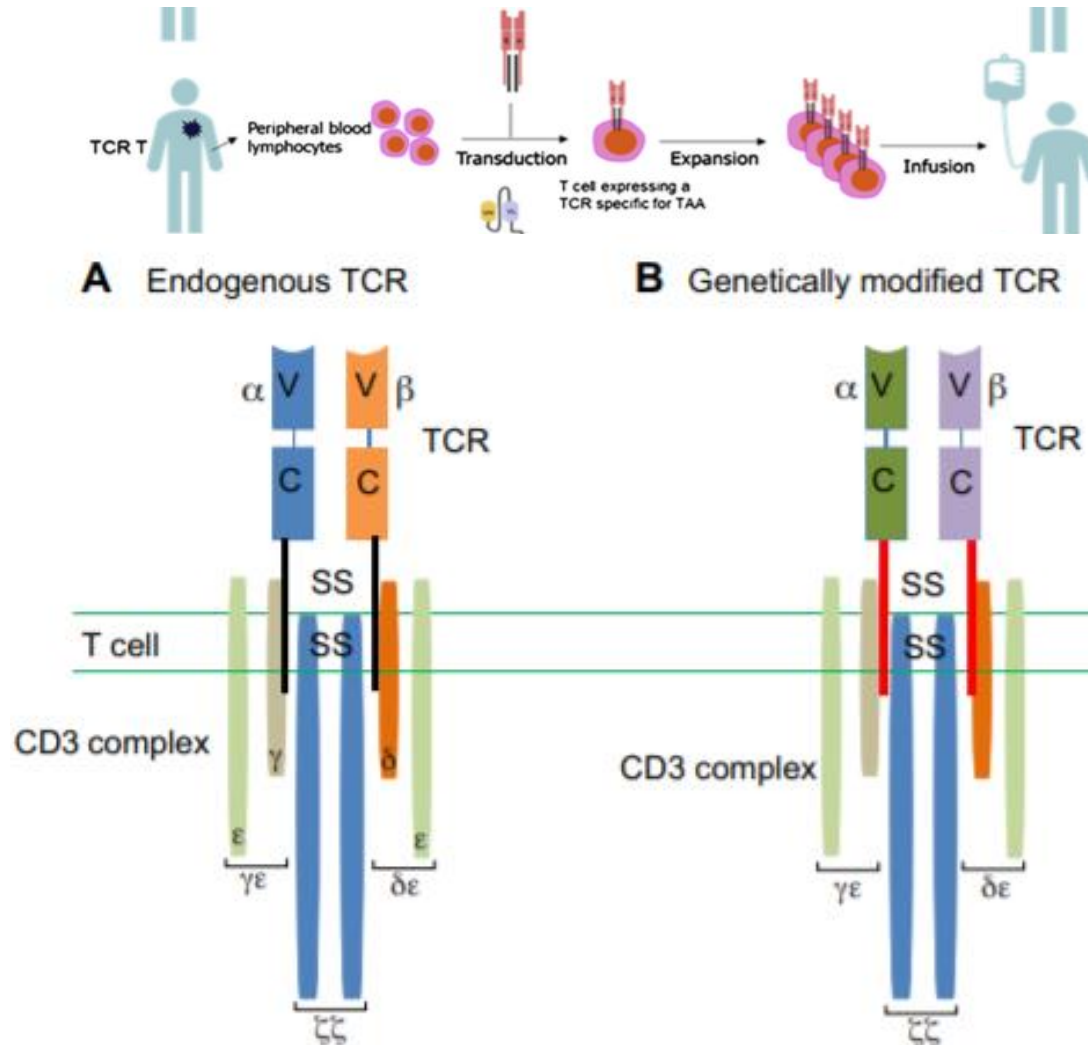
V SIMPOSIO GETHI

INFUSIÓN DE LINFOCITOS T INTRATUMORALES (TILS) - REQUISITOS

- ✓ Lesión fácilmente accesible y resecable.
- ✓ Infra-estructura (ingreso hospitalario, UCI, colaboración multidisciplinar...).
- ✓ Paciente “fit”:
 - Proceso de 4-5 semanas.
 - Intensidad del régimen quimioterápico.
 - Efectos secundarios potencialmente fatales.



MODIFICACIÓN DE TCRS



- ✓ Mediado por MHC.
- ✓ Requieren mecanismos de procesamiento antigénico intacto.
- ✓ Útil en dianas Ag intracelulares.

V SIMPOSIO GETHI

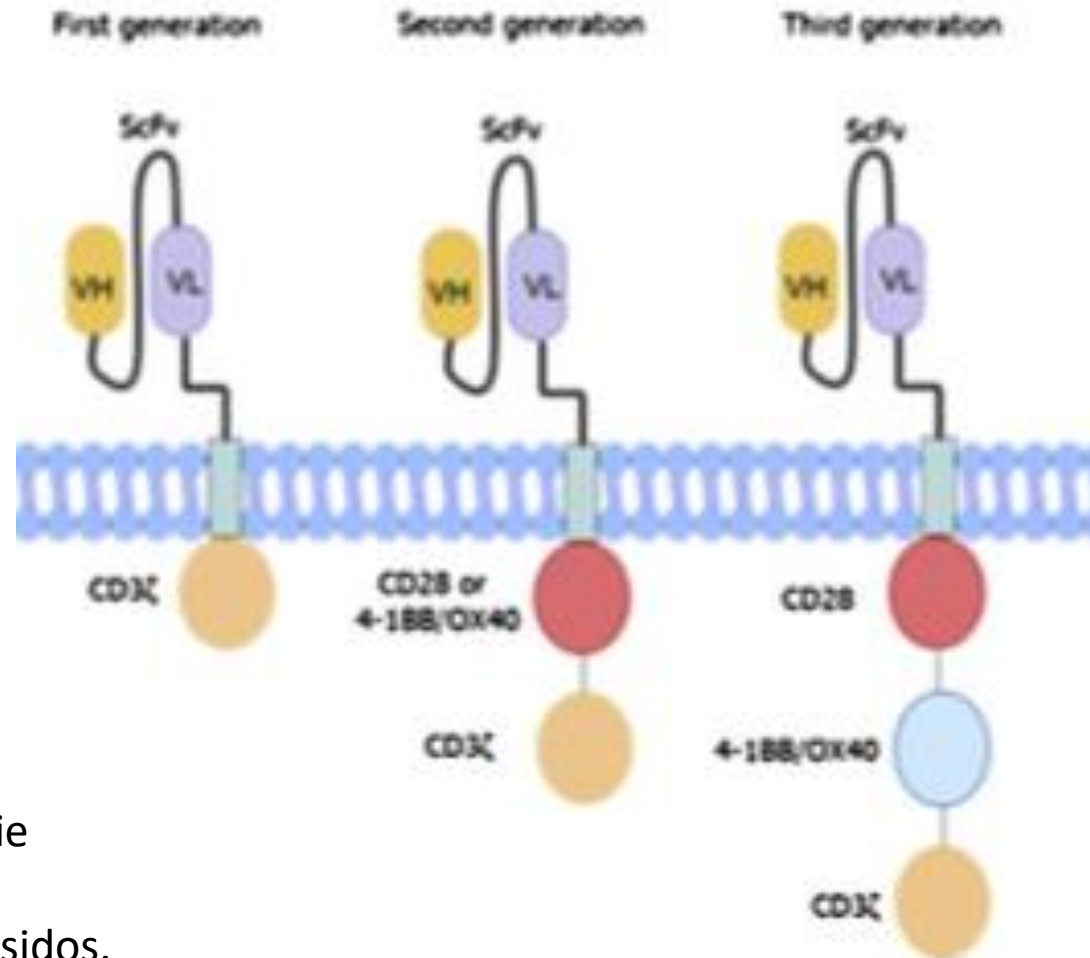
CÉLULAS CAR-T

Dominio extracelular – 1 sola cadena derivada del segmento variable de una Ig.

Dominio espaciador y transmembrana.

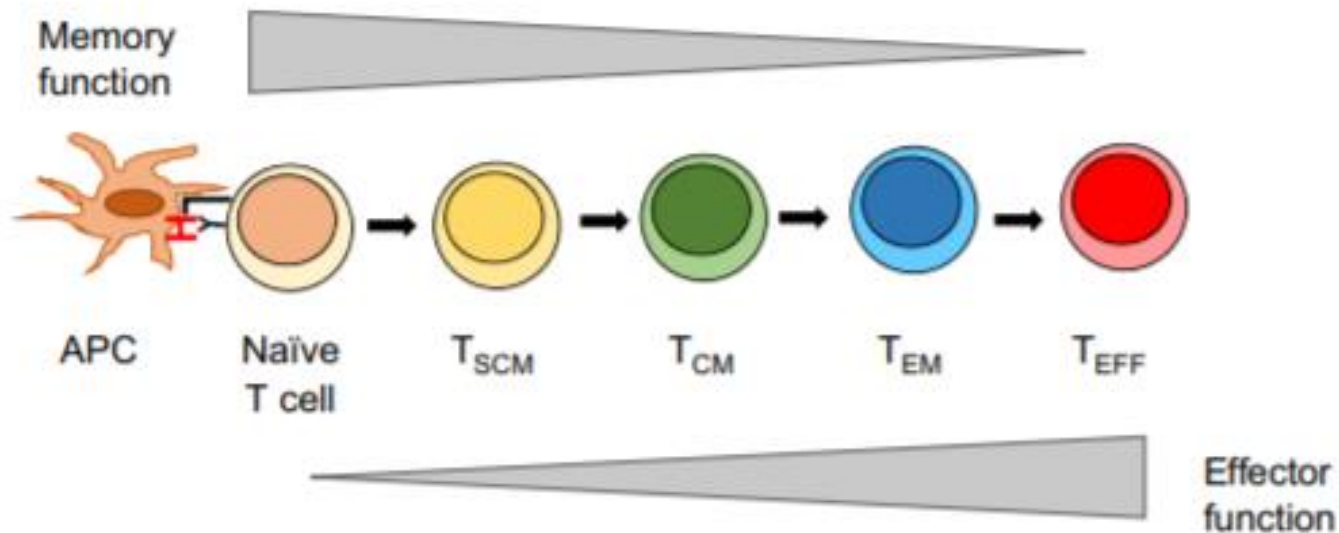
Dominio intracelular – dominios de señalización del TCR.

- ✓ Independiente de MHC.
- ✓ Dianas antigénicas en la superficie tumoral.
- ✓ Proteínas, carbohidratos, gangliósidos.



V SIMPOSIO GETHI

CAR-T – Selección y subpoblaciones de células T

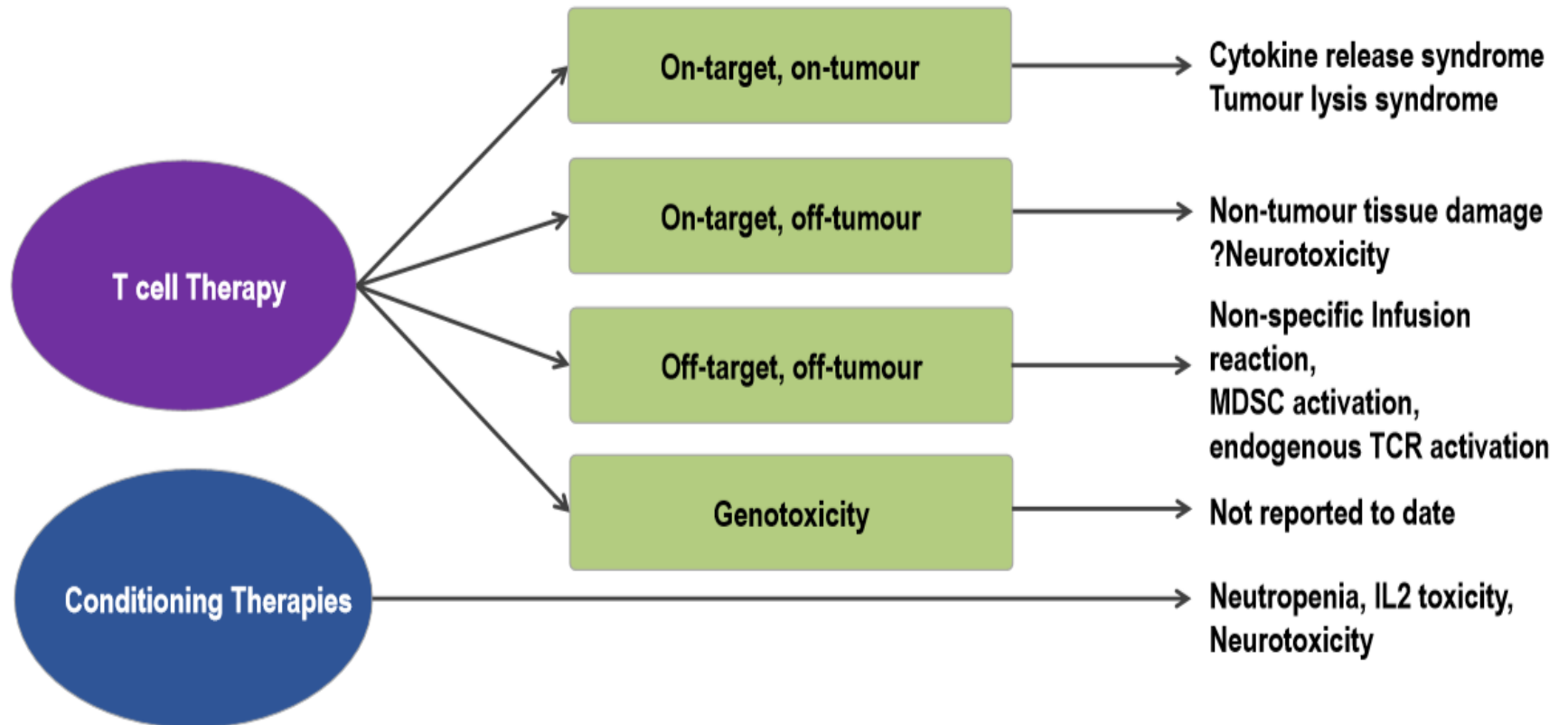


Memory Stem T cells:

- ✓ Auto-renovación y proliferación.
- ✓ Diferenciación.
- ✓ Persistencia.

V SIMPOSIO GETHI

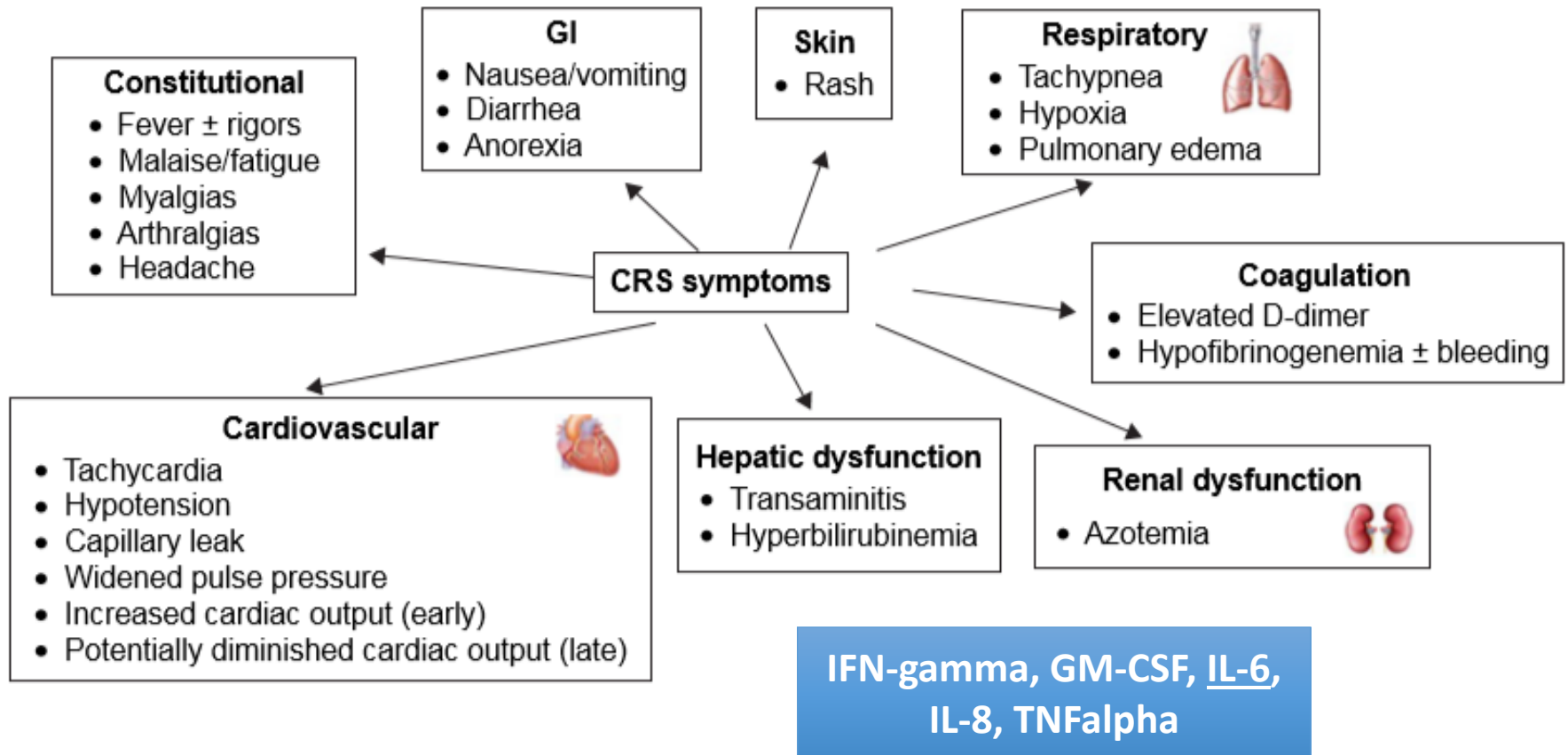
TOXICIDAD



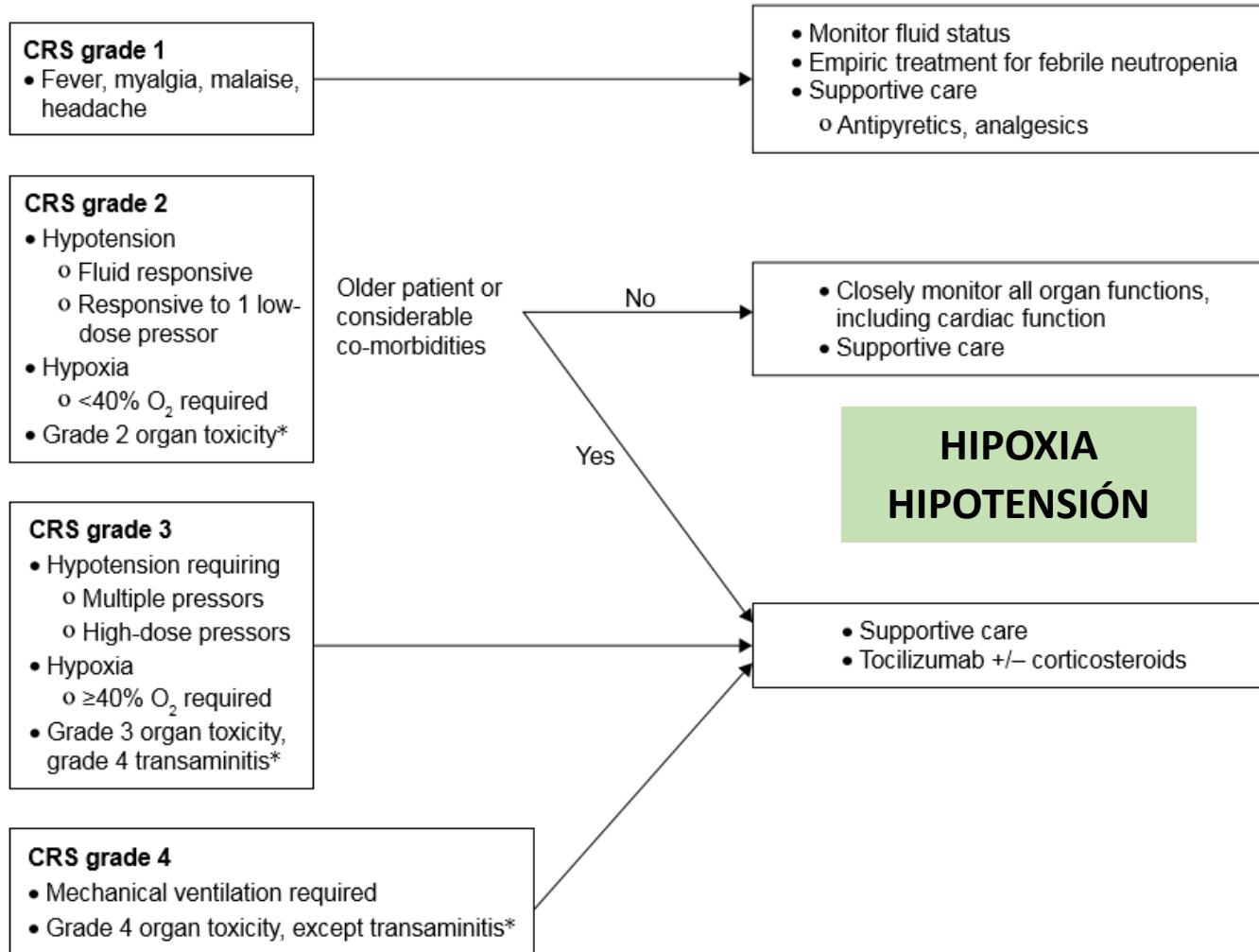
Adapted from Kalaitidou *et al* Immunotherapy 2015

V SIMPOSIO GETHI

TOXICIDAD – Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS)



TOXICIDAD – CRS: Gradación y Manejo



V SIMPOSIO GETHI

TOXICIDAD – Neurotoxicidad

- ✓ Asociado al Síndrome de Liberación de Citoquinas.
- ✓ Cefalea, confusión, delirio, trastornos del lenguaje, edema cerebral.
- ✓ Mecanismo fisio-patológico no conocido por completo.

Tocilizumab 4–8 mg/kg (max 800 mg)		
Systolic blood pressure <90 mmHg despite norepinephrine	Norepinephrine >2 µg/min beyond 48 hours	FiO₂ >50% for more than 2 hours
Left ventricular ejection fraction <40%	Creatinine >2.5-fold increase	Impending intubation
aPTT >2× ULN	Significant bleeding	Creatine kinase >5× ULN for more than 2 days
Methylprednisolone 1–2 mg/kg every 12 hours		
CRS toxicity not responsive to tocilizumab		
Dexamethasone 10 mg every 6 hours (max 8 doses or resolves to ≤ grade I)		
Grade 3 NT (except headache) lasting >24 hours	Grade 4 NT, any duration	Any generalized seizure

Abbreviations: CRS, cytokine release syndrome; CAR, chimeric antigen receptor; aPTT, activated partial thromboplastin time; ULN, upper limit of normal; NT, neurotoxicity.

V SIMPOSIO GETHI

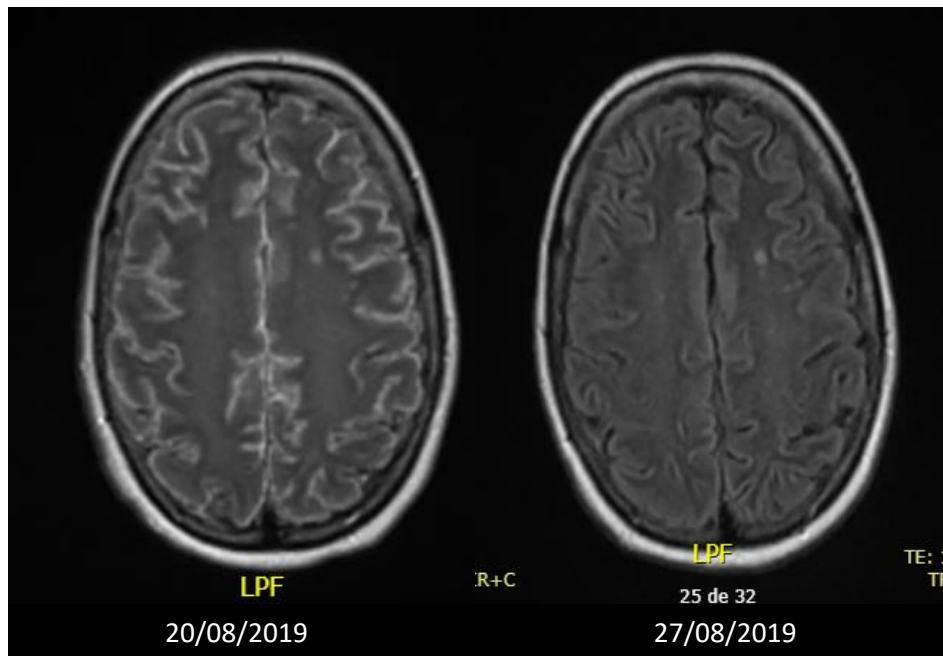
TOXICIDAD – Neurotoxicidad

Mujer de 52 años.

Carcinoma epidermoide de cérvix estadio IV.

EC TILs.

24 horas tras finalizar la infusión de la última dosis de IL-2 presenta convulsión tónico-clónica generalizada.



Síndrome de liberación de citoquinas (CRS) grado 2 con repercusión respiratoria, renal y coagulopatía.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunes efectoras (ICANS) grado 3.

BIOMARCADORES



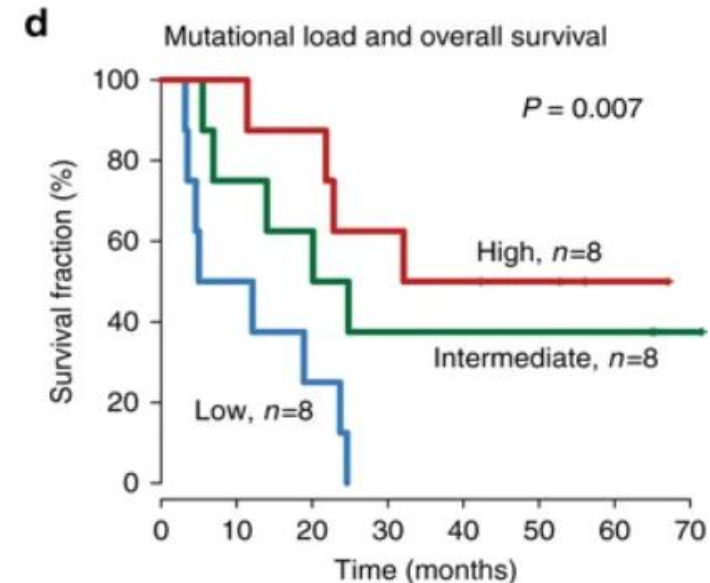
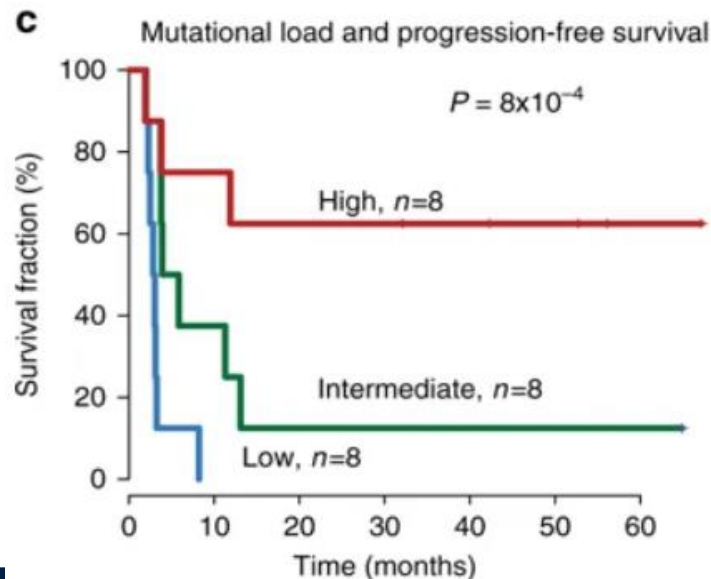
ARTICLE

DOI: 10.1038/ncomms14467-077-01440-0

OPEN

Mutational and putative neoantigen load predict clinical benefit of adoptive T cell therapy in melanoma

Martin Lauss¹, Marco Donia^{2,3}, Katja Harbst¹, Rikke Andersen^{2,3}, Shamik Mitra¹, Frida Rosengren¹, Maryem Salim¹, Johan Vallon-Christersson¹, Therese Törngren¹, Anders Kvist¹, Markus Ringnér⁴, Inge Marie Svane^{2,3} & Göran Jönsson¹

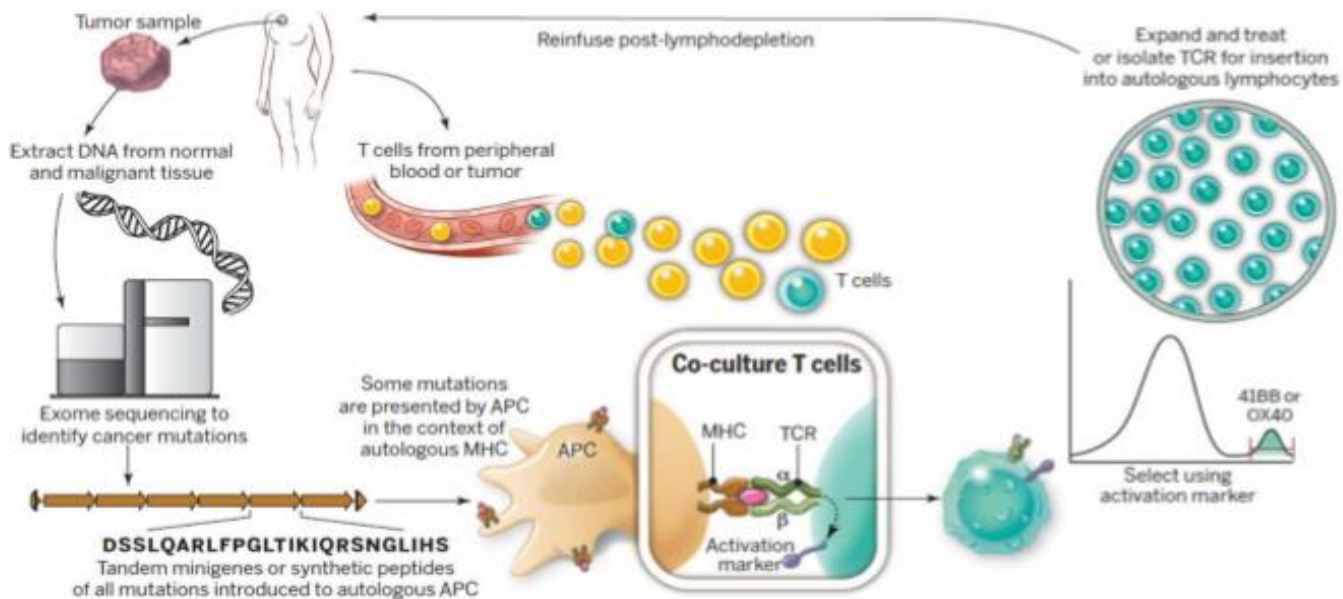


BIOMARCADORES

nature
medicine

Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells

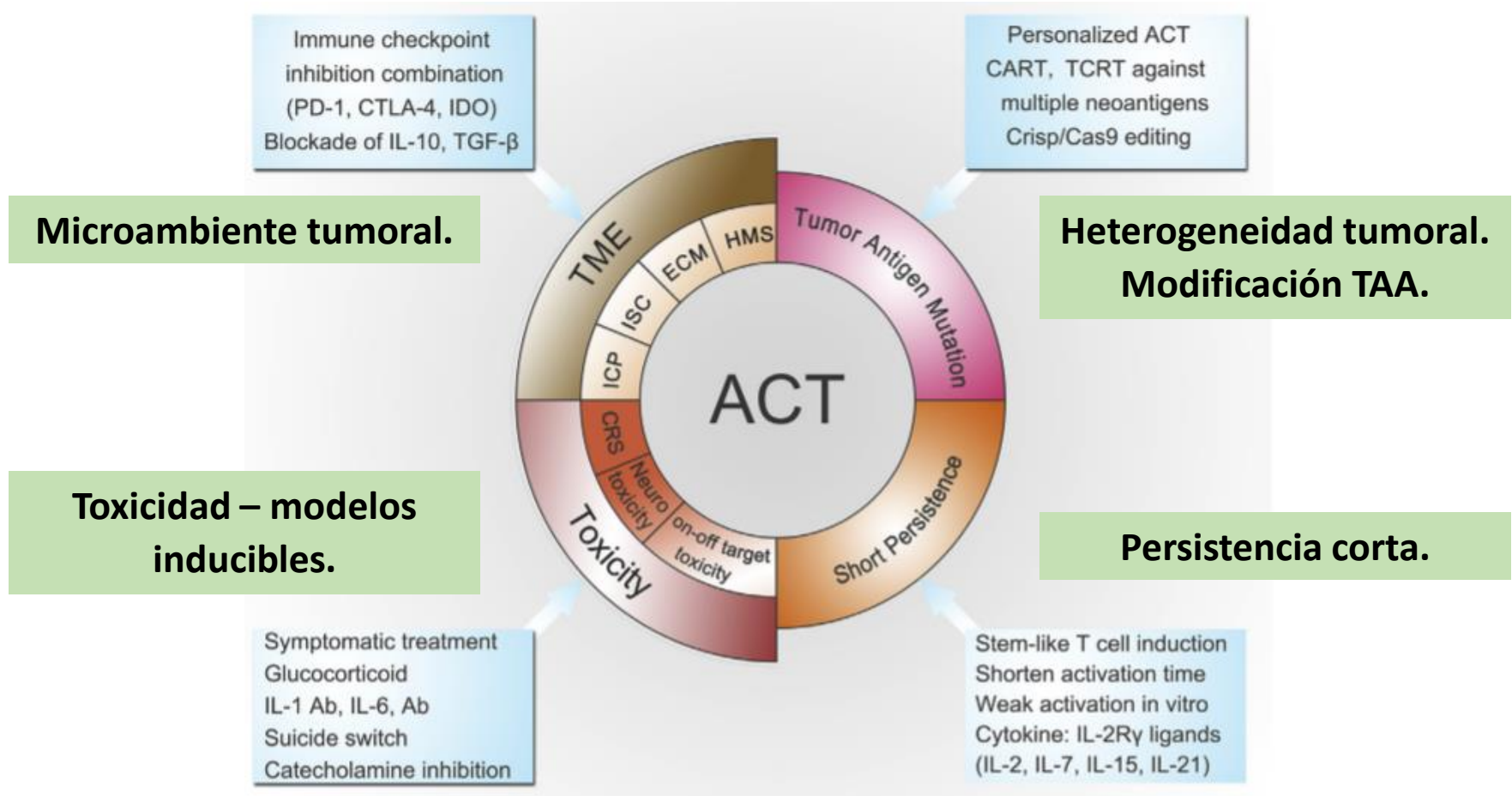
Paul F Robbins¹, Yong-Chen Lu¹, Mona El-Gamil¹, Yong F Li¹, Colin Gross¹, Jared Gartner², Jimmy C Lin³, Jamie K Teer^{4,5}, Paul Cliften³, Eric Tycksen³, Yardena Samuels^{2,5} & Steven A Rosenberg¹



Robbins et al. Nat Med 2013; Rosenberg & Restifo, Science 2015

V SIMPOSIO GETHI

LIMITACIONES FUNDAMENTALES → ESTRATEGIAS FUTURAS



V SIMPOSIO GETHI

CONCLUSIONES

- ✓ ERA de las INMUNOTERAPIAS → Relación indiscutible entre el sistema inmune y el cáncer.
- ✓ Dos estrategias de Terapia Celular Adoptiva:
 - TILs
 - Linfocitos T modificados mediante ingeniería genética: TCRs y CART.
- ✓ Periodo de búsqueda y prueba para los tumores sólidos → Tratamiento EXPERIMENTAL.
- ✓ Precios a pagar → Toxicidad y Coste.
- ✓ Retos: comprensión de la avidéz, reconocimiento y persistencia de dichos linfocitos T para que ejerzan el efecto anti-tumoral deseado.



Gracias por su atención

